

CAPÍTULO 10

ESTADOS HIPERANDROGÉNICOS

*“El pudor es una virtud relativa, según se tengan veinte,
treinta o cuarenta y cinco años”*

Honoré de Balzac

JUAN JOSÉ ESPINÓS GÓMEZ

INTRODUCCIÓN

Los estados hiperandrogénicos están constituidos por una serie de cuadros clínicos que en su conjunto se caracterizan por presentar una oferta androgénica superior a los órganos diana. Ello implica que podemos encontrarnos ante una síntesis y/o secreción excesiva desde las glándulas esteroidogénicas hacia el torrente circulatorio, con anomalías en el transporte de los andrógenos y/o finalmente con un aprovechamiento periférico superior. Clásicamente, el hirsutismo periférico o idiopático no ha sido considerado estrictamente como un estado hiperandrogénico, sin embargo su clínica puede ser similar a la que presentan los hiperandrogenismos y además en estos casos existe una regulación metabólica periférica anómala.

Oferta androgénica superior
en órganos diana

Los andrógenos son esteroides de 19 carbonos con capacidad de unión al receptor androgénico. Están producidos en las células estromales del ovario, en la capa reticular de la glándula suprarrenal y a partir de la conversión de otros precursores circulantes en el compartimento periférico (piel, grasa, hígado, etc.). La testosterona (T) es el principal andrógeno circulante y junto a la dihidrotestosterona (DHT) constituyen los

Testosterona:

- 50% conversión periférica
- 25% ovario
- 25% suprarrenal

esteroides androgénicos más potentes. La dehidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenodiona (³₄) no tienen actividad androgénica por sí mismos debiendo ser convertidos periféricamente para ejercer su acción. Por último, existen metabolitos androgénicos de la DHT como el androstenodiol o la androsterona que son productos terminales. En una mujer normal se producen diariamente de 0,2 a 0,3 mg de T procediendo el 50% de la conversión periférica, el 25% del ovario y el 25% de la suprarrenal. La ³₄ procede a partes iguales por ambas glándulas mientras que la DHEA es producida preferentemente en la glándula adrenal (un 90%). La T circula unida a la proteína portadora de esteroides (SHBG) a la que se une con una alta afinidad siendo la fracción libre del 1 al 2%. La producción y el metabolismo de la SHBG están regulados por los esteroides y la insulina. Los estrógenos aumentan sus concentraciones mientras que el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo se acompañan de concentraciones más bajas.

Clasificación

Una forma práctica de clasificar los estados hiperandrogénicos es dependiendo de su fuente, en ováricos, suprarrenales o periféricos. Sin embargo, no es infrecuente la existencia de formas mixtas en las que un mismo defecto favorece un incremento de la androgénesis ovárica y suprarrenal. Independientemente de la fuente, otro sistema de clasificación es el que se basa en el grado de autonomía correspondiendo, las formas funcionales a aquellos cuadros en los que existe una dependencia (de las gonadotrofinas en el ovario o de la ACTH en la suprarrenal) y las tumorales cuando la hiperproducción no requiere un estímulo específico. La mayoría de los estados hiperandrogénicos corresponden al síndrome descrito en 1935 por Stein y Leventhal y rebautizado posteriormente como síndrome de los ovarios poliquísticos, que en su forma clásica se caracteriza clínicamente por hirsutismo, anovulación, esterilidad, obesidad y ovarios de

aspecto poliquístico. En la actualidad sabemos, gracias a la incorporación de nuevos métodos diagnósticos (radioinmunoensayo, pruebas de estimulación y frenación, ecografía transvaginal de alta definición, biología molecular, etc.), que diferentes cuadros etiológicos pueden manifestarse con un fenotipo similar por lo que podremos establecer un diagnóstico diferencial de diferentes entidades. En este capítulo analizaremos la mayoría de los cuadros que cursan con hiperandrogenismo aunque dada su elevada frecuencia así como las repercusiones tanto a corto como a largo plazo nos centraremos básicamente en la anovulación hiperandrogénica (AH) o hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF).

Distintas etiologías con el mismo fenotipo

CAUSAS DE HIPERANDROGENISMO

OVÁRICAS

Síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ)

Con el paso de los años ha recibido diferentes denominaciones siendo hoy las más aceptadas la AH o el HOF ya que reflejan de forma más fidedigna el origen de este complejo problema. El HOF es la endocrinopatía más común en la población joven y quizás también las más frecuente en toda la población femenina. Un 1-5% de la población general reúne las características clínicas clásicas, aunque así excluimos a las pacientes con ciclos ovulatorios que podrían corresponder a formas leves. Un 20-25% de las mujeres en edad reproductiva presentan criterios ecográficos de ovario poliquístico (OP), no obstante, sólo un 25% de éstas presentan alteraciones menstruales y menos de un 50% hirsutismo. Esta variabilidad en los porcentajes de la población supuestamente afecta viene condicionada por las diferencias que existen entre los diferentes autores para definir que pacientes

Es la endocrinopatía más común en las jóvenes

No existe perfil
característico

tienen una AH. La conferencia de consenso del Instituto Nacional de la Salud americano de 1990 establecía como criterios básicos el hiperandrogenismo asociado a la anovulación crónica, tras haber sido descartadas otras causas de anovulación como la hiperprolactinemia o las enfermedades congénitas enzimáticas suprarrenales. Esta definición que incluye un porcentaje elevado de estas pacientes, no refleja de modo fidedigno el estado actual de la cuestión ya que criterios que son y fueron considerados por otros autores esenciales para el diagnóstico pueden estar presentes solos o asociados sin que exista un perfil característico que permita diferenciar grupos etiopatogénicos. Una de las conclusiones más importantes que se derivan es que nos encontramos ante una población heterogénea en la que es difícil delimitar grupos específicos y aún más complicado homogeneizar criterios clínicos y diagnósticos como lo demuestra la gran disparidad de resultados que presentan los diferentes estudios. Es por ello por lo que, a riesgo de que parezcan datos inconexos, presentaremos algunos evidencias actuales que reflejan cual es el estado actual de la AH.

Se desconoce la causa

Factores etiológicos

Se desconoce una causa única y común a todos los casos de HOF, por lo que se acepta que su origen es multifactorial. El hiperandrogenismo ovárico, común denominador en la mayoría de pacientes, está condicionado por factores genéticos, disfunciones neuroendocrinas, anomalías enzimáticas y/o metabólicas o combinaciones de varias de las anteriores. El problema reside en saber si una paciente con alteraciones menstruales, ovario poliquístico pero sin hiperandrogenismo es lo mismo que otra con ciclos atáxicos, hiperandrogenismo pero ovario ecográficamente normal o que una tercera clínicamente asintomática pero con una imagen

sonográfica compatible con una poliquistosis ovárica y así continuar comparando con las múltiples combinaciones posibles. Si consideramos la respuesta como afirmativa entonces sería fácil suponer que existe un origen común y que las condiciones ambientales modificarían las características fenotípicas de cada caso. Sin embargo, este extremo no ha podido ser demostrado. Es más lógico pensar que estas pacientes sólo compartirían características clínicas similares siendo el punto de partida diferente en cada caso. De ello se deducen aspectos que después comentaremos como la posibilidad de que existan diferentes factores etiológicos o la necesidad de dar un enfoque personalizado tanto terapéutico como de pronóstico.

Distintas etiologías con clínica similar

1. *Factores genéticos.* La evidencia clínica de que existía una alta prevalencia familiar llevó a la realización de estudios con el objetivo de establecer un patrón común de transmisión hereditaria. Un factor genético de base explicaría dos características casi patognomónicas de este síndrome: el inicio precoz de la sintomatología y el carácter crónico de la enfermedad. Existen al menos cuatro estudios en los que se ha determinado un tipo de herencia autosómico dominante con una penetrancia superior al 90%, en la que los hombres con calvicie prematura y unas concentraciones más elevadas de andrógenos actuarían como portadores. Sin embargo, también se han publicado otros posibles patrones de herencia. Entre los genes afectos se encuentra el CYP17 que codifica para el citocromo P450c17 del que se han identificado polimorfismos en pacientes con HOF. Recientemente, también se han detectado polimorfismos del gen CYP11A que codifica para el citocromo P450scc responsable de la esteroidogénesis en sus primeros pasos. Asimismo, se han comunicado deleciones del brazo corto del cromosoma X. En los síndromes de insulinoresistencia (IR) grave se han detectado mutaciones del gen que codifica para el receptor

- Asotónico dominante
- Distintos genes

Alteración en la glándula suprarrenal

de la insulina. Se han descrito hasta 39 mutaciones con diferentes patrones de transmisión (dominantes y recesivos). La mayoría de casos corresponden a cambios simples de un par de bases que dan lugar a sustituciones de un aminoácido por otro en la proteína del receptor para la que codifican. Otras alteraciones tienen una base epigenética con cambios en la expresión del DNA pero sin modificaciones de su secuencia. Sin embargo, en la mayoría de los casos en los que existe una IR, ésta se atribuye a defectos postreceptor sin que hasta la fecha se hayan podido demostrar alteraciones del gen que codifica para el dominio de la tirosin-cinasa ni que exista una base genética para los problemas de fosforilación. Otro de los genes estudiados es el responsable de la producción de insulina ya que en los casos de HOF se ha apreciado anomalías en la primera fase de su secreción. En particular el VNTR (insulin gene variable number tandem repeat) del cromosoma 11p15,5. Los resultados demuestran una asociación entre los alelos de clase III de este gen y el SOPQ.

Alteraciones hipotálamo-hipofisarias

2. *Adrenarquia exagerada.* En la “hipótesis de la adrenarquia” el hiperandrogenismo ovárico se origina a partir de un desarrollo anómalo de la glándula suprarrenal. Un defecto enzimático primario o estímulos desconocidos no ACTH-dependientes inducirían una hiperplasia de la zona reticular. Esta alteración adrenal en la fase precoz de la maduración sexual o “adrenarquia excesiva” se acompaña de un hiperandrogenismo que conduciría a cambios neuroendocrinos y a alteraciones de la homeostasis ovárica.

3. *Alteraciones hipotálamo-hipofisarias.* Una tercera escuela es la “top-down” que defiende que las alteraciones neuroendocrinas, secundarias a anomalías en los núcleos centrales y en el hipotálamo, constituyen el defecto primario. Se ha descrito que una exposición precoz (peripuberal) del eje central a los andrógenos podría cambiar su

patrón de secreción en sentido masculino. Otras hipótesis destacan los defectos congénitos de la dopamina, la disminución del tono opiáceo central o los déficits de un factor atenuante del pico de LH que se produce por los folículos de pequeño y mediano tamaño.

Alteraciones en la teca a nivel celular

4. *Teoría de la disregulación enzimática.* El hiperandrogenismo parece ser la consecuencia de una disregulación en la producción de andrógenos por las células de la teca. Estas células responden mediante la producción de esteroides ante el estímulo de dosis bajas de LH. Sin embargo, cuando sus concentraciones superan los rangos fisiológicos no se obtiene un incremento paralelo de andrógenos debido a la desensibilización que la LH ejerce sobre sí misma. Las pruebas de estimulación ovárica indican que el ovario de estas pacientes escapa a la regulación negativa obteniéndose un patrón característico de secreción de andrógenos. Barnes y Rosenfield gracias a la administración única de un análogo de la GnRH objetivaron una hiperactividad de algunas enzimas de la esteroidogénesis que dependen del citocromo P450 α 17. Éste regula entre otras la actividad de la 17 hidroxilasa y de la 17,20 liasa tanto ovárica como adrenal. En situación basal existiría una sobreactividad de ambas que escaparía a la regulación negativa de los estrógenos sobre la LH. El resultado es un aumento de la producción de la 17 hidroxiprogesterona y de la androstenodiona. Tras un estímulo con GnRH esta situación se hace más evidente, apreciándose una respuesta de la 17 OHP a las 24 horas similar a la que presentan los hombres. Paradójicamente el aumento de ³⁴ no es paralelo al de la 17 OHP. De ello se deduce que la 17,20 liasa sí que respondería parcialmente a la regulación negativa tras un estímulo agudo. Estas alteraciones están presentes ya desde la menarquia y se han detectado también en mujeres con ciclos ovulatorios. Se podría concluir que las alteraciones se derivan de una anomalía en el metabolismo celular, y que por lo tanto, no sería necesario una

Hiperinsulinismo

hiperplasia o hipertrofia de la teca o un incremento excesivo de LH para que se manifestara el hiperandrogenismo.

Hiperinsulinismo
vs.
Hiperandrogenismo

5. *Teoría de la insulinoresistencia e hiperinsulinismo secundario.* Un 60-70% de las pacientes con HOF presenta una IR e hiperinsulinismo (HI) secundario. En un estudio realizado en nuestro centro se apreció tras tres determinaciones basales de insulina (I) y glucosa (G) y una sobrecarga oral con 100 g que las concentraciones de insulina, el cociente I/G y las áreas bajo las curvas respectivas eran superiores a las de un grupo control (figura nº 1). La IR es independiente del grado de obesidad, aunque su severidad está ligada al sobrepeso. Durante años ha sido motivo de discusión qué fenómeno era primario, si el hiperandrogenismo o el hiperinsulinismo. Las diferentes líneas de investigación que apoyan la hipótesis de que la hiperinsulinemia causa hiperandrogenismo se pueden resumir en tres: en primer lugar la I y/o el

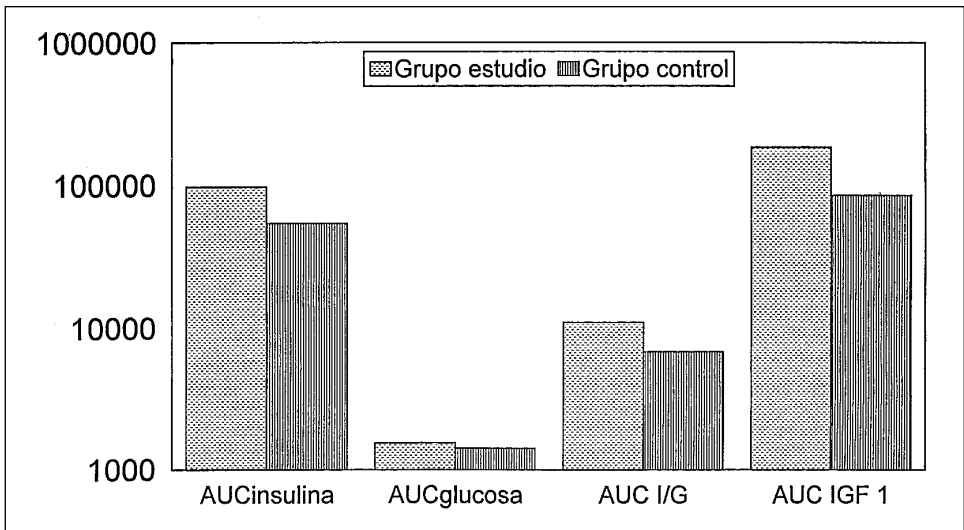


Figura 1. Área bajo la curva de la insulina (I), glucosa (G), cociente I/G 1 en pacientes con HOF (n = 14) y en un grupo control (n = 9).

IGF 1 tienen receptores en el ovario y su estímulo induce una respuesta funcional estimulando la síntesis y el acumulo de ³⁴, testosterona y dihidrotestosterona en la teca y la estroma, la actividad del sistema del citocromo P450 o la inducción de los receptores de LH. En segundo lugar, la administración aguda de insulina o glucosa a las pacientes afectas de ovario poliquístico induce un incremento en las concentraciones de andrógenos. Por último, en las mujeres obesas con ovario poliquístico, la dieta y el ejercicio que consiguen una pérdida de peso se acompañan de un descenso en las concentraciones de insulina y secundariamente de los andrógenos. Los mecanismos por los que el HI puede dar lugar a un HOF son múltiples y van desde la acción estimuladora directa de la I sobre el ovario al efecto depresor sobre la SHBG, los efectos sobre la esteroidogénesis adrenal y/o a ni el neuroendocrino central. La disminución en la sensibilidad a la insulina como ya se ha comentado puede estar condicionada por un déficit congénito de receptores de insulina. También se ha descrito la existencia de autoanticuerpos contra el receptor de la insulina como en los casos de la IR tipo B de Khan en la que suelen asociarse otras enfermedades autoinmunes. En la mayoría de pacientes con HOF e IR no se han apreciado alteraciones en los genes que codifican para el receptor no disminuyendo el número y/o la afinidad de los mismos. Recientemente, Adashi y cols. trabajando con adipocitos abdominales apreciaron que los receptores eran menos sensibles a la I. Resultados similares son los de Dunaif y cols en fibroblastos y músculo esquelético. En un 50% de los casos la capacidad de autofosforilación insulín-dependiente era normal, y en consecuencia, la incorporación de fosfato a la tirosin-cinasa era comparable a la de un grupo control. Sin embargo, el resto de pacientes presentaba una capacidad de

Alteraciones en receptor de la insulina

autofosforilación subóptima a expensas de una incorporación del fosfato a los residuos de serina, proceso insulín-independiente. Los residuos de serina fosforilados inhiben la actividad tirosinasa, de la cual dependen entre otras, la movilización del GLUT4 que facilita la entrada de glucosa en el citoplasma celular. Asimismo, la fosforilación de residuos regula la actividad de la 17-20 liasa por lo que una etiología única podría explicar el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo.

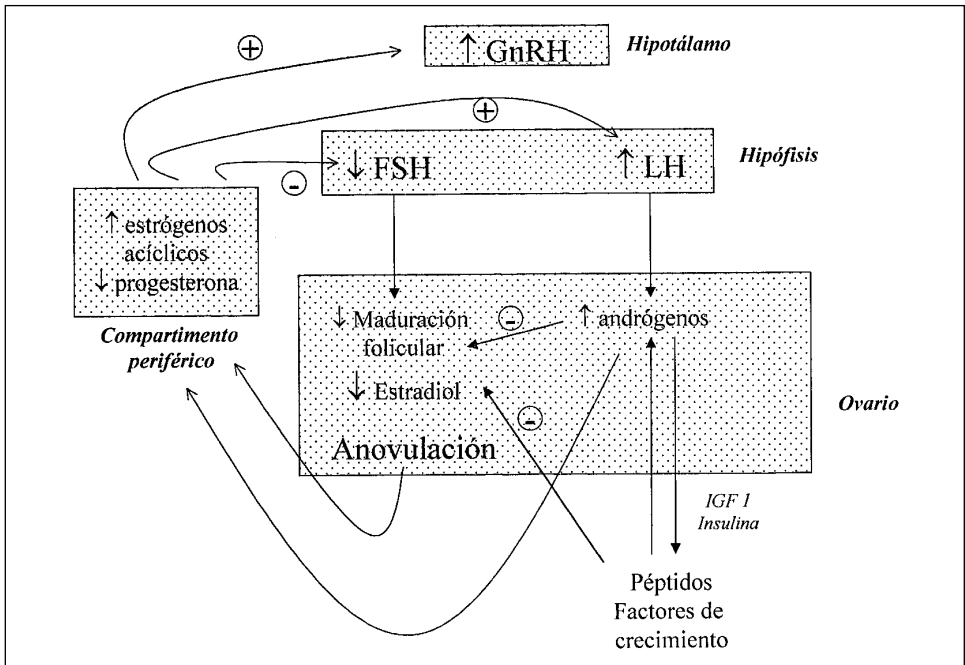


Figura 2. Fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos. Círculo vicioso descrito por Yen.

Fisiopatología

En el HOF el hipotálamo, la hipófisis, el ovario y el compartimento periférico modifican su respuesta en virtud del estímulo que reciben. Por lo tanto, se establece una situación que Yen definió de “círculo vicioso” con potenciales múltiples entradas (figura nº 2). Una vez establecida esta situación, el ciclo se autopropetúa sin que persista necesariamente el estímulo inicial. Los órganos involucrados mantienen indemne su funcionalismo y, por lo tanto, no existe un sustrato anatómico específico. Cuando rompemos la situación de círculo vicioso conseguimos restaurar el ciclo reproductivo. Las alteraciones más significativas se producen en el ovario donde es característico un aumento de la concentración de andrógenos. La esteroidogénesis ovárica anómala precisa un soporte anatómico y otro funcional: el primero viene condicionado por la atresia folicular con predominio de las células teca-intersticiales productoras de andrógenos sobre las células de la granulosa que metabolizan los anteriores a estrógenos. Funcionalmente podemos distinguir alteraciones en el estímulo que recibe el ovario y en la respuesta del mismo: respecto al primero, la teca produce andrógenos bajo la acción de la LH que serán metabolizados a estrógenos en la granulosa, proceso FSH-dependiente. En el HOF existen dos grupos de pacientes: aquellas en las que un aumento de la LH ejercería un efecto tónico directo sobre la producción de andrógenos. Un segundo grupo se acompañaría de concentraciones normales de LH que sin embargo generan un estímulo anómalo si otros metabolitos como la I, el IGF 1, la GH, etc. favorecen la adquisición de receptores para LH o aumentan su sensibilidad. A esto se le añade que también podría existir un déficit relativo de FSH. La respuesta del ovario a la LH está condicionada por la hiperfunción de la 17 hidroxilasa y la 17,20 liasa. Sin embargo, no existiría un hiperandrogenismo si la capacidad de

Ovario:

- Atresia folicular
- Aromatización insuficiente
- Aumento de andrógenos
- Disminución de SHBG

Hiperestronismo por
conversión periférica

Alteración HT-hipofisaria

aromatización fuera normal. En las células de la granulosa del ovario poliquístico existe una aromatización insuficiente. El principal factor que la condiciona es el déficit de FSH. También se han apreciado mutaciones del gen que codifica para la actividad aromatasas del citocromo P450 o incluso factores inhibidores de la aromatización que se producen en los folículos atrésicos. El resultado final de la interacción de estos fenómenos es el aumento de la concentración de andrógenos intraováricos y un defecto en la producción de estradiol y progesterona. La testosterona es secretada a la circulación general y vehiculada por la SHBG hacia los tejidos diana. Las pacientes con HOF presentan unas concentraciones anormalmente bajas de SHBG. Este hecho se ha atribuido clásicamente a la influencia negativa de los andrógenos sobre su producción hepática. Sin embargo, a concentraciones equiparables de testosterona la depresión de la proteína portadora es muy superior en mujeres obesas hiperinsulinémicas que en las pacientes delgadas. Se ha demostrado que la I y el IGF 1 inhiben la síntesis y la secreción de la SHBG por lo que constituye un factor determinante. El resultado final es un aumento de la testosterona libre que accede a los tejidos. Las pacientes obesas tienen una capacidad aromatizadora periférica también superior por el aumento de tejido graso. Al ser la T y ³⁴ metabolizadas periféricamente se crea una situación de hiperestronismo mantenido no compensado por una adecuada producción de progesterona. Ha sido motivo de controversia el efecto de los estrógenos (estróna (E₁) y estradiol (E₂)) sobre el eje hipotálamo-hipofisario. Si bien se aprecia una correlación entre las concentraciones de E₁ y los pulsos de LH, la administración o inhibición de E₁ no induce cambios en el patrón de secreción de las gonadotropinas. Tampoco se ha podido concretar el papel de los andrógenos, aunque la mayoría de estudios señalan su escasa influencia sobre la LH. En definitiva, una

alteración hipotalámica primaria o un feed back esteroideo anómalo, inducen un aumento de la pulsatilidad del GnRH y/o un sensibilidad hipofisaria superior al estímulo hipotalámico. Ello se refleja en unas concentraciones superiores de LH (aumento de la amplitud y posiblemente también de la frecuencia de los pulsos) y en unas concentraciones de FSH normales o disminuidas. Este patrón de secreción de gonadotrofinas cierra el “círculo vicioso” ya que como describimos, induce un estímulo anómalo sobre las estructuras esteroideogénicas ováricas.

Hipertecosis: células tecales luteinizadas en estroma ovárico

Hipertecosis ovárica

Es un trastorno no tumoral caracterizado por la presencia de islotes de células tecales luteinizadas en el estroma ovárico. Se asocia frecuentemente a obesidad, insulinoresistencia y acantosis nigricans. En la actualidad se piensa que más que una entidad clínica propia la hipertecosis constituiría una forma más florida de hiperandrogenismo ovárico funcional siendo sus síntomas en muchos casos indistinguibles de los que se presentan en tumoraciones ováricas de andrógenos. De hecho constituye la única forma funcional clínicamente reconocible durante la menopausia. Se produce como consecuencia de un proceso de diferenciación de las células intersticiales del ovario en células estromales luteinizadas que son esteroideogénicamente activas. Su etiología no es del todo conocida aunque la LH por su capacidad de inducir hiperplasia de las células intersticiales y de que éstas adquieran el potencial necesario para producir esteroides androgénicos podría ser la principal responsable. Sin embargo, si excluimos los casos que se presentan durante la menopausia, el resto se caracteriza por presentar concentraciones de LH normales. Por ello se ha hipotetizado que podrían existir sustancias que amplificaran su efecto. De ellas tanto la insulina como la IGF I son capaces de inducir luteinización

Infrecuentes

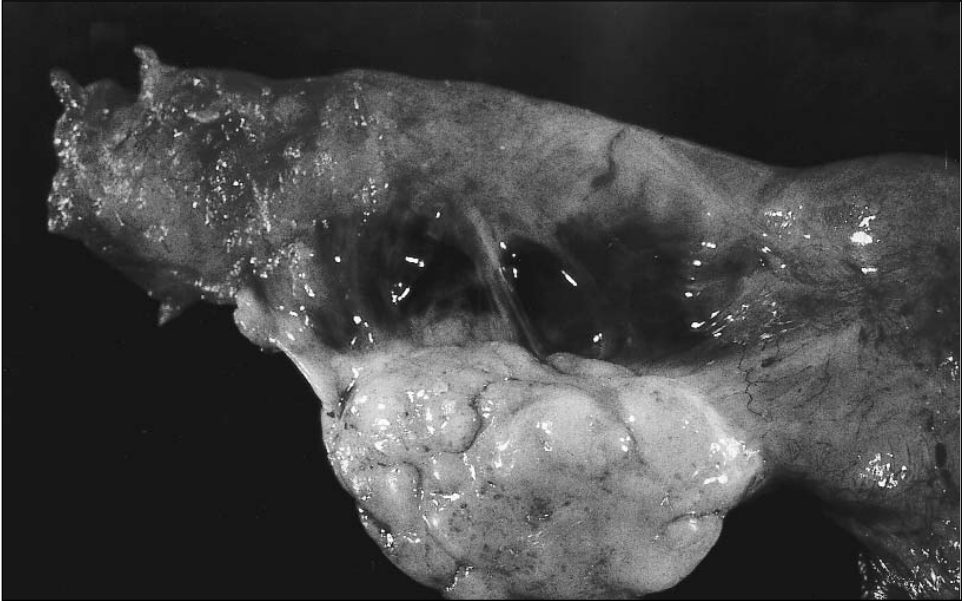


Figura 3. Aspecto macroscópico de la pieza quirúrgica de un ovario correspondiente a una hipertescosis ovárica.

Edades avanzadas

de las células estromales. De hecho la hipertescosis se asocia frecuentemente a IR e hiperinsulinismo secundario lo cual se traduce clínicamente en una frecuencia superior de obesidad, diabetes, hipertensión arterial o acromegalia.

La hipertescosis se caracteriza por la presencia de unos ovarios de aspecto sólido aumentados de tamaño con una cápsula engrosada de color amarillento (figura nº 3). Microscópicamente se aprecian células luteinizadas (grandes y poliédricas) en el estroma ovárico que en los casos moderados se acompañan de múltiples folículos que están ausentes en casos más severos.

Tumores ováricos productores de andrógenos

Los tumores productores de andrógenos son una entidad más bien infrecuente que dan lugar a

Tabla 1. Características de algunos tumores producidos por andrógenos

Tumoración	Edad (años)	Tamaño (cm)	Malignidad	Bilateral	Virilización
Fibrotecoma	59 (19-81)	1-20	Raro	3%	10%
Sertoli-Leidig	25 (2-84)	5-15	10%	Raro	25-77%
Luteoma del estroma	58 (28-74)	< 2-3	No	No	12%
Tumor de células de Leidig	61	< 5	Raro	Raro	75%

un hiperandrogenismo marcado, y consecuentemente, a signos y síntomas de virilización. El origen del hiperandrogenismo puede tener lugar en la misma tumoración o corresponder a la activación del estroma circundante de tumoraciones no productoras de

**Figura 4.** Tumor de Sertoli-Leydig. Aspecto macroscópico.

esteroides. La mayoría se suelen presentar en edades avanzadas, sin embargo, su presencia no puede ser descartada en la adolescencia por lo que a continuación se describen los más importantes (tabla nº 1).

No hay una clasificación unánime

Entre los primeros destacan los tumores de los cordones sexuales-estroma. De ellos el fibromatecoma es el más frecuente aunque sólo un 10% producen andrógenos. Son tumoraciones benignas, unilaterales y que se presentan en edades avanzadas (media de 59 años). Las células típicas del tecomato presentan abundantes lípidos intracitoplasmáticos, lo que confiere al tumor un color amarillento característico. Algunos pueden presentar células luteinizadas.

Los **tumores de Sertoli-Leydig (androblastomas o arrenoblastomas)** (figura nº 4) constituyen el 0,2% de las tumoraciones ováricas presentándose en pacientes jóvenes (media de 25 años) que se acompañan de manifestaciones androgénicas en un 25 a un 77% de los casos. Suelen ser unilaterales, quísticos y/o sólidos y lobulados variando su diámetro entre 5 y 20 cm. Las tumoraciones de mayor tamaño corresponden a aquellas que histológicamente son más indiferenciadas. No existe un acuerdo unánime respecto a cómo clasificar los diferentes subtipos, habiéndose descrito desde las formas muy diferenciadas hasta aquellas que tienen componentes heterólogos (músculo esquelético, cartílago o epitelio gastrointestinal). La mayoría se suelen diagnosticar en estadio Ia y menos de un 2% se extienden más allá del ovario. La supervivencia media a los 5 años es de un 66%. Histológicamente las formas diferenciadas contienen estructuras tubulares rodeadas de estroma con células de Leydig que contienen los típicos cristales intracitoplasmáticos de Reinke. Las formas indiferenciadas presentan un escaso desarrollo tubular rodeado de un estroma típico de

una gónada inmadura.

El **ginandroblastoma** es un tumor muy raro en el que se combinan elementos ováricos (células de la granulosa-teca) y testicular (Sertoli-Leydig). Son tumores unilaterales de 2 a 25 cm de diámetro que aparecen en pacientes jóvenes.

Los tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares (**SCTAT**) están compuestos por cordones sexuales en círculos concéntricos rodeando material hialinizado eosinófilo. Un tercio de estos casos se asocian al síndrome de Peutz-Jeghers siendo en estos frecuentemente bilateral y multifocal aunque benigno. Cuando se presenta aislado es unilateral pero en cambio puede metastatizar a los linfáticos.

Los **tumores de las células esteroideas**, también denominados de células lipoideas, están constituidos por células semejantes a las productoras de esteroides ya sean luteinizadas, de Leydig o adrenocorticales, constituyendo el 0,1% de todos los tumores ováricos. El luteoma del estroma que se presenta en mujeres postmenopaúsicas (media de 58 años) está constituido por células luteinizadas rodeadas de estroma que frecuentemente presenta áreas de hipertecosis. Suele ser pequeño y unilateral acompañándose raramente de hiperandrogenismo que en la mayoría de casos se deriva de la hipertecosis circundante. El tumor de células de Leydig que puede ser de tipo hiliar (80% de los casos) o no, también se suele presentar en edad avanzada (media de 61 años), unilateralmente, de pequeño tamaño y características benignas. En la mayoría de casos producen testosterona dando lugar a cuadros de virilización. Se componen de células poligonales con citoplasma eosinófilo y vacuolado en cuyo interior se identifican los cristales de Reinke. Los tumores de células esteroideas de tipo corticoadrenal son raros y de origen controvertido (restos de la corteza adrenal

Tumores no productores

del ovario situados ectópicamente o directamente de las células de Leydig). Al igual que los anteriores suelen ser pequeños, unilaterales y benignos. Por último, los más frecuentes son aquellos imposibles de clasificar. Un elevado porcentaje produce andrógenos (básicamente ³⁴) siendo tumores de aproximadamente 7 a 10 cm, color anaranjado y en un 6% de los casos bilaterales. Hasta un 25% de los mismos son malignos, la mayoría de ellos grandes y con mitosis y zonas de necrosis y hemorragia.

Produce una virilización en el feto hembra

Un segundo grupo está constituido por los tumores no productores de andrógenos con estroma funcionante. La activación del estroma puede estar producida por la HCG de tumores que contienen células sincitiotrofoblásticas o durante el embarazo en pacientes que tenían un tumor de Krukenberg. Para el resto de los casos la hiperproducción androgénica se atribuye a un incremento del volumen estroma estimulado por sustancias HCG-like. Este hecho se ha descrito con tumoraciones diversas entre las que se incluyen tumores primarios tanto epiteliales (serosos y mucinosos), como teratomas, disgerminomas, quistes benignos y tumores metastásicos.

Hiperandrogenismo y embarazo

Se han descrito entidades que cursan con hiperandrogenismo durante el embarazo:

No produce virilización

- **Luteoma.** De etiología desconocida aunque probablemente ligada al estímulo de la HCG, cursa en un 10-50% (media del 35%) de los casos con síntomas de virilización durante la gestación y diferentes grados de masculinización de los fetos hembra en el momento del nacimiento (hasta un 75% de los fetos hembra si la madre tenía síntomas de virilización). Su incidencia es desconocida siendo en muchos casos un hallazgo accidental durante el curso de una cesárea. Se

trata de una lesión pseudotumoral sólida, amarillenta y frecuentemente bilateral hasta en un 50%) de 6 a 10 cm de diámetro. Tanto las alteraciones ováricas como la clínica de hiperandrogenismo suelen regresar espontáneamente tras el embarazo.

- **Quistes teca-luteínico (*hiperreactio luteinalis*).** Suelen aparecer en mujeres con antecedentes de anovulación y ovario poliquístico como consecuencia de un aumento de la sensibilidad del ovario a la HCG. Asimismo se asocia a concentraciones muy elevadas de HCG como las que acompañan a gestaciones múltiples, hidrops fetal, molas hidatidiformes o neoplasias trofoblásticas. Clínicamente se aprecian ovarios aumentados de tamaño (hasta 30 cm de diámetro) con múltiples quistes de líquido claro o hemorrágico. Microscópicamente existe una marcada luteinización de la teca interna y de la granulosa. También suelen ser un hallazgo accidental aunque un 25% de las pacientes presentan síntomas de virilización, pero a diferencia de la entidad anterior no inducen alteraciones fetales lo que probablemente se debe al efecto protector de la placenta que actúa metabolizando los esteroides. También regresa de forma espontánea tras la finalización de la gestación.

ADRENALES

La glándula suprarrenal, al igual que el ovario, posee toda la maquinaria suficiente para la síntesis de hormonas esteroideas. Por lo tanto, alteraciones intrínsecas de la esteroidogénesis como un estímulo excesivo de origen externo pueden dar lugar a un aumento en la producción de andrógenos. La frecuencia de estos cuadros es claramente inferior en la mujer si lo comparamos con los casos en que el hiperandrogenismo tiene un origen ovárico, sin embargo no por ello son

Tabla 2. Formas más comunes de hiperplasia suprarrenal congénita

Enzima defectuoso	Nombre	Metabolismo hidroelectrolítico	Esteroide incrementado	Esteroides en defecto	Cromosoma
<i>21 hidroxilasa</i>	Perdedora de sal	Perdedora de sal	17 OHP, ³ ₄	Aldosterona Cortisol	6p
	Simple virilizante	Normal	17 OHP, ³ ₄	Cortisol	6p
	Parcial o no clásica	Normal	17 OHP, ³ ₄	No	6p
<i>11 hidroxilasa</i>	Clásica	Hipertensión	DOC, 11-dexosicortisol	Cortisol, 1/- Aldosterona	8q
	No Clásica	Normal	11 dexosicortisol, +/- DOC	No	8q
<i>3β hidroesteroide deshidrogenasa</i>	Clásica	Perdedora de sal	DHEA, 17OH Pregnenolona	Aldosterona Cortisol Testosterona	1q
	No Clásica	Normal	DHEA, 17 OH Pregnenolona	No	¿?

DOC: Desoxicortisol, DHEA: Dehidroepiandrosterona, 17 OHP: 17 hidroxiprogesterona, ³₄: androstenodiona.

menos importantes ya que en muchos casos es posible una terapia específica. Entre las alteraciones se pueden destacar:

Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

Constituyen un conjunto de cuadros, heredados de forma autosómica recesiva, en los que los enzimas responsables de la metabolización de los diferentes productos de la cascada esteroidea funcionan de forma anómala. El resultado es un acúmulo de los metabolitos previos al lugar en donde se encuentra el enzima afectado junto a un déficit de productos terminales, lo que se traduce es una activación del sistema de retroalimentación negativo entre la suprarrenal y la hipófisis. El consiguiente incremento de ACTH conducirá a

una hiperplasia de la glándula adrenal. Tanto la cantidad como el tipo de esteroides acumulados así como las deficiencias dependerá de donde se produce el bloqueo y si este es parcial o total. Entre los diferentes procesos se pueden destacar (tabla nº 2):

Correlación entre defecto genético y clínica

Déficit de 21-hidroxilasa

La 21 hidroxilasa media la síntesis de 11 desoxiconisol a partir de la 17 OHP en una vía que conduce a la producción de cortisol y aldosterona como productos finales. Constituye el defecto más frecuente (entre el 90-95% de todos los casos de HSC). La frecuencia depende de la población estudiada variando de 1/600 a 1/12.000 para la forma clásica o total y de 1/27 a 1/300 para las formas parciales de HSC. En las mujeres con hiperandrogenismo ésta última es la responsable de un 1-5% de todos los casos.

Genética molecular

La 21 hidroxilasa es catalizada por el citocromo P450c21 que está codificado por el gen CYP21 y el pseudogen CYP21P, cada uno de ellos con 10 exones y 9 intrones, localizados cerca de los genes del complemento C4B y C4A en el brazo corto del cromosoma 6. Ambos genes son homólogos en el 98% de las secuencias de nucleótidos de los exones y en un 96% de los intrones. Todas las mutaciones descritas son el resultado de deleciones de CYP21 o de conversiones del mismo como consecuencia de transferencias de fragmentos mutados desde el pseudogen. En general existe una correlación entre la severidad del defecto genético y el de las manifestaciones clínicas, aunque no siempre es posible relacionar un fenotipo con un genotipo determinado.

- Pérdida de sal
- Virilización

Formas clínicas

Se han descrito tres formas clínicas siendo las que cursan con pérdida de sal y la virilizanle las

- Hipertensión arterial
- Retención de líquidos

que presentan características específicas. La primera, que corresponde a un 75% de los casos, se caracteriza por una producción inadecuada de aldosterona lo que se traduce en la aparición precoz (segunda semana de vida) de crisis de vómitos, decaimiento y falta de incremento ponderal. La afectación suele ser mayor en varones ya que la ausencia de genitales ambiguos retarda su diagnóstico. La alteración hidroelectrolítica se caracteriza por una hiponatremia, hiperpotasemia, disminución de la excreción de sodio y un aumento de la actividad de la renina plasmática que si no se corrigen llegan al fallecimiento del neonato. En la forma virilizante hay cierto grado de producción de cortisol y aldosterona por lo que las manifestaciones se limitaran a una masculinización de los genitales externos (clitoromegalia, fusión de pliegues labioescrotales y alteraciones del desarrollo del seno urogenital). La elevada exposición a los andrógenos confiere un aspecto masculino (incremento de la masa muscular, vello pubiano, etc.) y favorece el cierre precoz de las epífisis siendo la talla final corta. La pubarquia suele estar adelantada siendo habitual la calvicie frontotemporal, la voz ronca, la hipoplasia mamaria y el acné severo. En tercer lugar tenemos las formas parciales o no clásicas de HSC. En estos casos la actividad enzimática es suficiente para que la producción de cortisol y aldosterona se encuentren dentro de los límites de la normalidad mientras que el acúmulo de esteroides androgénicos (básicamente 17 OHP) se manifiesta de forma prácticamente indistinguible a la del HOF.

Déficit de 11 β -hidroxilasa

Tumores

Constituyen el 5% de los cuadros de HSC. El gen que codifica la 11 hidroxilasa se encuentra en el cromosoma 8. Su déficit da lugar a un acúmulo de 11 desoxicortisol y 11 desoxicorticosterona dando lugar a retención de líquidos e hipertensión

arterial. Dependiendo de la gravedad y momento en que se produce el hiperandrogenismo las manifestaciones fenotípicas van desde una ambigüedad sexual (clitoromegalia, fusión de labios o s, hipospadias, etc.) a unos genitales externos normales.

Déficit de 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa

Su déficit se comporta una alteración en la transformación de metabolitos de la vía delta 5 (pregnenolona y 17 hidropregnenolona) a la vía delta 4 (progesterona y 17 OHP). Se desconocen los genes implicados siendo muy raro su déficit total. La precariedad de cortisol y aldosterona conlleva una clínica similar a la forma perdedora de sal que acompaña al defecto de la 21 hidroxilasa. Al acumularse sólo andrógenos débiles (DHEA y su forma sulfatada)(SDHA) no se producen signos de virilización siendo los genitales externos normales o existiendo sólo una ligera clitoromegalia.

Se han descrito otros defectos entre los que se incluyen los de la colesterol desmolasa, la 17,20 liasa, la 17 hidroxilasa o la corticosteona-metiloxidasa de los que sólo existen casos referenciados.

Hipersensibilidad a andrógenos

Tumorações suprarrenales productoras de andrógenos

Los **adenomas suprarrenales** son tumores benignos pequeños de menos de 7 cm de diámetro más frecuentes en la mujer y que se diagnostican en la cuarta década de la vida. Pueden producir uno o más andrógenos adrenales y/o testosterona.

Los carcinomas adrenocorticales son tumores de gran tamaño que frecuentemente en el momento de diagnóstico ya presentan cierto grado de invasividad local. La mitad son funcionantes produciendo tanto andrógenos como corticosteroides y/o mineralcorticoides. Pueden metastatizar a pulmón, hígado, cavidad peritoneal, hueso, etc.

Diagnóstico por exclusión

HIRSUTISMO IDIOPÁTICO O PERIFÉRICO

En la actualidad es motivo de controversia si el hirsutismo periférico constituye una entidad propia. En teoría deberían incluirse en este grupo a las pacientes que presentan síntomas de hiperandrogenismo (hirsutismo asociado o no a acné), ciclos menstruales regulares y parámetros hormonales androgénicos (T, ³₄, etc.) en el rango de la normalidad. Sin embargo, se ha apreciado que pacientes catalogadas de hirsutismo idiopático presentaban concentraciones bajas de SHBG (y en consecuencia un incremento de la testosterona libre) y/o incrementos leves de la producción ovárica y/o suprarrenal de andrógenos que no se detectaban con los métodos convencionales de estudio (determinaciones hormonales basales) o un patrón ecográfico de ovario poliquístico. Desde un punto de vista etiopatogénico estas pacientes deberían presentar un aumento de la sensibilidad periférica a un estímulo androgénico normal. La hipersensibilidad vendría condicionada por un aumento de la conversión periférica de testosterona a DHT (principio activo) o por un aumento de la sensibilidad y/o afinidad del receptor androgénico. No obstante, los diferentes métodos de estudio que disponemos no han aportado datos clarificadores al respecto. No existen diferencias entre los niveles de DHT entre las pacientes con o sin hirsutismo. Suponiendo que existiera un aumento del número de receptores o de la afinidad de éstos a los

Amplio espectro clínico

a n d r ó g e n o s debería existir un aumento paralelo de los metabolitos de la DHT. En este sentido el 3 alfa androstenediol y/o su forma glucuronada podrían constituir un buen marcador del metabolismo periférico. Sin embargo, tanto las pacientes con hiperandrogenismo como aquellas en las que no se detecta hiperproducción androgénica presentan valores que se correlacionan con las concentraciones de andrógenos plasmáticos. En conclusión, no existen parámetros objetivos de una “aprovechamiento periférico superior”, y en estos casos el diagnóstico suele realizarse por exclusión.

Síntoma casi constante

CLÍNICA

Las pacientes con hiperandrogenismo presentan un amplio espectro clínico debido a la gran heterogeneidad etiológica. Los signos y síntomas están condicionados tanto por el carácter y la cantidad de andrógenos secretados como por el momento de la vida en que se inician los trastornos y la evolución de cada cuadro. Estas diferencias son tangibles cuando el diagnóstico diferencial se establece entre una forma tumoral (ovárica o suprarrenal) o una funcional (como el HOF o las formas no clásicas de HSC) o cuando el hiperandrogenismo es precoz como en los cuadros clásicos de HSC o tardío siendo un ejemplo las tumoraciones ováricas que suelen diagnosticarse durante la menopausia. El mapa se complica si tenemos en cuenta que una misma enfermedad puede presentarse con una diversidad de fenotipos, siendo el HOF el máximo exponente de este grupo ya que una paciente con alteraciones menstruales, ovario poliquístico pero sin hiperandrogenismo, otra con ciclos atáxicos, hiperandrogenismo pero ovario ecográficamente normal o una tercera clínicamente asintomática pero con una imagen sonográfica compatible con una poliquistosis ovárica pueden corresponder al

Alteraciones en la ovulación

mismo grupo etiopatogénico. A continuación se describirán los diferentes síntomas.

No sólo es la anovulación

ALTERACIONES MENSTRUALES Y DE LA FERTILIDAD

Constituye un síntoma casi constante de los estados hiperandrogénicos y abarca desde la ataxia menstrual (oligomenorreas y polimenorreas) hasta la amenorrea. En las formas funcionales están presentes en un 75-80% de las pacientes siendo característico que las alteraciones menstruales se inicien tras la menarquia. De éstas, un 40-50% cursan con amenorrea y un 25-30% con oligomenorrea. En cambio las pacientes con tumores productores de andrógenos se caracterizan por presentar ciclos menstruales regulares previos y el deterioramiento es progresivo en un corto espacio de tiempo. Las alteraciones menstruales son en la mayoría de casos la consecuencia de los ciclos anovulatorios y en el resto de insuficiencias del cuerpo lúteo.

Inicio precoz

La imposibilidad de gestación esta asociada a las alteraciones en los procesos normales de desarrollo folicular, ovulación y formación del cuerpo lúteo. Hull en 1987 apreció que un 73% de las mujeres con infertilidad por anovulación correspondían a pacientes con HOF. Basándonos en criterios ecográficos en una población de 1741 mujeres con ovario polifolicular existía un 23% de mujeres estériles. En cambio, el análisis de 1.079 mujeres con HOF diagnosticadas por biopsia ovárica reflejó un porcentaje del 74%. Clásicamente la esterilidad se ha atribuido a la anovulación. No conocemos todos los mecanismos involucrados en las alteraciones del desarrollo folicular de estas pacientes. Básicamente el exceso de la LH o el incremento de su actividad que condicionan otros factores metabólicos como la insulina, la GH y IGF 1 favorecen una hipersecreción ovárica de andrógenos. Ello unido

a un déficit relativo (disminución de la sensibilidad de la célula de la granulosa) o absoluto de FSH (niveles circulantes bajos) condiciona una producción subóptima de estradiol y una androgenización folicular. La consecuencia de todos estos fenómenos es que existe un desarrollo folicular deficiente entrando los folículos en un proceso de atresia. Sin embargo, todos los casos de esterilidad no pueden ser atribuidos exclusivamente a la anovulación, ya que el porcentaje de pacientes con HOF que la presentan no supera el 50%. Se ha demostrado un nexo de unión entre el incremento en las concentraciones de LH, una disminución en las tasas de fertilización y/o un incremento de la de abortos. Este efecto parece estar mediado por la influencia negativa que unas concentraciones anormalmente elevadas de LH (en general superior a 10 UI/I) en fase folicular temprana y media ejercen sobre el folículo. Dekel en 1990 demostró que la LH en exceso puede inducir una disrupción de los procesos de intercambio en el espacio intercelular que existe entre las células del cúmulo y el oocito. Como consecuencia se produciría una disminución del AMPc intrafolicular y de inhibidor de la maduración oocitaria reanudándose la meiosis. La maduración precoz del oocito condicionaría un intervalo superior entre la finalización del proceso de maduración y su potencial fertilización quedando ésta comprometida, y en caso contrario, favoreciéndose la fecundación poliespermática con el consiguiente aumento de la tasa de abortos.

Aumento de pelo terminal

Acanthis nigricans

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Las manifestaciones cutáneas constituyen el síntoma más característico de los estados hiperandrogénicos. En los cuadros funcionales los síntomas se suelen iniciar de forma precoz tras la menarquia siendo las primeras manifestaciones

el acné y la dermatitis seborreica que se presentan en un 25-30% de los casos y en un 10-20% de los mismos, respectivamente. El acné como manifestación única y en la etapa peripuberal no suele ser signo de un hiperandrogenismo especialmente si su presentación es cíclica con relación a las menstruaciones. Se produce como consecuencia de un estímulo excesivo de la secreción de la glándula sebácea que se acompaña de alteraciones en la composición del sebo y queratinización anormal. El hirsutismo que afecta a un 60-70% de las pacientes, se caracteriza por un aumento de pelo terminal en las zonas andrógenosensibles, preferentemente el labio superior, el mentón y la zona infraumbilical. Otras zonas afectadas son la parte superior e inferior de la espalda, el tórax, el antebrazo y los muslos. Aparece de forma progresiva y su intensidad está en relación con el grado del hiperandrogenismo, el tiempo de evolución y la sensibilidad periférica. También existen factores genéticos predeterminados que condicionan que el número de folículos pilosos a estimular por unidad de superficie sea diferente, hecho que es obvio cuando comparamos poblaciones como la asiática y la mediterránea. Por último, la acantosis nigricans (AN) es una alteración dermatológica caracterizada clínicamente por la presencia de lesiones verrugosas, aterciopeladas e hiperpigmentadas localizadas en la nuca, axila, pliegue submamario, y ocasionalmente en otros pliegues de la piel. Su examen anatomopatológico evidencia una proliferación de los queratinocitos de la epidermis (hiperqueratosis), papilomatosis e hiperpigmentación. Cerca de estas zonas pueden apreciarse otras alteraciones, en especial acrocordomas. Mediante técnicas de histocitoquímica se ha determinado la existencia en la dermis papilar, y en las propias lesiones, de un acúmulo de glicosaminoglicanos, en especial de ácido hialurónico. No se conoce la causa de esta alteración. Inicialmente se pensó que esta lesión

Obesidad es un factor de HOF

podría tener un origen autoinmune o ser el resultado del exceso de andrógenos que presentan estas pacientes. Sin embargo, existe una relación directa entre el grado de hiperinsulinemia y el de acantosis, lo que implica un posible estímulo directo de la insulina sobre la epidermis. La AN es un epifenómeno de otras enfermedades benignas y malignas. Se ha utilizado como un marcador de varios tipos de adenocarcinoma, siendo el de estómago el tumor con el que más frecuentemente se asocia. Si la AN se presenta en ausencia de enfermedad maligna, en un 90% de los casos existe una IR marcada. A la asociación de hiperandrogenismo, AN e IR se le ha denominado “s í n d r o m e hairan”. No existen fundamentos sólidos de que se trate de una síndrome con entidad propia correspondiendo a formas graves o avanzadas de

- Obesidad androide: en la cintura
- Obesidad ginecoide: en la cadera

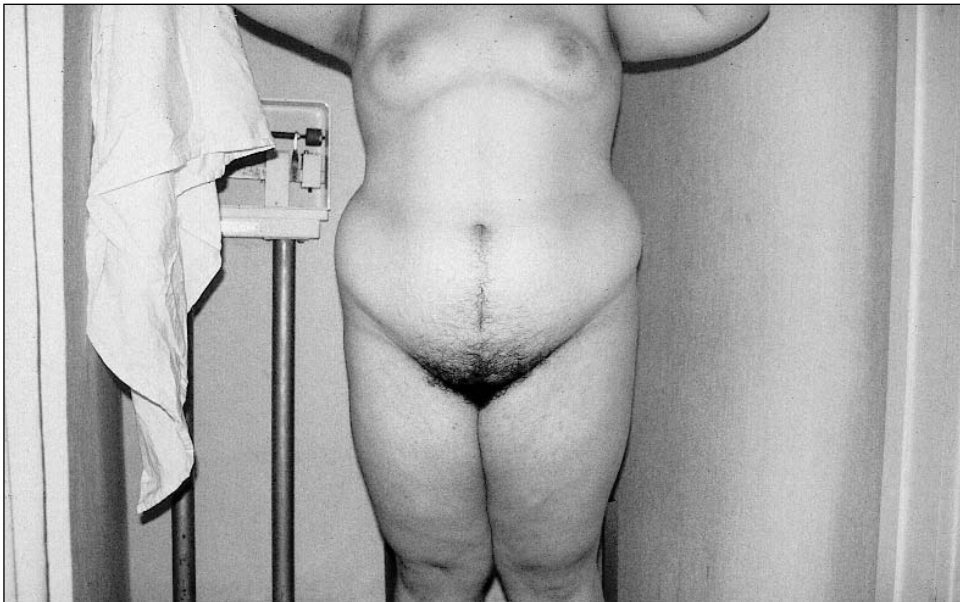


Figura 5. Paciente diagnosticada de HOF en la que se aprecia un hirsutismo moderado junto a una obesidad de predominio superior o androide.

Riesgo de patología en la madurez

hiperandrogenismo funcional. La mayoría de estos cuadros se acompañan de hipertecosis ovárica aunque también se han descrito asociados a ovarios poliquísticos. En estos casos la clínica de hiperandrogenismo suele tener un curso tórpido y de larga evolución a semejanza del HOF clásico. Sin embargo, se producen altas concentraciones de andrógenos que muchas veces están en el rango de las tumoraciones por lo que no es infrecuente que al hirsutismo le acompañen síntomas de virilización.

OBESIDAD

Alteraciones en los lípidos

La obesidad clásicamente formaba parte de los síntomas signos y síntomas que definían el SOPQ. Hoy sabemos que sólo se asocia al HOF en un 35 al 60% de los casos. El hiperandrogenismo puede alterar el índice de masa corporal (IMC) incrementando la masa muscular o estimulando la ingesta de alimentos. Sin embargo, no se han encontrado diferencias respecto a estos parámetros en pacientes obesas y no obesas. También se han involucrado alteraciones en el consumo energético. Independientemente de los aspectos puramente estéticos, la reducción de peso conlleva en un porcentaje elevado de casos la restauración de ciclos menstruales normales y una normalización de los parámetros bioquímicos. Ambos datos indican que la obesidad podría constituir un cofactor a considerar en la fisiopatología del HOF. Cuando ésta es mórbida se suele asociar a insulinoresistencia e hiperinsulinismo y es característica la presencia de acantosis nigricans. Se han descrito dos tipos de obesidad: la “androide” o de predominio superior en la que el acumulo de tejido graso en la cintura predomina sobre el de la cadera y la obesidad “ginecoide” o de predominio inferior en la que la relación es inversa (figura nº 5). Recientemente se ha apreciado una relación directa entre la IR y el

grado de hiperinsulinismo y la presencia de una obesidad androide. También se ha demostrado su asociación a otras alteraciones entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes o el cáncer.

Activación de la coagulación

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Las características fenotípicas de algunas pacientes, entre las que cabe destacar como ya se ha comentado la obesidad de predominio superior, así como las alteraciones bioquímicas (básicamente el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo) que se asocian con el HOF dan lugar a toda una serie de alteraciones metabólicas que aumenta el riesgo de diferentes patologías a partir de la cuarta o quinta década de la vida.

Más diabetes

Entre los cambios en el metabolismo cabe destacar los detectados en el perfil lipídico derivados de una disminución de la actividad lipolítica, alteraciones en la actividad de la lipoproteínlipasa hepática y de las proteínas responsables de la transferencia de los ésteres del colesterol. Ello se traduce en un incremento de las concentraciones de VLDL, IDL, LDL y triglicéridos y un descenso de las HDL. Cuando predomina la grasa a nivel abdominal, sus adipocitos poseen características diferenciales de los que se encuentran en los tejidos periféricos. Su volumen es mayor y presenta una tasa de lipólisis elevada. Esta alta sensibilidad al estímulo lipolítico probablemente consecuencia de la alta concentración de receptores beta-adrenérgicos. Los andrógenos aumentan el número de receptores beta del tejido adiposo. El resultado neto es una alta concentración de los ácidos grasos libres en la circulación portal que accederán al hígado. Estudios recientes sugieren que la acción de la insulina en los hepatocitos es sensible a los ácidos

Mayor riesgo de HTA

Siete veces más riesgo de IAM

grasos libres. Producen una inhibición de la capacidad de unión de la insulina, consecuencia de una disminución en el número de receptores y/o de una alteración de la capacidad funcional del complejo insulina-receptor. Los ácidos grasos también estimulan la gluconeogénesis mediante la activación de los enzimas específicos y favorecen la síntesis de VLDL, con aumento de la LDL y de la apoB.

También son destacables las alteraciones que se producen sobre el sistema de la homeostasis. El hiperandrogenismo favorece un aumento de la activación plaquetar. A su vez la IR se acompaña de un incremento de la capacidad de adhesión de las plaquetas, favorece la expresión de glicoproteínas de superficie que se unen al fibrinógeno y aumentan la producción de tromboxano. En conjunto hay una activación de la cascada de la coagulación lo que se traduce en un aumento del fibrinopéptido A y de los complejos trombina-antitrombina que a su vez activan al factor X y el PAI 1 que disminuyen la capacidad de fibrinolisis.

En su conjunto, todas las alteraciones metabólicas pueden traducirse a largo plazo en un incremento del riesgo relativo de diferentes enfermedades:

Ambiente hormonal anómalo

Intolerancia a los carbohidratos y diabetes del adulto. La primera alcanza una prevalencia en las pacientes con HOF de un 30-40% y la diabetes se presenta hasta en un 15% de la población afectada, porcentaje muy superior al 2-3% del grupo control. Además es característico que en estos casos el cuadro debute a edades más tempranas (entre los 30 y 40 años).

Hipertensión arterial. No existen datos que demuestren diferencias significativas entre las cifras tensionales de pacientes con HOF respecto a los grupos control en edades jóvenes aunque si que se aprecian tendencias hacia unas tensiones

superiores. En cambio, en edades avanzadas si que se ha demostrado un riesgo de hasta 3 veces más alto, constituyendo las alteraciones del ciclo (intervalo superior a 40 días) un factor predictivo del riesgo de hipertensión arterial. Entre los factores implicados se encuentran el aumento de la actividad simpática consecuencia del hiperinsulismo, la liberación adrenal de catecolaminas y glucocorticoides y factores hemodinámicos como el incremento del volumen cardíaco, la vasoconstricción vascular periférica o el aumento de la reabsorción renal de sodio.

Aumenta riesgo de Ca. de endometrio

Enfermedad cardiovascular. Se ha descrito un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) de entre 4 y 11 veces superior en pacientes con HOF. Dahlgren usando un modelo predictivo sobre la base de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, atribuyó a esta población una probabilidad 7 veces superior de IAM. Asimismo en estudios relativamente cortos se ha apreciado una incidencia superior de arteriosclerosis. No obstante, Pierpont no apreció diferencias significativas respecto a la mortalidad por enfermedad cardiovascular hecho que atribuyó al efecto beneficioso que podría tener el hiperestronismo relativo en estas pacientes. La predisposición a una enfermedad cardiovascular probablemente está condicionada por los factores de riesgo asociados entre los que destaca la obesidad, la hiperlipemia, la hipertensión arterial o la diabetes.

Complicaciones durante la gestación.

Diferentes estudios han demostrado un aumento de la incidencia de diabetes gestacional y estados hipertensivos del embarazo (EHE). Los resultados difieren situándose la incidencia de la primera entre un 16 y un 38% de las mujeres con antecedentes de HOF respecto a un 25% de la población normal, datos que sitúan el RR en 4,6. Los datos respecto a los EHE son menos concluyentes aunque los resultados disponibles

Individualizar cada caso

también demuestran una incidencia superior. En ambos casos la obesidad parece ser un factor independiente del incremento del riesgo.

Como ya se ha comentado los estados hiperandrogénicos se acompañan de un ambiente hormonal anómalo. De todas las causas de anovulación es la única que se acompaña de un estrogenismo basal mantenido a expensas de un incremento de la metabolización periférica de andrógenos a estrógenos. Ello se traduce en la existencia de un hiperestronismo mantenido sin contraprestación gestagénica por ausencia de actividad luteínica. Como consecuencia se ha demostrado un aumento de la incidencia de cuadros de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio especialmente en mujeres jóvenes. Se ha cifrado la prevalencia de neoplasia endometrial en mujeres con HOF en un 1% y el riesgo relativo

Tabla 3. Características de la anamnesis de pacientes que consultan por signos o síntomas de hiperandrogenismo

Inicio y evolución

Si está presente la pubertad y la evolución ha sido lenta o en cambio es de aparición tardía y rápida evolución.

Otros síntomas acompañantes

Acné, piel grasa, alteraciones menstruales, aumento del tamaño clitorideo, cambios de volumen de la voz o en el hábito corporal, caída del cabello (especialmente parietal y occipital), aumento de la libido.

Otros síntomas acompañantes sugestivos de una endocrinopatía

Acromegalia, hipotiroidismo, etc.

Factores que pudieran modificar la evolución del observador

- Si realiza algún método de depilación o cosmético. Frecuencia con la que se aplica estos métodos.
 - La edad. El ciclo de crecimiento del pelo cambia con la edad en zonas del cuerpo como la cara, los dedos o el cuero cabelludo.
 - La época del año. Durante el verano el ritmo de crecimiento es superior al invierno.
 - La toma de medicamentos, ya sea antiandrógenos o drogas que puedan inducir un crecimiento superior como los corticosteroides, los andrógenos sintéticos, la fenitoína, los anticonvulsivantes o el minoxidil.
-

de 3. Más controvertida es la relación entre HOF y cáncer de mama. Los datos de que disponemos presenta resultados contrapuestos y van desde un incremento de riesgo en mujeres postmenopaúsicas de 3,6 hasta una disminución de la OR (0,47; IC:0,26-0,85) pasando por la ausencia de interferencia entre ambos procesos.

Medición del pelo

VIRILIZACIÓN

Este término define la presencia de signos cutáneos de hiperandrogenismo severo a los que se añaden otros síntomas entre los que destacan un aumento del tamaño del clítoris, un incremento de la masa muscular de aspecto masculino, un agravamiento de la voz, el aumento de la libido, la hipotrofia mamaria y/o la caída de pelo preferentemente en la región frontotemporal. En general reflejan una exposición a hormonas con actividad androgénica, en especial a la testosterona, y suelen acompañar a las tumoraciones productoras de andrógenos y a los cuadros de hiperplasia suprarrenal congénita en sus formas completas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los estados hiperandrogénicos requiere un enfoque global de cada paciente del que forman parte los datos de la anamnesis y la exploración física, las determinaciones hormonales incluyendo las pruebas dinámicas, y por último, las exploraciones radiológicas. Asimismo es necesario individualizar cada caso adaptándose las diferentes pruebas a las características clínicas y al contexto de cada paciente. A continuación se expondrá la mayoría de estas pruebas para posteriormente realizar un enfoque racionalizado de las mismas.

Métodos semicuantitativos

EXPLORACIÓN FÍSICA

La consulta por hirsutismo es consecuencia de la percepción corporal subjetiva de la paciente. En estos casos debe tenerse en cuenta cual es el ámbito cultural y social que la rodea. Situaciones como la dificultad en encontrar pareja, la reacción de su pareja tras un primer contacto íntimo, la posibilidad de hirsutismo en su descendencia o la simple migración a otra población de características étnicas diferentes son factores que pueden obligar a una mujer a buscar consejo médico. Tras esta valoración previa, el interrogatorio debe encaminarse hacia los posibles factores etiológicos que figuran en la tabla nº 3.

La evaluación del crecimiento piloso se puede realizar por métodos cuantitativos o

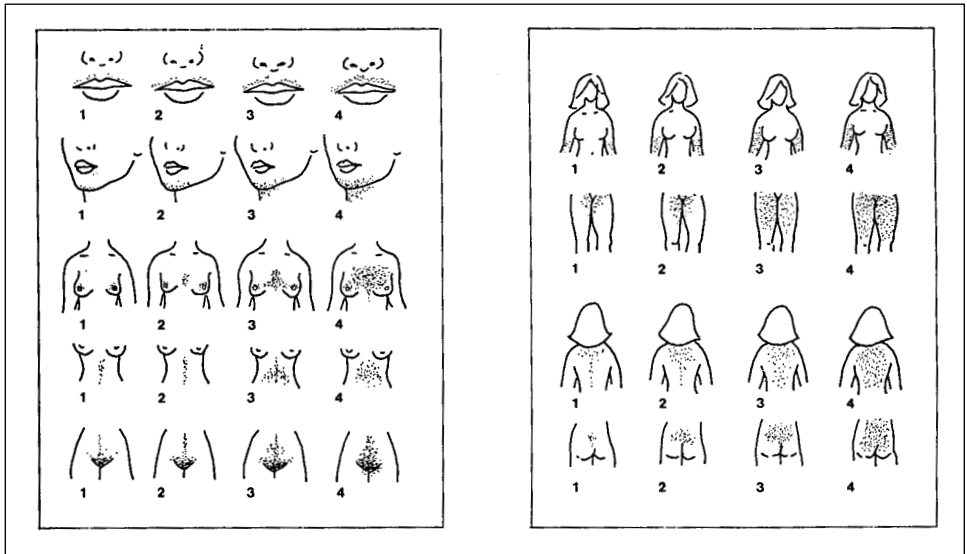


Figura 6. Sistema de evaluación del hirsutismo descrito por Ferriman y Gallwey. Las diferentes zonas andrógeno-sensibles se puntúan de 1 a 4 correspondiendo la puntuación total a la suma de las diferentes áreas.

semicuantitativos. Los primeros son más objetivos, aunque también más sofisticados y, en consecuencia, limitados a estudios clínicos. Entre estos destacan:

1. Rasurado y pesado o medición del pelo. Consiste en rasurar una zona del área corporal definida, y tras un período de crecimiento predeterminado proceder a un nuevo rasurado y evaluación. Se requiere la evaluación de un número determinado de pelos en cada paciente (entre 10 y 20). El pesado se realiza con una microbalanza y tiene el inconveniente que parte del peso obtenido corresponde a células muertas por descamación. La medición se realiza con un microscopio de 10 aumentos al que se incorpora una regla milimetrada que se hace coincidir con ambos extremos del pelo. Sólo se medirán aquellos pelos con ambos extremos en forma de bisel (ya que sólo estos corresponden a los previamente rasurados).

2. Burgess y Edwards describieron la técnica de la fotografía. Mediante un método fotográfico se mide la relación del crecimiento piloso. Sin embargo, este método no permite evaluar la pigmentación de la médula ni el calibre del pelo.

3. La técnica de Peerebomm-Wynia se basa en la medición de la densidad y diámetro del pelo en zonas determinadas.

4. Existen tricómetros especialmente diseñados que se acompañan de una lupa binocular. Se suelen asociar a una localizador de la zona con brazos ajustables.

Los métodos semicuantitativos, aunque menos objetivos, son de fácil aplicación clínica. Desde los estudios pioneros de Danforth y Trotter muchos trabajos han evaluado diferentes tests que incluían un número variable de zonas del cuerpo (dos, tres, etc., hasta 29), que a su vez eran graduadas sobre la base del color, textura o longitud del pelo (desde 2

Zonas más específicas de hirsutismo

- Abdomen
- Brazos
- Espalda
- Mentón

Cociente abdomen/cadera

hasta 9 grados). Los más destacables son:

1. Calificación facial simple de Bardin y Lipsett. Método sencillo que valora la presencia (+1) o ausencia (0) de pelo facial en tres regiones: labio superior, mentón y mejillas. A la barba completa se le asigna 4.

2. Método de Ferriman y Gallwey, modificado por Hacht (figura nº 6). Es el método más difundido ya que proporciona una apreciación del pelo total del cuerpo, teniendo en cuenta su distribución y crecimiento. Esta técnica permite realizar un diagnóstico y un seguimiento posterior de la paciente, evaluando la respuesta del pelo a los diferentes tratamientos. Básicamente se valoran de 11 áreas del cuerpo androgenosensibles. Cada zona es graduada de 0 a 4 con relación al volumen, textura y color del pelo. Para la mayoría de autores una puntuación superior a 8 tras la suma de las diferentes áreas es diagnóstico de hirsutismo. Sin embargo, algunos investigadores sólo consideran a un paciente hirsuta cuando presentan una puntuación superior a 10. Este hecho se debe a que este método que no establece diferencias de tipo étnico o genético y un 15% de las mujeres normales presentan puntuaciones superponibles a la de mujeres hirsutas. Por esta razón, se han investigado las zonas que tendrían una capacidad superior de discriminación entre ambos grupos. Estas corresponden al abdomen, los brazos, la espalda y el mentón. En definitiva, la mayor sensibilidad y especificidad (y por tanto la no superposición de puntuaciones) se obtiene tras la suma de las puntuaciones del labio superior, el mentón, el abdomen inferior y el muslo. Se ha demostrado que la puntuación total guarda buena correlación con el grado de hiperandrogenismo. Asimismo, existe una escasa variabilidad entre las evaluaciones de diferentes observadores en una misma paciente. Estas razones justifican que sea el método más utilizado en la actualidad.

Pruebas dinámicas son un complemento

La **virilización** representa un estadio más avanzado de hiperandrogenismo. Entre sus síntomas destaca la clitoromegalia que consideramos cuando la longitud del clítoris desde la base es superior a 1 cm. Otra posibilidad es calcular el índice clitorideo mediante el producto largo x ancho considerándose como diagnóstico si es superior a 35 mm².

Test gestágenos positivo:
Anovulación con
estrogenismo endógeno

La exploración física también incluirá una revisión ginecológica si procede, el cálculo del índice de masa corporal (IMC) mediante la fórmula: Peso/Talla^2 . Aunque no existe un acuerdo unánime la mayoría de autores adoptan un IMC de 25 kg/m como límite entre el normopeso y la obesidad. El cociente entre el perímetro del abdomen (a la altura del ombligo) y de la cadera (a la altura del trocánter) o “waist-hip ratio” (WHR) permite evaluar el tipo de obesidad. Un cociente superior a 0,85 es reflejo de una obesidad de predominio superior o androide.

DETERMINACIONES HORMONALES BASALES

Proporcionan información sobre la existencia o no de un hiperandrogenismo y el origen del mismo. En mujeres con ciclo conservado las determinaciones deberían realizarse en fase folicular temprana (de los días 2 a 5 del ciclo) mientras que cuando estamos ante una amenorrea existen discrepancias si deben practicarse postdeprivación gestagénica o pueden realizarse en cualquier momento. Entre estas tenemos:

- Determinación de gonadotrofinas: FSH y LH.
- Prolactina (PRL).
- Esteroides gonadales y suprarrenales: T, ³, ⁴, 17 OHP, SDHA, cortisol, desoxicortisol.
- Otras determinaciones: I y G, SHBG.

El índice de testosterona libre (ITL) se puede

determinar directamente pero en la práctica se obtiene del cociente entre la T y la SHBG por 100.

PRUEBAS DINÁMICAS

Las pruebas dinámicas constituyen un complemento de las determinaciones basales y se recurre a ellas con el objetivo de aumentar la capacidad diagnóstica del resto de pruebas. En algunos casos constituyen elementos claves en el proceso diagnóstico ya que permiten discriminar entre diferentes patologías. Genéricamente las podemos dividir en aquellas que están orientadas en el diagnóstico diferencial del tipo de amenorrea como la prueba de impregnación como gestágenos, las que permiten investigar si el hiperandrogenismo es funcional o tumoral como la supresión con análogos de la GnRH o por último las que ayudan a diferenciar su origen como la estimulación con ACTH o con análogos. A continuación describiremos las más utilizadas:

Buena correlación con el test de testosterona libre

- Test de impregnación con gestágenos. Con ella pretendemos evaluar el estrogenismo basal. Para ello junto a la determinación del estradiol plasmático también se han descrito otras pruebas que valoran el trofismo vaginal. En este caso se evalúa el grado de impregnación estrogénica endometrial. Consiste en la administración de progesterona natural (100 a 200 mg/d durante 5 días) o acetato de medroxiprogesterona (AMP) (10 mg/d/5 días). Un test positivo (hemorragia por privación tras el tratamiento) implica que existe un estrogenismo endógeno correspondiendo la mayoría de estos casos a anovulaciones hiperandrogénicas. Un test negativo puede completarse con la práctica de una prueba de impregnación con estrógenos y gestágenos (con un preparado contraceptivo oral combinado o mediante la asociación de valerianato de estradiol y progesterona o AMP). Si esta prueba

es positiva existe una integridad anatómica del útero y vagina e indica la existencia de una anovulación hipoestrogénica.

- El test de supresión con dexametasona y el de estimulación con ACTH tienen como objetivo discriminar entre el origen ovárico o adrenal de los andrógenos. En ambos casos el metabolito estudiado es la 17 OHP basal y postestímulo y eventualmente el cortisol. La supresión con dexametasona puede ser corta (1 mg de DXM a las 11 de la noche y determinaciones hormonales a las 8 de la mañana del día siguiente) o larga (2 mg al día de DXM durante 7 días consecutivos). En ambos casos los individuos normales presentan un cortisol inferior a 5 ng/ml mientras que en la enfermedad de Cushing los valores suelen ser superiores. La prueba de estimulación con ACTH se utiliza para el diagnóstico de las formas parciales de hiperplasia suprarrenal congénita estando especialmente indicada cuando obtenemos valores basales de 17 OHP moderadamente elevados (superiores a 6 nmol/l o dos veces más altos que los valores de la población normal e inferiores a los considerados como diagnósticos). Consiste en la administración de 250 mcg de tetraocstáido soluble por vía endovenosa con medición de la 17 OHP basal, a los 30 y/o 60 minutos. Si las concentraciones postestímulo son superiores a 30 nmol/l o el incremento (17 OHP a los 30' menos 17 OHP basal) superior a 9,5 nmol la paciente es portadora de una deficiencia enzimática suprarrenal. La medición de 17 hidroxipregnenolona, la SDHA y el 11 desoxicortisol también permite descartar otros defectos como los de 3 beta hidroxisteroideshidrogenasa o los de 11 betamonooxigenasa.
- El test de estimulación con agonistas de la GnRH (nafarelina o leuprolerina) tiene como

Técnica muy laboriosa

objetivo determinar alteraciones enzimáticas en la esteroidogénesis ovárica. Consiste en la administración de acetato de leuprolerina (500 mcg por vía subcutánea) con determinación de 17 OHP a las 21 horas del estímulo. La respuesta de la 17 OHP en pacientes con HOF es significativamente superior (de más de 4,75 nmol/l) a la obtenida en mujeres normales o con otras causas de hiperandrogenismo. Ehrmann demostró que en un 85% de los casos existía una buena correlación entre esta prueba y las concentraciones de testosterona libre tras la supresión con dexametasona. Sólo un 50% de las pacientes con LH elevada o una imagen ecográficamente compatible con ovario poliquístico presentan esta prueba positiva.

Sólo con altos niveles de andrógenos

- La evaluación del grado de IR tiene su interés tanto pronóstico (dada su relación con una incidencia más alta de diabetes tipo II o enfermedad cardiovascular) como terapéutico (administración de fármacos que mejoren la sensibilidad a la insulina). Existen múltiples pruebas de laboratorio diseñadas con el objetivo de evaluar el grado de IR. El test de tolerancia oral a la glucosa constituye el método más difundido en la actualidad. La resistencia a la insulina se pone de manifiesto por la aparición de hiperinsulinemia durante la prueba. No obstante, constituye una prueba poco específica y de baja reproductibilidad. Del apartado anterior se desprende que puede ser ventajosa la utilización de métodos que eviten el *feedback* entre la célula beta pancreática y el aprovechamiento de la glucosa a nivel celular. El test de tolerancia intravenosa a la glucosa permite evitar el metabolismo enterohepático. Bergman propuso el “minimal model” para distinguir la compleja interacción entre la secreción de insulina, su acción periférica, su metabolismo, así como, la acción de otras hormonas contrareguladoras. Este modelo permite mediante un análisis computado

evaluar el metabolismo de la glucosa independientemente de su respuesta a la I, y determinar la sensibilidad tisular a la misma. De Fronzo y cols describieron un método (“euglycemic insulin clamp”) que consiste en la infusión de insulina para mantener sus concentraciones plasmáticas constantes a niveles elevados (1.000 U/ml) o a niveles bajos (100 U/ml). Simultáneamente se administra G para mantener unas concentraciones prefijadas. Cuando se administra la I el consumo de glucosa aumenta, disminuyendo su producción a partir del glucógeno. El resultado es un descenso de la G plasmática, que puede ser estimado mediante la medición de la cantidad de glucosa perfundida. Si se mantienen estables las concentraciones de glucosa obtenemos el efecto neto de la I perfundida sobre el metabolismo glucídico y procedemos de la misma forma. Esta técnica es extremadamente laboriosa y particularmente molesta para la paciente, ya que requiere dos cateterizaciones intravenosas. El test de tolerancia intravenosa a la insulina consiste en estimular la incorporación de G al comportamiento intracelular. Una sensibilidad superior implica un descenso más rápido de la glucemia. Este descenso de la glucosa plasmática puede ser cuantificado mediante una constante (KITT) que se expresa en por ciento y por minuto. Por último, el test de supresión de la insulina se basa en la capacidad de inhibición de la producción de I mediante la administración de epinefrina, propanolol o somatostatina, junto a la administración exógena de G e I. Se asume que la infusión concomitante de estos productos actúa suprimiendo el metabolismo hepático de la G. La cantidad de glucosa perfundida representará la G total que es incorporada al organismo.

Varios criterios ecográficos

TAC ideal para
tumoraciones suprarrenales

- Prueba de supresión con análogos de la GnRH o anticonceptivos hormonales orales (AHO). El objetivo de este test es determinar el grado de

dependencia de la producción de andrógenos ováricos. Por ello se ha utilizado en el diagnóstico diferencial entre las formas funcionales y las tumorales. Consiste en la administración de un análogo de depósito o un AHO de 30 mcg o macrodosificado y evaluar la respuesta a la frenación de los andrógenos y más concretamente de la testosterona. La determinación concomitante de las gonadotrofinas servirán como parámetro de control de la inhibición del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico. Sólo tiene interés cuando los niveles basales de andrógenos son compatibles con los de una tumoración. El principal inconveniente de esta prueba es que se han descrito tumoraciones que son gonadotropin-dependientes en las que se aprecian disminuciones de las concentraciones de T durante la frenación.

Cuatro grupos:

- Hiperandrogenismo ovárico funcional
- Tumores productores
- Defectos enzimáticos
- Patología sistémica

DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

Estas pruebas complementan los datos obtenidos con la exploración física y las determinaciones hormonales y en algunos casos constituyen una pieza fundamental en el diagnóstico. Las más utilizadas son:

- Ecografía transvaginal. La sonda de 7,5 MHz permite la visualización de ambos ovarios ofreciendo toda una serie de características (tamaño, morfología, etc.) que junto al doppler color puede orientar hacia una u otra patología. Para algunas escuelas la ecografía constituye un criterio fundamental para el diagnóstico del HOF. En la actualidad siguen vigentes los criterios diagnósticos de Franks y Adams que definen el ovario poliquístico por la presencia de 8 o más folículos inferiores a 10 mm de diámetro y localizados en la periferia del ovario (imagen en “rueda de carro”) junto a un refuerzo del estroma que se muestra hiperecogénico. A

éstos se han incorporado nuevos parámetros como una superficie ovárica de más de 6 cm², el engrosamiento de su cápsula, un índice de esfericidad superior a 0,7 o una velocidad de más de 15 cm/s registrada con el doppler. Incluso se han establecido subclasificaciones de HOF sobre la base de la morfología sonográfica ovárica. En la práctica siguen siendo los criterios clásicos los comunmente utilizados. La ecografía también se utiliza para el diagnóstico de tumoraciones ováricas ya que hoy pueden ser visualizadas tumoraciones de hasta 0,5 cm de diámetro. En estos casos la tomografía axial computerizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN) no aumentan la capacidad diagnóstica de la ecografía.

Inicio rápido de hirsutismo es típico de los tumores

- La TAC abdominal constituye el método de elección para descartar tumoraciones suprarrenales y debe realizarse siempre que existe una sospecha tumoral, y sobre todo, si la ecografía de ambos ovarios es normal.
- Cateterización venosa selectiva. Constituye un método agresivo de diagnóstico que consiste en la introducción de un catéter en una vena periférica que es guiado hasta localizar las venas ováricas y suprarrenales en donde se realizan extracciones para la determinación de los parámetros androgénicos. Su utilización ha de ser excepcional y sólo reservada a aquellos casos en que las otras técnicas de imagen sean negativas, exista una probabilidad muy elevada de que exista una tumoración y el equipo de radiólogos estén familiarizados con la técnica. No existen suficientes estudios que indiquen cual ha de ser el gradiente entre las diferentes determinaciones que confirme la localización de la tumoración aunque concentraciones superiores a 270 ng/ml son altamente negativas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Testosterona es el parámetro más discriminador

De lo expresado en los apartados anteriores se podría deducir que tanto la orientación diagnóstica de los estados hiperandrogénicos puede ser relativamente fácil o muy compleja y dependerá de lo que el observador desee encontrar y de su experiencia en el campo y de los medios de que disponga. Antes de plantearse un esquema de decisión deberíamos preguntarnos que es lo que buscamos, con qué frecuencia se presenta y cómo lo definimos. En la práctica podríamos encuadrar los estados hiperandrogénicos en cuatro grupos: el hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF), los tumores productores de andrógenos, los defectos enzimáticos y los casos asociados a otras enfermedades (Sd de Cushing, hiperprolactinemia, acromegalia, etc.). Se pueden resumir los objetivos del diagnóstico diferencial en:

1. Evidenciar si existe una hiperproducción androgénica o un aprovechamiento periférico superior.

2. En los casos en que la producción androgénica está elevada, discriminar entre los trastornos funcionales y tumorales.

17 OHP diferencia hiperandrogenismos

3. Descartada la patología tumoral, apreciar si el origen del hiperandrogenismo es ovárico o suprarrenal.

Existen una serie de datos de la **anamnesis** que serán básicos para un correcto diagnóstico diferencial de los estados hiperandrogénicos:

- Edad de la menarquia y patrón menstrual tras la misma. Las alteraciones menstruales se suelen asociar a una hiperproducción androgénica ovárica. En el HOF son característicos que los síntomas se inicien tras la menarquia y que la evolución sea lenta y progresiva. No suele presentarse en los casos de hirsutismo idiopático, así como en las tumoraciones adrenales productoras de andrógenos poco potentes.

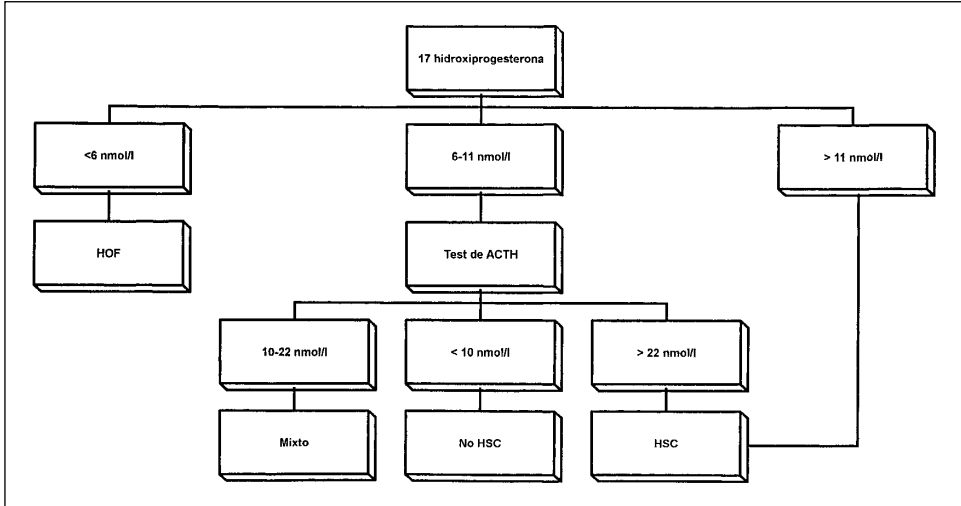


Figura 7. Esquema diagnóstico utilizado en el Hospital de Santa Creu i Sant Pau para el despistaje de las formas parciales de hiperplasia suprarrenal congénita.

- El momento en que la paciente tuvo la sensación subjetiva de hirsutismo y que progresión ha tenido. En los trastornos funcionales la clínica se inicia precozmente (tras la menarquia) y es de lenta evolución. Los tumores productores de andrógenos se caracterizan por un inicio tardío sin relación con la pubertad y una rápida progresión de los síntomas (1-2 años). El hirsutismo debe diferenciarse de la hipertrichosis que cursa con la presencia de vello fino, no pigmentado y distribuido en zonas no andrógeno-sensibles como la columna lumbar o los brazos (parte posterior). Los traumatismos, los procesos inflamatorios crónicos, la aplicación local de esteroides, el mixedema pretibial, los nevus o las anomalías congénitas (ej.: espina bífida) se acompañan de una hipertrichosis localizada. De forma generalizada puede asociarse a la anorexia nerviosa, el hipotiroidismo, la porfiria o a alteraciones del sistema nervioso central.

SDHA suele estar elevado en casos de HSC

- Historia familiar de diabetes, ataxia menstrual, hirsutismo o neoplasias hormonodependientes (hiperplasias o adenocarcinomas de endometrio).
- Síntomas como la sudoración profusa, el aumento o disminución de peso, las estrías rojovinosas, la obesidad troncular, etc. pueden orientar el diagnóstico hacia otros cuadros como el hiper o hipotiroidismo o el síndrome de Cushing.

Cociente LH/FSH no es tan válido

El primer objetivo del diagnóstico diferencial es discriminar las formas funcionales de hiperandrogenismo de las tumorales (ováricas o adrenales). La historia clínica es de gran valor, ya que la patología tumoral suele ser de inicio brusco, relativa corta evolución y donde son característicos los signos de virilización. La T constituye el parámetro más discriminador ya que valores superiores a 2,5-3 veces los de la población normal

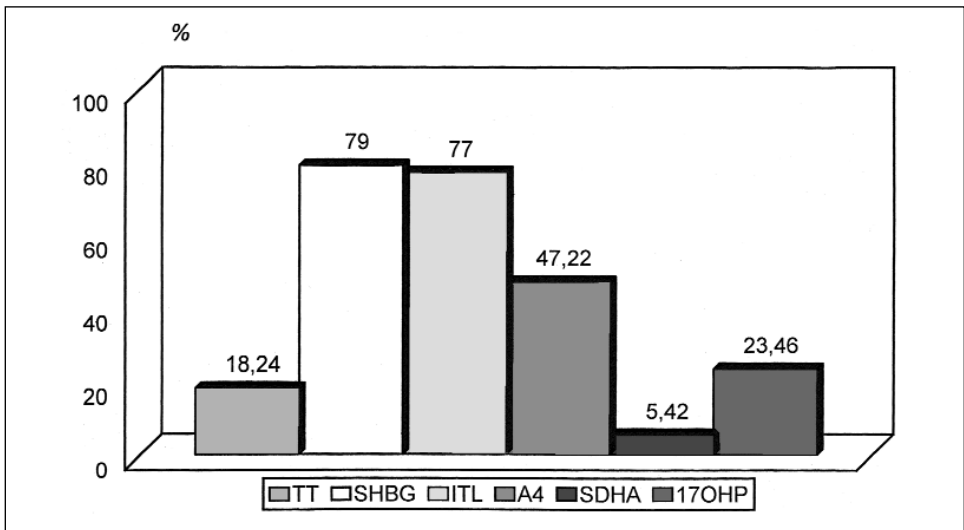


Figura 8. Parámetros androgénicos basales y proteína portadora de esteroides. Porcentaje de pacientes con HOF (n = 150) que presentan de cada uno de los metabolitos estudiados alterado.

son altamente sugestivos de tumoración productora de andrógenos. El diagnóstico se completará con la realización de una ecografía y una tomografía axial computerizada suprarrenal. En caso de duda pueden realizarse tests de frenación, aunque se han descrito tumoraciones que responden parcialmente a estas pruebas. La laparotomía exploradora constituirá el método definitivo de diagnóstico dado el gran número de falsos positivos y negativos de las exploraciones previas. En la hipertecosis ovárica también suelen apreciarse concentraciones de T anormalmente elevadas que se suelen acompañar de hiperinsulinismo y acantosis nigricans.

Una vez descartada la presencia de una tumoración debe diferenciarse los hiperandrogenismos ováricos de los adrenales (figura nº 7). La determinación de 17 OHP se ha demostrado como un buen parámetro discriminador. La 17 OHP puede estar aumentada en las mujeres con HOF debido a la mencionada

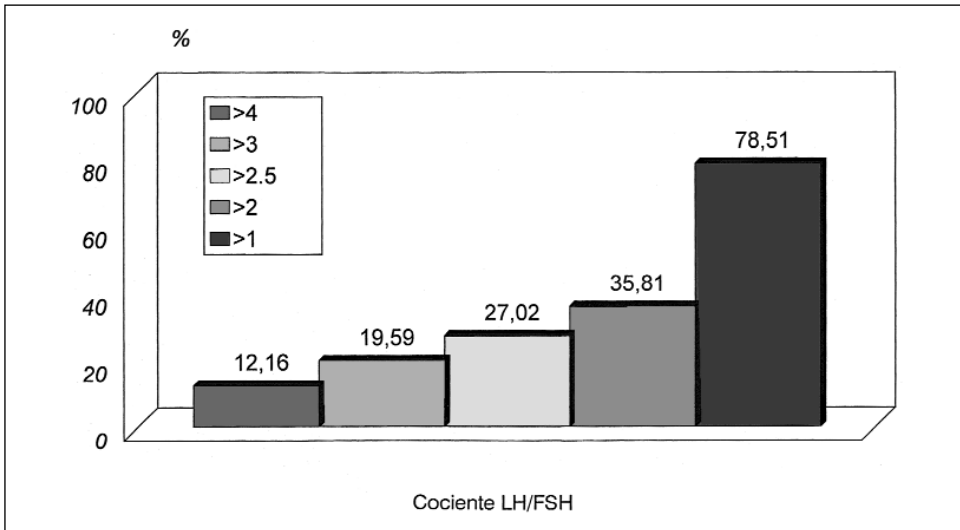


Figura 9. Cociente LH/FSH en pacientes con HOF.

Presencia de múltiples folículos se acompaña de mayor riesgo de hiperestimulación

disregulación del citocromo P-450, aunque concentraciones superiores a 6 nmol/l o 800 ng/dl en fase folicular temprana son altamente sugestivas de una hiperplasia suprarrenal congénita en su forma tardía o parcial. Cada laboratorio debe establecer a qué nivel se decide indicar un test de ACTH para descartar una forma parcial de HSC. En nuestro medio cuando las concentraciones basales superan los 15 nmol/l nos encontramos ante una FPHSC. Si las concentraciones superan los 6 nmol/l o 2 veces los valores de la población normal pero son inferiores a 15 nmol/l se deben realizar pruebas funcionales de frenación (test de dexametasona) y/o estimulación (test de ACTH). La ausencia de frenación o el un incremento sobre la basal de más de 9 nmol/l respectivamente, son indicadores de un origen adrenal. El diagnóstico definitivo sólo puede completarse con un estudio genético del que en la práctica no disponemos. El SDHA suele estar elevado en los casos de hiperplasia suprarrenal congénita (precoz y tardía), sin embargo se han descrito casos con valores normales.

Tras descartar estas patologías nos quedan los hiperandrogenismos ováricos funcionales. Existen dos aproximaciones diferentes: la hormonal y la ecográfica. Ambas pueden combinarse con un test de gestágenos ya que nos encontramos ante prácticamente el único tipo de anovulación normo o hiperestrogénica. Sin embargo, existen falsos positivos que se producen en los casos de hipogonadismo hipogonadotropos que están en fase de resolución. Si a los parámetros androgénicos antes mencionados le añadimos la SHBG y calculamos el índice de testosterona libre podríamos detectar un hiperandrogenismo en un 90% de los casos (figura nº 8). Las determinaciones de ³⁴ son de poco valor diagnóstico si no se acompañan del resto de determinaciones hormonales androgénicas. Dado su origen mixto (ovárico y adrenal) pueden apreciarse concentraciones elevadas en adenomas adrenales,

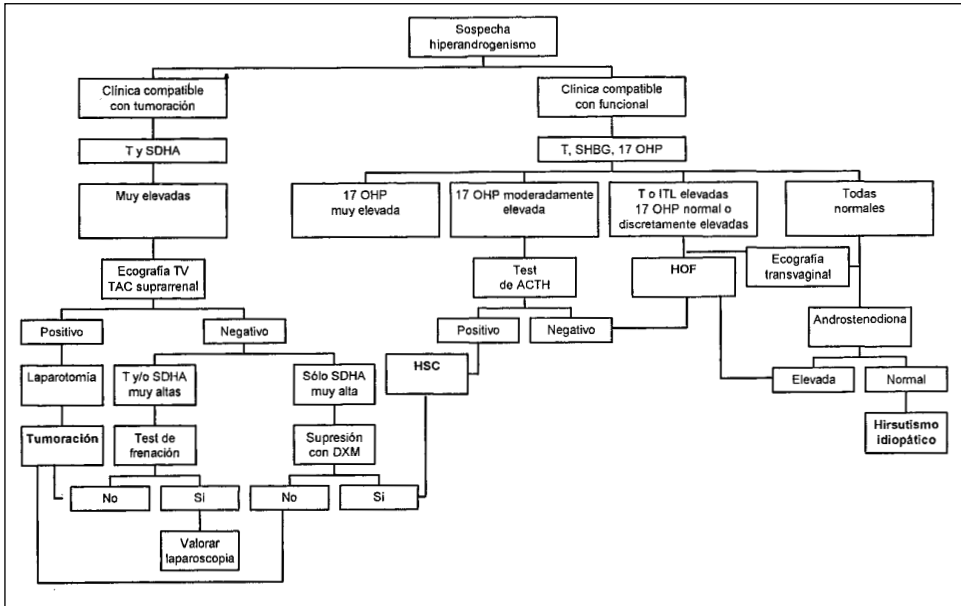


Figura 10. Esquema diagnóstico de los estados hiperandrogénicos (modificada de los documentos de la SEGO, 1998).

carcinomas, cuadros de hiperplasia suprarrenal congénita y ocasionalmente en tumores ováricos. Su aumento moderado aislado o coincidiendo con una elevación de la testosterona se aprecia en el HOF. El resto de parámetros androgénicos junto al cociente LH/FSH ofrecerán pocas ventajas diagnósticas respecto a los metabolitos antes citados. Concretamente de forma clásica se consideraba criterio diagnóstico del HOF el aumento de la concentración basal de LH con FSH normal o algo superior y un cociente LH/FSH superior a 2 o 3. Sin embargo, existen evidencias de dos grupos de pacientes (con LH alta y LH normal o ligeramente aumentada) y por tanto no es un criterio válido para pacientes obesas con insulina alta. Este hecho junto a la variabilidad de la LH consecuencia de su secreción pulsátil hacen que su sensibilidad y especificidad sean bajas en una sola determinación (figura nº 9). En cambio

Si bloqueo enzimático es importante se tratan con corticoides

cuando se practican determinaciones seriadas sólo en un 10% de los casos se encuentran dentro de la normalidad.

No existen datos que avalen el valor de determinar sistemáticamente la glucosa y/o insulina basal aunque sí es aconsejable en pacientes muy obesas o con antecedentes de diabetes gestacional realizar un test de tolerancia oral a la glucosa. Adornarían el diagnóstico la determinación del ITL previa supresión con dexametasona o el test de estimulación con GnRH, pero en la práctica clínica diaria su interés es

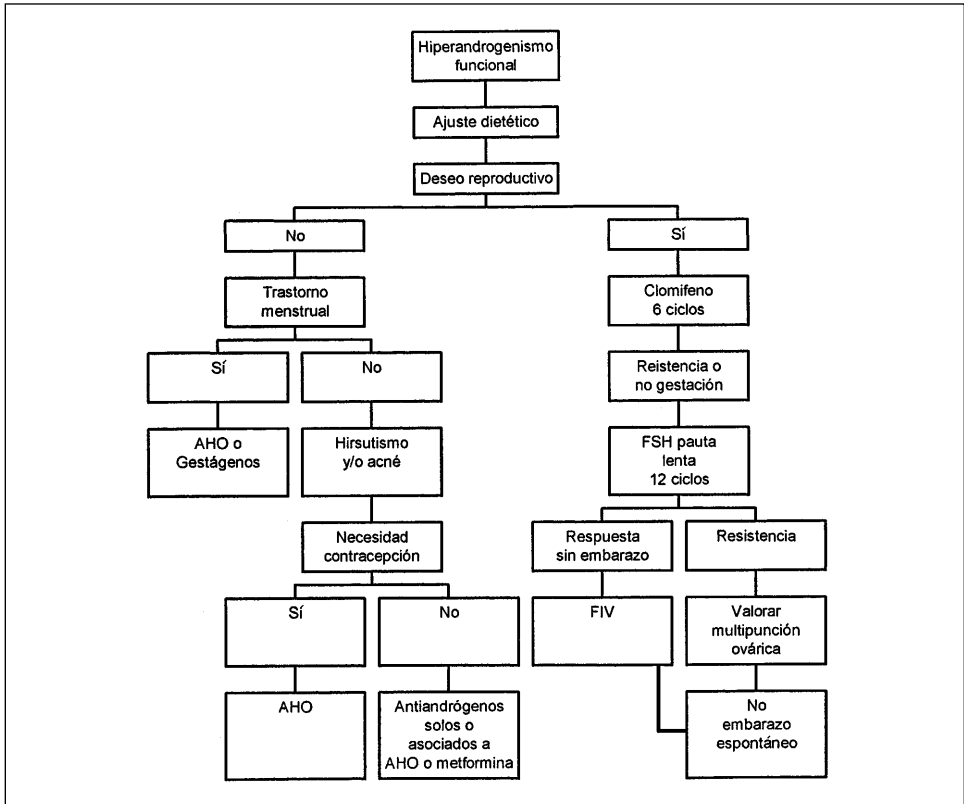


Figura 11. Esquema terapéutico de los HOF (modificada de los documentos de la SEGO, 1998).

relativo con la ecografía podemos ampliar el espectro diagnóstico (recuerden los casos silentes) pero como prueba única tiene una baja sensibilidad y especificidad (en un 30% de las pacientes con anovulación hiperandrogénica los ovarios son ecográficamente normales y hasta en un 90% de las formas parciales de hiperplasia suprarrenal congénita el ovario cumple criterios de OP). Además sólo se ha validado cuando se practica por vía transvaginal. La ecografía tiene valor pronóstico cuando la paciente tenga deseos gestacionales y es sometida a programas de inducción de la ovulación ya que la presencia de múltiples folículos se acompañará de un riesgo superior de hiperestimulación y embarazo múltiple.

Si sobrepeso existe debemos tratarlo en primer lugar

Las pacientes con hirsutismo y parámetros androgénicos normales son catalogadas como hirsutismo idiopático o periférico. En estos casos existe un aprovechamiento periférico superior ya sea por un aumento de la metabolización periférica de testosterona a su metabolito activo, la DHT o por un aumento de la sensibilidad del folículo piloso. Si bien en estos casos las concentraciones periféricas de los metabolitos de la DHT (el 3α androstenediol y su forma glucuronada) están elevadas, también lo están en los casos de HOF, por lo que su valor tienen escaso valor discriminatorio. En la figura nº 10 se puede apreciar el algoritmo para el diagnóstico diferencial de los estados hiperandrogénicos.

TRATAMIENTO

Una vez finalizada la etapa diagnóstica la decisión terapéutica variará en función de dos elementos: la fuente del hiperandrogenismo y los objetivos del tratamiento. En el caso de identificar una causa tumoral se procederá a la extirpación de la tumoración. Teniendo en cuenta que puede

Tendencia a recuperar el peso

localizarse tanto en la suprarrenal como en el ovario y que puede tratarse de distintos tipos de tumores el proceso de toma de decisiones es complejo y se adaptará a las circunstancias de cada paciente. En algunos casos la decisión final puede depender del resultado del estudio preoperatorio.

Tres motivos de consulta:

- Alteración menstrual
- Manifestaciones androgénicas
- Deseo gestacional

En los casos funcionales de la suprarrenal (déficits enzimáticos) la decisión de frenar la suprarrenal dependerá del grado de afectación. A mayor grado de alteración enzimática más altos serán los niveles de andrógenos y más comprometida estará la actividad glucocorticoide. En los casos leves el tratamiento con contraceptivos orales que contengan gestágenos antiandrogénicos puede reducir la sintomatología cutánea y normalizar el ritmo menstrual si está alterado. Cuando el bloqueo enzimático es importante el tratamiento con corticoides restaura los niveles de cortisol y frena el exceso de esteroides precursores. Se pueden administrar dosis bajas de dexametasona (entre 0,25 y 1 mg en dosis única por la noche) o hidrocortisona (10-20 mg/m² al día), usando como control los niveles plasmáticos de ³₄ y 17 OHP. Si se desea un embarazo y la administración de dexametasona no normaliza la función ovulatoria puede recurrirse a las técnicas de inducción de la ovulación que se especificarán más adelante. Cuando se obtiene una gestación se mantendrá la dosis de dexametasona y se aplicarán las técnicas de diagnóstico prenatal adecuadas para detectar precozmente la afectación fetal e iniciar si procede el tratamiento con corticoides.

En la práctica la mayoría de los hiperandrogenismos corresponden a diferentes formas clínicas de HOF. Dada la disparidad clínica es sumamente importante que el enfoque terapéutico siempre esté condicionado por las necesidades de cada paciente (figura n^o 11). Genéricamente los objetivos a conseguir son:

- Inhibir la hiperproducción de andrógenos.
- Corregir la clínica de hiperandrogenismo.
- Regulación de los ciclos menstruales.
- Restablecer la fertilidad de las pacientes u ofrecer una protección contraceptiva dependiendo de las necesidades de cada caso.

Análogos de la GnRH no justificados

La primera medida terapéutica en mujeres con sobrepeso, independientemente de que deseen o no una gestación, es intentar la reducción del mismo. Múltiples estudios han demostrado que una reducción de un 5-10% del peso comporta una mejoría de la resistencia a la insulina apreciándose reducciones en las concentraciones basales y estimuladas de insulina, glucosa y ácidos grasos libres y una mejoría del perfil androgénico (reducción de T, ³⁴, etc. y aumento de la SHBG) restableciéndose ciclos menstruales regulares y la fertilidad de estas pacientes. Se obtienen mejores resultados con dietas bajas en grasas y ricas en proteínas que contengan durante las primeras cuatro semanas entre 400 y 500 kcal/d para continuar con una dieta de mantenimiento de 1.500 kcal/d, no siendo tan importante conseguir un peso ideal sino la propia restricción calórica, ya que se aprecian efectos beneficiosos con índices de masa corporal incluso superiores a 27 kg/m². Sin embargo, lo que parece tan fácil en teoría no lo es en la práctica ya que muchas de estas pacientes suelen abandonar el tratamiento por falta de motivación y especial dificultad para experimentar descensos significativos del peso. Además en aquellas en las que se consiguen resultados positivos se produce una recuperación del peso inicial antes de un año del cese de la dieta. Ambos factores parecen estar íntimamente relacionados a una alteración del metabolismo glucídico que es independiente de la obesidad. Las mujeres afectas de HOF presentan una respuesta pancreática exagerada a un estímulo glucídico normal. Entre

Acetato de ciproterona

Espironolactona

los factores responsables se han señalado un volumen superior de células beta-pancreáticas y/o una sensibilidad superior. En ambos casos el hiperinsulinismo que será primario y central estimularía la ingesta de carbohidratos favoreciendo la obesidad y creando anovulación con el consiguiente déficit de progesterona. Ello se acompañaría de un aumento de la actividad del cortisol en el tejido graso, y por lo tanto, de una tasa superior de lipólisis que junto a la obesidad darían lugar a una IR periférica secundaria.

En la práctica diaria una paciente afecta de un hiperandrogenismo ovárico o suprarrenal funcional puede consultar por tres razones, que pueden darse de forma aislada o concomitante: alteración menstrual, manifestaciones androgénicas cutáneas o deseo gestacional.

Flutamida

PACIENTES QUE NO DESEAN EN LA ACTUALIDAD UNA GESTACIÓN O CON DESEOS GENERATIVOS YA CUMPLIDOS

Podríamos clasificar las modalidades de tratamiento en cuatro:

Aquellas que suprimen la fuente de andrógenos

Los anticonceptivos orales constituyen el tratamiento de elección en estas pacientes. Al inhibir el eje hipotálamo-hipofiso-ovárico reducen la producción de andrógenos en el ovario. El componente estrogénico aumenta la producción de SHBG limitando el acceso de los andrógenos al compartimento periférico. Asimismo inducen un patrón menstrual regular con pérdidas periódicas por privación. Ya que el objetivo básico es actuar sobre el eje reproductivo, puede prescribirse cualquier anticonceptivo oral microdosificado. Sin embargo, dado que uno de los objetivos es actuar sobre la clínica de hiperandrogenismo son recomendables las preparaciones con un gestágeno

antiandrogénico (acetato de ciproterona) o el uso de nuevos compuestos de baja potencia androgénica (desogestrel o gestodeno).

La administración de análogos de la GnRH de depósito o de forma continua da lugar a una hipofisectomía química, y en consecuencia, reduce los niveles de LH, 3_4 y T. Su acción es dosis dependiente, y tras la interrupción del tratamiento se restablece la relación anómala entre la LH y la FSH. Los efectos secundarios derivados de su administración a largo plazo, junto a su elevado coste no justifican su utilización en los estados hiperandrogénicos

Screening previo de
hepatopatía

Finasteride

Aquellas que sólo regulan el patrón menstrual

Los gestágenos cíclicos vía oral (5 a 10 mg de AMP desde los días 15 al 25 del ciclo), continuos (30 mg/d) o los preparados de depósito de la medroxiprogesterona (150 mg cada 3 meses vía im o 30 mg/d vía oral) son una alternativa válida. Estos preparados son útiles sólo en aquellos casos en los que predominan las alteraciones menstruales.

Fármacos con efecto antiandrogénico periférico

Son sustancias que bloquean la metabolización de la T a DHT inhibiendo la 5α reductasa y/o compiten por el receptor periférico de los andrógenos. El más utilizado en Europa es el acetato de ciproterona (AC), gestágeno de síntesis derivado de la 17 OHP. Principalmente actúa como antigonadotropo y antiandrogénico, aunque también favorece el aclaramiento de la testosterona y aumenta las concentraciones periféricas de SHBG. El AC se almacena en el tejido graso, por lo que la administración durante un período de 10 días permite mantener durante un mes unos niveles detectables en sangre periférica. Las dosis recomendadas son de 25 a 100 mg diarios. Su administración se suele asociar a un CHO o a

Tabla 4. *Diferentes modalidades terapéuticas en los estados hiperandrogénicos. Mecanismo de acción, vías y dosis de administración y efectos secundarios*

	AHO	Gestageno	ACP	Espironolactona	Flutamida	Finasteride	Cimetidina	Ketoconazol
Inhibición eje HH	xxx	xx	x					
Esteroidogénesis ovaria				xx	xx			xx
Esteroidogénesis suprarrenal			x	xx				xx
Inhibición 5 alfa reductasa						xxx		
Bloqueo receptor	x		xxx	xxx	xxx		xxx	
Vía	oral	oral/im/vaginal	oral	oral	oral	oral	oral	oral
Dosis recomendada	30 mcg	5-10 mg/ 100-300 mg	50-150 mg	100-200 mg	125-750 mg	5mg	1500mg/d	600 mg/d
Forma de administración	21/18	10-12 d/mes	C. invertido	Diaria	Diaria	Diaria	Diaria	Diaria
Efectos secundarios								
Cefaleas	x		x	x				
Aumento de peso	x	x	x					
Náuseas/vómitos	x	x	x	x				
Alt. menstruales			x	x				
Mastalgia	x	x	x	x				
Teratogenia		x		x	x	x		
Otros				Diuresis	Hepático		Diarrea	Hepático
					Líbido		Dolor ms	Prurito
							Galactorrea	Hiper TGC
								Alopecia

ACP: Acetato de ciproterona, AHO: Anticonceptivos hormonales orales.

etinilestradiol (30 kg) en ciclo invertido desde el día 5 al 14. Entre sus efectos secundarios destacan las alteraciones menstruales, el aumento de peso, la disminución de la libido, las náuseas y las cefaleas.

La espironolactona es un antagonista de la aldosterona con una alta afinidad por el receptor de la DHT utilizado como diurético en el tratamiento de la hipertensión leve. Su metabolito activo es la canrenona. También actúa sobre la esteroidogénesis ovárica y suprarrenal ya que inhibe el citocromo P150c17. Las dosis recomendadas varían desde 25 a 200 mg/día. Las polimenorragias e hipermenorreas son el efecto adverso más frecuente por lo que no suele indicarse en los casos en los que el ciclo menstrual no está conservado. También se han descrito náuseas, cefaleas, cansancio o lasitud.

La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo puro sin actividad gluco o mineralcorticoide que se une al receptor intracitoplasmático de la dihidrotestosterona formando complejos inactivos. Además de impedir que los andrógenos accedan al receptor periférico se ha demostrado que disminuye la actividad del citocromo P450 y aumenta la metabolización de los andrógenos. En los ensayos iniciales se administraba a dosis de 750 mg/día, aunque estudios recientes señalan que con 250 mg/d se obtiene un resultado similar por lo que las dosis recomendadas se sitúan entre 125 y 500 mg. Se ha mostrado efectivo en la reducción tanto del hirsutismo como del acné siendo su efecto ya positivo a partir de los dos meses de tratamiento. Los estudios comparativos, básicamente con espironolactona, muestran una eficacia como mínimo similar. Entre los efectos secundarios se encuentra la sequedad de piel, el incremento del apetito o la disminución de la libido. Un comentario aparte merece los casos de hepatitis medicamentosa asociados a la administración de flutamida. Se han registrado hasta 14 muertes en Estados Unidos siendo la incidencia aproximada del 0,36%. Se caracteriza por un incremento agudo de las transaminasas junto a cambios anatomopatológicos hepáticos compatibles con un proceso inflamatorio

Diazóxido

agudo (necrosis y esteatosis). En general se suele presentar durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resuelve espontáneamente a las pocas semanas de suspender la medicación. No existen evidencias de que con dosis bajas (125 a 250 mg/d) se hayan producido cuadros de hepatopatía aunque se recomienda un *screening* previo al inicio del tratamiento y controles periódicos.

Metformina

El Finasteride es un inhibidor de la 5α reductasa que también se ha demostrado efectivo en el tratamiento del hirsutismo y el acné. Su efecto parece superior si se asocia a un anticonceptivo hormonal oral siendo los principales efectos secundarios las cefaleas y las molestias gastrointestinales.

Existen otros antiandrógenos como el ketoconazol o la Cimetidina, sin embargo sólo son efectivos a dosis altas e inducen importantes efectos secundarios. En la tabla nº 4 se exponen las principales características de las diferentes modalidades terapéuticas.

Las modalidades de tratamiento médico descritas inhiben la transformación de vello a pelo terminal, sin embargo no suprimen completamente el vello terminal pre-existente. Se requieren métodos físicos para inducir a corto plazo una mejoría del hirsutismo. Entre estos figuran:

- Rasurado. Aunque suele ser un método rechazado por las pacientes, no hay evidencias de que induzca cambios en la textura, color o cantidad del vello. Es el mejor método para eliminar el pelo terminal de las extremidades.
- Cremas depilatorias. La mayoría contienen tioglicolato cálcico, que actúa sobre los enlaces bisulfuro de la queratina. Inducen una destrucción temporal del pelo ya que el

crecimiento se reinicia en 24-48 horas. La única diferencia respecto al método anterior es que tras su aplicación el pelo al crecer adquiere un aspecto más blando y menos aparente.

- Depilación con cera. Este método permite la depilación de áreas circunscritas. Es cosméticamente muy bien aceptado y la paciente puede aplicárselo ella misma. La frecuencia de aplicación dependerá de las características de la paciente, aunque se requiere un crecimiento mínimo del pelo para que sea efectivo.
- Depilación con pinzas. Es práctico para superficies muy pequeñas. Es muy doloroso y puede producir una foliculitis si no se asea previamente el área a depilar.
- Electrólisis. Se basa en la aplicación de una corriente eléctrica de alta frecuencia. Para que sea efectiva debe aplicarse de forma repetida sobre una misma área con un intervalo de dos o tres semanas. Entre los efectos secundarios se han descrito el dolor durante el tratamiento, cuadros inflamatorios, y en raras ocasiones, la transmisión de la hepatitis B.
- Recientemente se ha incorporado la fotodepilación por pulsos continuos de láser-rubí que parece ser un método muy prometedor.

No tratamiento idóneo

Fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina

Hasta hace pocos años siempre se había actuado directamente sobre el hiperandrogenismo, sin embargo, si consideramos que el hiperinsulinismo es primario su corrección debería comportar de forma secundaria una resolución parcial de la hipersecrección androgénica. Las primeras experiencias se limitaban a estudios a corto plazo con el objetivo de investigar mecanismos fisiopatológicos. Al

Dieta y ejercicio

Diazóxido le siguieron los análogos de la somatostatina. Estos últimos se han demostrado eficaces a dosis de 200 mcg/d al reducir las concentraciones de insulina postestímulo y de andrógenos (testosterona y androstenodiona) sin modificaciones del índice de masa corporal. Sin embargo, el efecto sobre los andrógenos parece atribuible a la acción directa del análogo sobre la hipófisis ya que concomitantemente induce una disminución en las concentraciones de LH. A pesar de ello, Fulghesu y cols. tras administrar octreotido durante 6 semanas apreciaron que la disminución de insulina, andrógenos y LH sólo se apreciaba en pacientes hiperinsulinémicas y no en normoinsulinémicas. Aun así, la elevada incidencia de efectos secundarios (diarrea y descompensación del metabolismo glucídico) hacen que su aplicación a más largo plazo sea poco viable.

Citrato de Clomifeno

La Metformina es una biguanida cuyo mecanismo de acción es desconocido aunque parece que disminuye la producción hepática de glucosa y aumenta su captación periférica. Su aplicación en pacientes obesos e insulinoresistentes comportó una mejoría de la sensibilidad a la insulina, una disminución de las cifras tensionales y una franca mejoría del perfil lipídico. El primer estudio en pacientes con HOF a dosis de 500 mg/8h mostró resultados esperanzadores con reducciones del 30-40% de las insulinemias basales y estimuladas, de un 40-50% de los diferentes andrógenos estudiados y un incremento de la SHBG de un 33%. Sin embargo, diferentes autores no aprecian cambios significativos. Esta puede estar condicionada por el grado de restricción calórica y a la pérdida de peso, ya que sólo en estos casos se han apreciado resultados positivos. El tratamiento con Metformina tampoco parece modificar ostensiblemente las concentraciones de gonadotrofinas ni la esteroidogénesis ovárica, habiendo sido este último punto comprobado in

vitro. Sin embargo, recientemente el grupo de Nestler ha apreciado una disminución del AUC de I del 53% acompañada de un descenso tanto de la 17 OHP basal como de la postestimulada con GnRH tanto en mujeres obesas como delgadas y además sin apreciarse un cambio significativo en el peso de las pacientes, concluyéndose que el hiperinsulinismo podría alterar el funcionamiento del citocromo P450alfa.

Máximo efecto en los tres primeros meses

Más recientemente se ha introducido la Troglitazona a dosis de 400 mg al día. Es un derivado de las tiazolidinedionas que aumenta la sensibilidad insulínica en el hígado, tejido adiposo y muscular. Actúa como ligando de un receptor que aumenta la transcripción de factores que promueven el aprovechamiento de la glucosa. Su mayor impacto es sobre la biodisponibilidad de glucosa. Dunaif y cols en 1996 apreciaron que aumentaba la sensibilidad a la I, disminuía las concentraciones de andrógenos y de LH independientemente de las variaciones en el índice de masa corporal. Ehrmann apreció una disminución del activador del plasminógeno 1 que se ha asociado a la IR y a un incremento del riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, se requieren más estudios a más largo plazo que evalúen de forma objetiva el efecto de la troglitazona en el HOF.

Si falta CC se continúa con gonadotrofinas

PACIENTES QUE DESEAN UNA GESTACIÓN

No existe un tratamiento idóneo de la disfunción ovulatoria probablemente porque no conocemos las causas íntimas que condicionan las alteraciones del desarrollo folicular. Por lo tanto el tratamiento siempre es sintomático y el objetivo es simular lo mejor posible un ciclo normal (obtener ovulaciones monofoliculares). Como ya se ha comentado el tratamiento siempre deberá individualizarse ya que la respuesta difiere de paciente a paciente sin que conozcamos todos los

factores que condicionan desde la falta o pobre respuesta folicular a la hiperrespuesta, siendo la frontera entre ambas variable de ciclo a ciclo incluso en una misma paciente. Sabemos que tanto el sobrepeso (y en especial la obesidad de predominio superior o androide) como la existencia de niveles tónicos de LH elevados son factores de mal pronóstico. Será prioritario que previamente o concomitantemente al tratamiento inductor de la ovulación se pongan a contribución medidas que intenten normalizar el peso. Kiddy demostró que la reducción de un 5% del peso corporal, incluso sin llegarse al normopeso, comportaba en un porcentaje elevado de casos la restauración espontánea de ciclos ovulatorios. Asimismo la respuesta al tratamiento se ha demostrado más eficaz cuando se acompaña de medidas dietéticas. Aunque se han propuesto

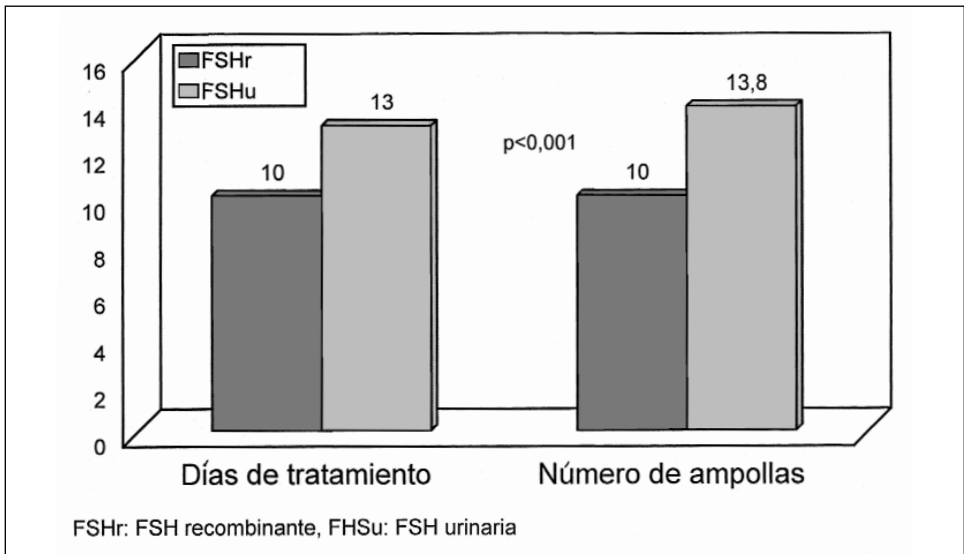


Figura 12. Días de tratamiento y dosis necesaria para obtener un desarrollo folicular óptimo en pacientes del grupo II de la OMS. Estudio comparativo multicéntrico europeo entre la FSH urinaria y la FSH recombinante.

tratamientos médicos (Metformina, Troglitazona, etc.) en la actualidad la dieta y el ejercicio físico constituyen las alternativas más utilizadas. También se han propuesto medidas específicas para las pacientes con niveles elevados de LH (tanto basales como durante la administración de inductores) entre las que cabe destacar: la administración concomitante de análogos de la GnRH, el tratamiento previo al inicio de la inducción de la ovulación con progesterona o la multipunción ovárica vía perlaparoscópica.

“Step up”

El tratamiento de elección es el Citrato de Clomifeno (CC). El CC es un derivado trifeniltileno compuesto de una mezcla racémica de dos isómeros: el en y el zuclomifeno con capacidad de unión a los receptores esteroideos actuando

“Step down”

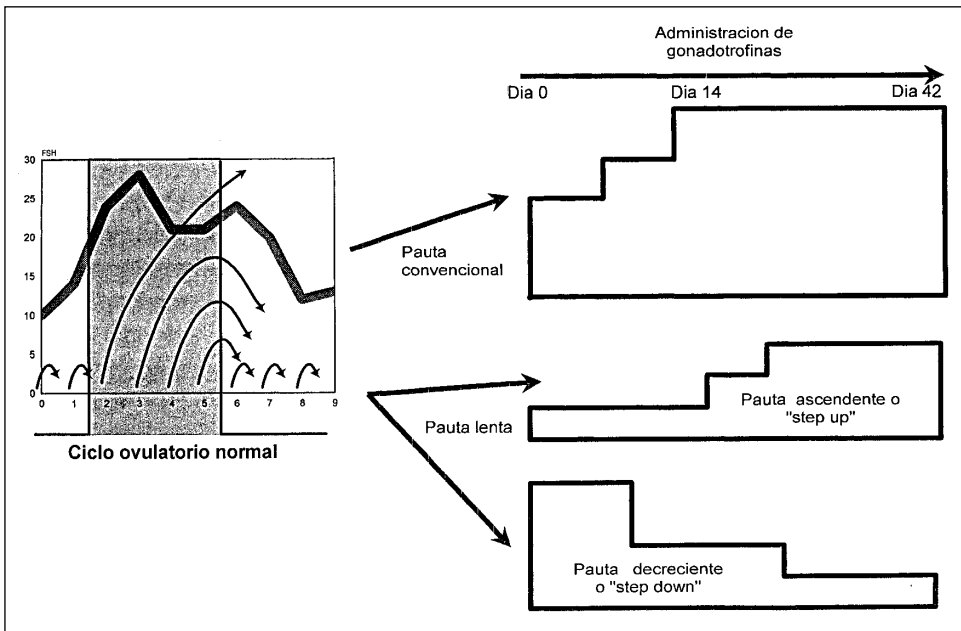


Figura 13. Pautas de administración de gonadotrofinas para el tratamiento de la anovulación hiperandrogénica.

Cuando folículo alcanza
18-20 mm administrar HCG

Indicaciones de FIV:

- Fracaso inducción ovulación
- Hiperestimulación
- Otras causas

dependiendo del órgano diana como antiestrógeno o como estrógeno débil. Aunque puede actuar a diferentes niveles, existe un consenso de que su acción se desarrolla preferentemente a nivel hipotalámico uniendo a los receptores de E_2 . Con ello se interfiere que los estrógenos endógenos activen el sistema de retroalimentación negativo que condiciona en estas pacientes una alteración en la secreción de GnRH. Se ha demostrado que tras su administración se normaliza la secreción del factor liberador de gonadotropinas y se produce un incremento en las concentraciones de FSH y LH. Se administra por vía oral a dosis de 25 a 250 mg/d durante 5 días, iniciándose la toma entre el segundo y el quinto día del ciclo. Dado que el porcentaje de embarazos múltiples no supera el 5-10% y el de hiperestimulaciones el 1% no precisa monitorización ecográfica del desarrollo folicular, siendo suficiente la determinación diaria de la temperatura basal para comprobar la existencia o no de ovulación. Se consiguen hasta un 75-80% de ciclos ovulatorios mientras que el porcentaje de gestaciones está entre un 30 y 40%. Las diferencias entre ovulaciones y gestaciones se han atribuido al efecto deletéreo que podría ejercer el incremento de las concentraciones de LH junto a la acción antiestrogénica que ejerce el CC sobre el endometrio y el moco cervical. El máximo porcentaje de gestaciones se obtiene con dosis de 50 a 100 mg y durante los tres primeros meses de tratamiento. No se aconseja prolongar el tratamiento más allá de 6 a 9 meses ya que su uso prolongado se ha relacionado con un incremento de la incidencia de cáncer de ovario. Para evitar los efectos deletéreos e incrementar el porcentaje de ciclos ovulatorios y embarazos se ha propuesto extender los días de tratamiento a 10, asociar el CC a Dexametasona a dosis de 0,25-0,5 mg/d, a Bromocriptina en los casos de hiperprolactinemia o administrar HCG (entre 5.000 y 10.000 UI) para provocar el pico ovulatorio. Recientemente la asociación de

Metformina (500 mg/d) a CC permitía obtener un 90% de ciclos ovulatorios en pacientes que previamente habían sido resistentes al CC. Se considera un fallo del CC cuando no se obtiene la ovulación con dosis máxima (que en general suelen ser de 150 mg) o cuando existe 6 o 9 ciclos ovulatorios sin que se haya producido la gestación.

Cuando existe un fallo del CC el tratamiento debe continuarse con la administración de gonadotrofinas. De éstas se han comercializados productos obtenidos de la orina de mujeres menopáusicas que son mezcla de FSH y LH (HMG) o que contienen básicamente FSH (y escasa cantidad de LH). No existen diferencias en los resultados obtenidos con HMG y FSH, aunque la existencia de niveles normales o incluso elevados de LH endógena hace innecesaria la asociación concomitante de LH a la FSH. Recientemente ha sido introducida la FSH recombinante. Sus ventajas residen en la ausencia de actividad LH, de proteínas contaminantes con actividad biológica y el disponer de una fuente inagotable. En un ensayo multicéntrico europeo en el que se comparaba la FSH recombinante con su homónima la urinaria se demostró que manteniendo una misma eficacia se conseguía una mayor eficiencia (menos días de tratamiento y dosis administrada) (figura nº 12). Estas diferencias podrían ser atribuidas a la ausencia de proteínas antiFSH o la existencia en el producto sintético de isoformas con mayor actividad biológica.

Altas concentraciones de estradiol (> 2.500 pg/ml) tienen peor pronóstico para la implantación

Los primeros intentos de inducción de la ovulación o lo que hoy conocemos como “protocolos clásicos” no tenían en cuenta los aspectos fisiológicos del ciclo ovulatorio. A semejanza de las pautas de hiperestimulación de la ovulación se iniciaban con la administración de 150 a 225 UI de FSH al día, dosis que se incrementaba en 75 cada 3-4 días. De su aplicación se obtuvieron tasas de gestación del 20 al 25%. Sin embargo, el porcentaje de embarazos múltiples se

Laparoscopia similar en
eficacia a laparotomía

situaba entre un 20 y un 40% y el de hiperestimulaciones graves entre un 10 y un 15%. Para evitar estos efectos secundarios se idearon lo que hoy denominamos “protocolos lentos” de los que en la actualidad existen dos aproximaciones diferentes. La experiencia más importante se ha acumulado con los protocolos tipo “step up” (o de dosis creciente) en los que la estimulación se inicia con 50 o 75 UI/día y se mantiene la dosis estable hasta 14 días. En el caso de que no existiera respuesta se incrementaría en 37,5 UI hasta un máximo de 225 UI/día. En ciclos sucesivos la dosis inicial se establecería sobre la base de la dosis efectiva del ciclo anterior. Con estas pautas el porcentaje de gestaciones es algo inferior (alrededor del 15-20%) pero sólo se aprecian un 10% de embarazos múltiples y apenas existen casos de hiperestimulación grave. La pauta de “step down” o decreciente intenta remedar el ciclo natural. Se inicia con dosis altas de FSH (150 U/d) que se mantienen hasta que el folículo adquiere un diámetro de 10 mm, momento en que se reducen hasta 112,5 U durante tres días y de nuevo se baja la dosis a 75 U hasta que se complete el crecimiento folicular (figura nº 13). Los resultados de esta pauta son similares a los descritos para el protocolo anterior. En todos los casos la administración de gonadotrofinas se acompaña de la de HCG para provocar la ovulación cuando los folículos alcanzan un diámetro de 18 a 20 mm. Es indispensable que se monitorice la respuesta ecográficamente. Para evitar los embarazos múltiples y las hiperestimulaciones se suspenderá el tratamiento si se aprecian más de 3 folículos de más de 16 mm de diámetro, si hay más de 6 de más de 13 mm o si las concentraciones de estradiol son superiores a 3.000 pmol/l.

No aumenta el fallo ovárico
precoz

Otras opciones terapéuticas

Fecundación in vitro

Los protocolos de fecundación in vitro estarían indicados cuando: se ha producido un fracaso de la inducción de la ovulación o lo que es lo mismo tras 12 ciclos ovulatorios tras tratamiento con gonadotrofinas sin gestación después de haberse descartado otras causas de esterilidad o si coexisten el HOF y otra causa de esterilidad que la indique (factores tubáricos, seminales, etc.). También se puede considerar esta técnica cuando en el curso de una inducción de la ovulación se produce una hiperestimulación ovárica. Básicamente los protocolos de inhibición-estimulación utilizados en estas pacientes no difieren de otras indicaciones de FIV, si excluimos que dado los efectos negativos del CC éste no suele emplearse. En estos casos es importante la asociación a gonadotrofinas de análogos de la GnRH con el fin de evitar las luteinizaciones prematuras, aumentar las tasas de fecundación y disminuir la de abonos. En general se obtienen porcentajes de fecundación del 70-80% y hasta un 20-30% de gestaciones. Se ha demostrado que la obesidad y más específicamente la IR y el hiperinsulinismo que la acompañan son factores de mal pronóstico acompañándose de una mala calidad oocitaria. Asimismo el alto reclutamiento folicular se acompaña de concentraciones de estradiol muy elevadas. Valores superiores a 2.500 pg/ml (preHCG) se acompañan de tasas de implantación y gestación inferiores y si los niveles son superiores a 1.500 pg/ml en los días 3-6 postHCG no se producen gestaciones. En estos casos también existe un riesgo más elevado de hiperestimulación habiéndose propuesto la congelación selectiva de todos los embriones y su posterior transferencia en ciclos sustituidos con estrogénos.

Otra opción que será interesante en los próximos años son los antagonistas de la GnRH. Ya existen estudios que combinan su administración con la de GnRH pulsátil. Los resultados no son mejores de los que ya disponíamos de la

Si no desea gestación:

- AHO combinado
- Métodos cosméticos

Si desea gestación:

- Inductores de la ovulación
- Gonadotrofinas
- Multipunción

asociación con análogos reforzándose la hipótesis de que más que una disfunción hipotálamo-hipofisaria nos encontramos ante un problema ovárico. Una alternativa a explorar de gran interés es la aplicación de antagonistas en los casos de abortos de repetición. De todas formas los beneficios obtenidos por los agonistas de la GnRH en la reducción de la tasa de abortos han aportado resultados controvertidos.

Si CC fracasa:

- Pauta lenta
- Multipunción
- FIV

Tratamiento quirúrgico

Durante muchos años se propuso la resección en cuña perlaparotómica de ambos ovarios como tratamiento alternativo. Con éste abordaje, si bien se conseguían unas altas tasas de gestación (entre el 40 y el 70%), suponía una pérdida importante de potencial ovárico y el porcentaje de adherencias postquirúrgicas era elevado (entre un 30 y un 50%). Gjonnaess en 1984 introdujo una modificación de esta técnica mediante abordaje laparoscópico basada en la electrocoagulación ovárica múltiple (realizar de 8 a 15 coagulaciones selectivas de 2 a 4 mm de profundidad con 300-400 W durante 2-4 segundos). Recientemente también se ha utilizado el láser de CO₂, argón o Nd:YAG. Los resultados hormonales tras el procedimiento laparoscópico son similares al apreciado con la antigua resección. Entre 24-48 horas ya es perceptible un descenso en las concentraciones de LH y de los andrógenos circulantes. La revisión más amplia del resultado de esta técnica (947 casos) arroja unas tasas de ovulación del 82%, de gestación del 60 al 70% y una reducción en el porcentaje de abortos. Otro beneficio importante es que tras el acto quirúrgico los resultados tanto de la inducción de la ovulación como de la FIV mejoran a los obtenidos previamente. La complicación más frecuente, al igual que para la resección cuneiforme, es la formación de adherencias postquirúrgicas que pueden reducirse mediante la instilación en

Pérdida de peso

cavidad peritoneal de una solución salina (aproximadamente 500 ml) o Ringer lactato. Existe una gran variabilidad entre los resultados de los diferentes estudios y el porcentaje de casos en que se presentan va desde un 16 a un 80%. En cualquier caso la frecuencia es inferior a la que presentaba el método laparotómico. No se ha demostrado que la multipunción aumente la incidencia de fallo ovárico prematuro aunque estudios en animales muestran que el número de folículos destruidos es superior con láser que con electrocirugía. Los casos descritos suelen corresponder a aquellos en que la coagulación afecta al hilio ovárico o excede las 20 punciones.

Recomendaciones prácticas para el tratamiento

Es importante recalcar que para la mayoría de estados hiperandrogénicos el tratamiento siempre será sintomático y no etiológico y por lo tanto las opciones terapéuticas se deberán ajustar a las necesidades de cada paciente. Otra consideración interesante es que la mayoría de estos cuadros son crónicos por lo que la norma una vez que se decida suspender la terapia es que en un espacio de tiempo más o menos dilatado la sintomatología reaparezca. Por lo tanto, cuando una terapia se ha demostrado efectiva no debería interrumpirse a no ser que cambie la situación personal de la paciente.

En las pacientes que no desean una gestación el tratamiento de elección es un AHO combinado microdosificado. No existe un AHO de elección ya que no se ha demostrado que los preparados con gestágenos antiandrogénicos sean superiores a los gestágenos de tercera generación. Es importante informar a la paciente de que los resultados estéticos sólo serán evidentes a largo plazo y no se puede dar un tratamiento por fracasado hasta que no pasen al menos 12 meses desde el inicio de la terapia y de poco sin cambiar de un antiandrógeno a otro en el caso de baja respuesta. Asimismo se debe recomendar a la paciente que utilice algún método complementario de depilación. No existen ventajas entre los diferentes métodos y no es cierto que se favorezca a corto plazo un empeoramiento del cuadro. Si el hirsutismo es grave se puede asociar un antiandrógeno al AHO. En las pacientes en las que predominan las alteraciones menstruales, sobre todo si son muy jóvenes y no tienen relaciones sexuales, la administración de gestágenos cíclicos constituye una opción de primera línea. En cambio, cuando se mantiene la ciclicidad menstrual y el motivo de consulta son los signos de hiperandrogenismo los antiandrógenos constituyen una buena alternativa. En cualquier caso la mejoría sólo será evidente en un 50-70% de las pacientes sin que existan diferencias significativas entre los diferentes preparados. Debería ponerse a la paciente sobre aviso de que estos preparados pueden inducir feminización de los fetos masculinos y que por lo tanto si tienen relaciones sexuales deben realizar algún método de contracepción.

En las pacientes anovuladoras con deseos de gestación las opciones pasan por la administración de fármacos inductores de la ovulación. Es recomendable esperar un período prudencial (alrededor de 12 meses) ya que hasta un 50% de estas pacientes quedarán gestantes de forma espontánea. No se debe comenzar ninguna modalidad de tratamiento sin que se hayan descartado otros factores de esterilidad, aunque no será necesario un estudio exhaustivo. El bajo coste, la comodidad y la sencillez son razones más que convincentes para que el tratamiento de elección sea el Citrato de Clomifeno. La segunda opción consiste en la administración de gonadotrofinas. En la actualidad se consideran de buena práctica clínica la aplicación pautas lentas bajo monitorización ecográfica del crecimiento folicular. Cuando no exista respuesta una opción válida consiste en la multipunción ovárica por vía laparoscópica o vía transvaginal. También deberán considerarse la administración concomitante de análogos de la GnRH o la inclusión en un programa de fertilización in vitro. En ningún de los casos estará indicado realizar una resección cuneiforme de los ovarios por vía laparotómica.

Para finalizar, en pacientes obesas de ambos grupos debería estimularse la reducción de peso. Se ha demostrado, aunque no se consiga un peso ideal, que la reducción de un 5-10% del IMC comporta en algunos casos la remisión del cuadro y en otros una mejor respuesta al tratamiento elegido. Una opción en estudio es que junto a una dieta hipocalórica se administren fármacos que aumenten la sensibilidad periférica a la insulina como la Metformina o la Troglitazona.

BIBLIOGRAFÍA

- Acbay O., Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril*, 65: 946-9, 1996.
- Accili D., Frapier C., Mosthaf L. y cols. A mutation in the insulin receptor gene that impairs transport of the receptor to the plasma membrane and causes insulin-resistant diabetes. *EMBO J*, 8: 2509, 1989.
- Andersen P., Seljeflot I., Abdelnoor M., Arnensen H., Dale P.O. y cols. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 44: 611-6, 1995.
- Bachmann GA. Polycystic ovary syndrome: metabolic challenges and new treatment options. *Am J Obstet Gynecol*, 176: 877-8, 1998.
- Balen A. Hipersecreción de LH en mujeres con ovarios poliúísticos: efectos y mecanismos. *Cuad Med Reprod*, 4: 75-100, 1998.
- Balen A. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome -the enigma unravels?. *Lancet*, 354: 966-7, 1999.
- Barnes R., Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment. *Ann Int Med*, 110: 386-399, 1989.
- Barnes RB., Rosenfield RL., Burstein S., Ehermann DA. Pituitary-ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone agonist testing in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 320: 559-65, 1989.
- Bergman RN., Finegood DT., Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*, 6: 45, 1985.
- Bergman RN., Ider YZ., Bowden CR., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*, 236: E667, 1979.
- Björntorp P. Hyperandrogenicity and insulin resistance as predictors for non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. In: Alberti KGMM, Mazze R, eds. *Frontiers of diabetes research: current trends in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Elsevier Science Publishers BV, 4: 61-70, 1989.
- Björntorp P. The android woman- a risky condition. *J Int Med*, 239: 105-10, 1996.
- Buckett WM., Tan SL. Use of luteinizing hormone releasing hormone agonists in polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 12: 593-606, 1998.
- Burghen GA., Givens RJ., Kibatchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 50: 113-6, 1980.
- Buttram V., Vazquez C. Post ovarian wedge resection and adhesive disease. *Fertil Steril*, 26: 874-6, 1975.
- Calaf J., Rodríguez-Espinosa J., Cabero A., Lenti Q., Mora J., Esteban-Altirriba J. Effects of cyproterone-containing oral contraceptive on hormonal levels in polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol*, 69: 255-8, 1987.
- Cannina E., Lobo RA. Polycystic ovary syndrome: arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 1897-9, 1999.
- Carey AH., Chan KL., Shon F., White DM., Williamson R., Franks S. Evidence for a single gene defect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 38: 653-8, 1993.
- Carey AH., Waterworth D., Patel K. y cols. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene *cyp17*. *Hum Mol Genet*, 3: 1873-6, 1994.
- Chang RJ., Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28: 397-408, 1999.

- Ciotta L., Cianci A., Calogero AE. y cols. Clinical and endocrine effects of finasteride, a 5 α -reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril*, 64: 299-306, 1995.
- Ciotta L., Cianci A., Marletta E. y cols. Treatment of hirsutism with flutamide and a low-dosage oral contraceptive in polycystic ovarian disease patients. *Fertil Steril*, 62: 1129-35, 1994.
- Clifford K., Ray R., Watson H. y cols. Does suppressing luteinizing hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *Br Med J*, 312: 1508-11, 1996.
- Coelingh Bennink HJT., Fauser B., Out HJ. Recombinant follicle-stimulating hormone (FSH, Puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective, multicenter, assessor-blind, randomized, clinical trial. *Fertil Steril*, 69: 19-25, 1998.
- Colacurci N., Zullo F., De Franciscis P. y cols. In vitro fertilization following laparoscopic ovarian diathermy in patients with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 76: 555-8, 1997.
- Colston A., Herbert III CM., Hill A. y cols. Diagnosis and treatment of hirsutism. In: Collins N, ed. *Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 68-83, 1988.
- Coulam CB., Annegers JF., Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol*, 61: 403-7, 1983.
- Crave JC., Fimbel S., Lejeune H., Cugnardey N., Dechaud H., Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 2057-62, 1995.
- Cusan L., Dupont A., Gómez JL., Trambly RR., Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*, 61: 281-7, 1994.
- Dahlgren E., Janson PO., Johansson L. y cols. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. *Acta Obstet Gyn Scand*, 71: 599-604, 1992.
- Dahlgren E., Johansson S., Lindstedt G. y cols. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril*, 57: 505-13, 1992.
- Davison RM. New approaches to insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 10: 193-8, 1998.
- De Fronzo RA., Tobin JD., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 237: E214, 1979.
- Deroubaix-Allard D., Cortet-Rudelli C., Duhamel A. y cols. Abdominal adipose tissue is the main anthropometric determinant of women's gonadal function. Proceedings of the 10th International Congress of Endocrinology. San Francisco. USA. June 12th-15th. 1: P2-621.
- Dewailly D. Definition and significance of polycystic ovaries. *Baillieres Clin Obstet Gynecol*, 11: 349-68, 1997.
- Diamantopoulou-Kandaraki E., Dunaif A. New perspectives in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*, 7: 267-71, 1996.
- Dunaif A., Givens JR., Haseltine FP., Merriam GR. Current issues in endocrinology and metabolism: polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific, 1992.
- Dunaif A., Scott D., Finegood D., Quintana B., Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 3299-306, 1996.
- Dunaif A., Xia J., Book CB., Schenker E., Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. *J Clin Invest*, 96: 801-810, 1995.

- Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28: 341-59, 1999.
- Ehrmann DA., Barnes RB., Rosenfield RL., Cavaghan MK., Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 22: 141-6, 1999.
- Ehrmann DA., Barnes RB., Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *End Rev*, 16: 322-53, 1995.
- Ehrmann DA., Rosenfield RL., Barnes RB., Brigell DF., Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl Med*, 327: 157-62, 1992.
- Ehrmann DA., Schneider DJ., Sobel BE. y cols. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 2108-16, 1997.
- Ehrmann DA. Insulin-lowering therapeutic modalities for polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28: 423-38, 1999.
- Erenus M., Gurbuz O., Durmusoglu F. y cols. Comparison of efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril*, 61: 613-6, 1994.
- Espinós JJ., Calaf J. Hiperandrogenismo, hiperinsulinismo e insulinoreistencia en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Cuad Med Reprod*, 2: 29 18, 1996.
- Espinós JJ., Calaf J. Hiperandrogenismo, hiperinsulinismo e insulinoreistencia en el síndrome de ovarios poliquísticos. En: Pellicer A, Simón C (eds). Cuadernos de medicina reproductiva. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 29-48, 1995.
- Espinós JJ., Rodríguez-Espinosa J., Casamitjana R., Corcoy R., Webb S., Calaf J. Respuesta androgénica al hiperinsulinismo agudo inducido por glucosa en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Clin Invest Gin Obst*, 25: 305-12, 1998.
- Espinós JJ., Rodríguez-Espinosa J., Webb S., Calaf J. Concentraciones de insulina y andrógenos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Clin Invest Gin Obst*, 25: 166-72, 1998.
- Espinós JJ. Aspectos metabólicos del síndrome de ovarios poliquísticos. *Endocrinología*, 42: 226-30, 1995.
- Farhi J., Soules S., Jacobs HS. Effect of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian response and outcome of treatment with gonadotropins in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 64: 930-5, 1995.
- Ferriman D., Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 21: 1440-47, 1961.
- Fherman AI., Brown S. The precursors of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 135: 947-956, 1979.
- Fisher PM., Sutherland HW., Bewsher PD. The insulin response to glucosa infusion in gestational diabetes. *Diabetologia*, 19: 10, 1980.
- Flier JS., Eastman RC., Minaker KL., Maneson D., Rowe JW. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistant state distinct from type A and B syndromes. *Diabetes*, 34: 101-7, 1985.
- Flier JS., Kahn CR., Roth J. Receptors, antireceptors antibodies and mechanisms of insulin resistance. *N Engl J Med*, 300: 413, 1979.
- Fluker MR. Síndrome de los poliquísticos: la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno. *Cuad Med Reprod*, 4: 2151-62, 1998.
- Franks S., Gharani N., Gilling-Smith C. Polycystic ovary syndrome: evidence for a primary disorder of ovarian steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 69: 269-72, 1999.

- Franks S., White D., Gilling-Smitll C., Carey A., Waterworth D., Williamson R. Hypersecretion of androgens by polycystic ovaries: the role of genetic factors in the regmation of cytochrome P450c17 alpha. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 10: 193-203, 1996.
- Franks S. Factores genéticos en la etiología del síndrome de los ovarios poliquísticos. *Cuad Med Reprod*, 4: 45-58, 1998.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 333: 853-61, 1995.
- Franks S. Polycysticovary syndrome: achangingperspective. *Clin Endocrinol*, 31: 82-120, 1989.
- Fruzzetti F., De Lorenzo D., Parini D., Ricci C. Effects of finasteride, a 5 α reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. *J Clin Endocrinol metab*, 79: 831-5, 1994.
- Fruzzetti F., De Lorenzo D., Ricci C., Fiorett P. Clinical and endocrine effects of flutamide in hyperandrogenic women. *Fertil Steril*, 60: 806-13, 1993.
- Fulghesu AM., Lanzone A., Andreani CL., Pierro E., Caruso E., Mancuso S. Effectiveness of a somatostatin analogue in lowering luteinizing hormone and insulin-stimulated secretion in hyperinsulinemic women with polycystic ovary disease. *Fertil Steril*, 64: 703-8, 1995.
- Gadir AA., Khatim M., Mowarfi RS., Alnaser HMI., Alzaid HG., Shaw RW. Polycystic ovaries: do represent a specific endocrinopathy? *Br J Obstet Gynaecol*, 98: 300-5, 1991.
- Gaitán P., Navarro J., Remohi J., Simón C., Pellicer A. La fecundación in vitro en pacientes con ovarios poliquísticos. *Cuad Med Reprod*, 4: 204-28, 1998.
- Gharani N., Waterworth DM., Williamson R., Franks S. 5' polymorfism of the cyp 17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 4174, 1996.
- Gilling-Smith C., Willis DS., Beard RW., Franks S. Hypersecretion of androstenodione by isolated theca cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 79: 1158-65, 1994.
- Gómez JL., Dupont A., Cusan L. y cols. Incidence of liver toxicity associated with the use of flutamide in prostate cancer patients. *Am J Med*, 92: 465-70, 1992.
- Grainger DA. Hyperandrogenism and hyperinsulinism: cause and effect, or unrelated association. *Sem ReprodEndocrinol*, 12: 124-35, 1994.
- Greenblatt EM., Casper RF. Endocrine changes after laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 156: 279-85, 1987.
- Gurgan T., Hisnisci H., Yarali H., Develigen O., Zeynelogen H., Aksu T. Evaluation of adhesion formation after laparoscopic treatment of polycystic ovarian disease. *Ferilil Steril*, 56: 1176-8, 1991.
- Guzick D. Polycystic ovary syndrome: symptomatology, pathophysiology, and epidemiology. *Am J Obstet Gynecol*, S89-S93, 1998.
- Hague WM., Admns J., Reeders ST., Peto TE., Jacobs HS. Familial polyeystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol*, 29: 593-605, 1988.
- Hamilton-Farley D., Fhnks S. Common problems in induction of ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynecol*, 4: 609-25, 1990.
- Hammerstein J., Meckies J., Leo-Rossberg y cols. Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem*, 6: 827, 1975.
- Harlass FE., Plymate SR., Fariss BL., Belts RP. Weight loss is associated with correction on gonadotropin and sex steroid abnormalities in the obese anovulatory female. *Fertil Steril*, 42: 649-52, 1984.
- Herbert Wiebe. Androgenology in women. In: Speroff L, ed. *Sem Reprod Endocrinol*. Thieme Inc, New York, 2: 77-221, 1986.

- Holte J., Bergh T. Berne C., Wide L., Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 2586-93, 1995.
- Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 10: 221-47, 1996.
- Homburg R. Polycystic ovary syndrome –from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod*, 11: 29-39, 1996.
- Homburg R. Síndrome de los ovarios poliquísticos: consenso y controversia. *Cuad Med Reprod*, 4: 13-21, 1998.
- Ibáñez L., Potau N., Virdis R. y cols. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 76: 1599-603, 1993.
- Insler V., Lunenfeld B. Pathophysiology of polycystic ovarian disease: new insights. *Hum Reprod*, 8: 1025-9, 1991.
- Jacobs HS. Tratamiento quirúrgico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Cuad Med Reprod*, 4: 229-37, 1998.
- Kadowaki T., Kadowaki H., Rechler MM. y cols. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest*, 86: 254, 1990.
- Kiddy DS., Hamilton-Fairley D., Bush A., Short F., Anyaoku V. y cols. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*, 36: 105-111, 1992.
- Kusari J., Takata Y., Hatada E. y cols. Insulin resistance and diabetes due to different mutations in the tyrosine kinase domain of both insulin receptor alleles. *J Biol Chem*, 266: 5260, 1991.
- Legro RS. Polycystic ovary syndrome: current and future treatment paradigms. *Am J Obstet Gynecol*, S8101-S108, 1998.
- Legro RS. Polycystic ovary syndrome: phenotype to genotype. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28: 379-96, 1999.
- Legro RS. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Am J Hum Genet*, 58: 1347-63, 1996.
- Loy R., Seibel M.M. Evaluation and therapy of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 17: 785-813, 1988.
- Lubin V., Charbonnel B., Bouchard P. The use of gonadotropin-releasing hormone antagonist in polycystic ovarian disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 12: 607-16, 1998.
- Lucky AW., Rosenfield RL., McGuire J., Rudy S., Helke J. Adrenal androgen hyperresponsiveness to ACTH in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*, 62: 840-48, 1986.
- Lunde O., Magnus P., Sandik L., Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome: *Gynecol Obstet Invest*, 28: 23-30, 1989.
- Matias Guiu X., Prat J. Anatomía patológica de los estados hiperandrogénicos. *Cuad Med Reprod*, 2: 61-75, 1996.
- McComb OP. Infertility surgery: operative endoscopy, new instruments and techniques. *Clin Obstet Gynecol*, 32: 564-75, 1989.
- Mckelgue P. Are women with polycystic ovary syndrome at special risk for coronary heart disease? *Clin Endocrinol*, 37: 117-118, 1992.
- Misbin AM., Moffa AM., Kappy M. Insulin binding to monocytes in obese patients treated with carbohydrate restriction and changes in physical activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 56: 273-7, 1983.