

RESÚMENES DE LAS CONFERENCIAS
ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

Caso clínico

Evaluación de la mujer hirsuta

Edgard Nessim Dayan

Medicina Interna-Endocrinología, Docente Medicina Interna Endocrinología, Universidad del Valle, Director Programa de Diabetes Centro Médico Imbanaco, Cali.

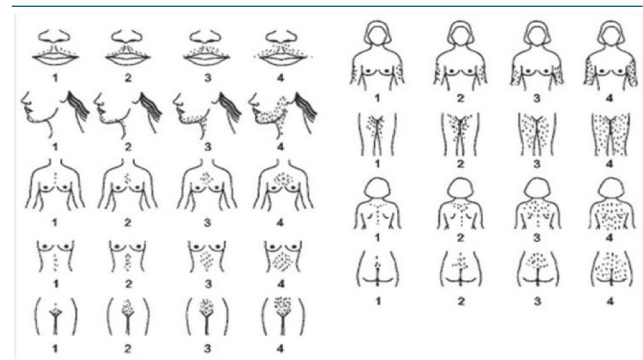
Definición del problema. Hirsutismo es la presencia de exceso de vello terminal en áreas de dependencia de andrógenos en el cuerpo femenino. La prevalencia mundial es del 5% al 10%; por etnias, la mujer asiática tiene menos folículos pilosos y las del mediterráneo más; el hirsutismo las afecta emocionalmente y el 98% presentan de alguna forma hiperandrogenismo, con disminución de la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) y mayor proporción de TL (testosterona libre) circulante.

Los andrógenos. Origen suprarrenales (zona reticular) DHA, DHA-S, androstenediona (A4) testosterona (T) en un 25%, con estímulo de la hormona ACTH. Ovarios, la teca produce DHA, A4 y T en 25%, bajo el efecto de la hormona LH y por conversión periférica se produce el otro 50% de T. La actividad androgénica efectuada sobre la unidad pilosebácea se realiza a través de dos potentes andrógenos, la T y la DHT (dihidrotestosterona), esta última hormona es el producto de la conversión en piel de la T y A4 por medio de la enzima 5 α -reductasa tipo 1, la acción es nuclear y citoplasmática, incrementando desde la pubertad la madurez de la unidad pilosebácea; no solo la cantidad de los andrógenos circulantes determina el grado de hirsutismo, sino también la sensibilidad y cantidad de la enzima 5 α -reductasa tipo 1 en piel.

La unidad pilosebácea. Hay más de 5 millones de folículos pilosos cubriendo el cuerpo, excepto en labios palmas y plantas de los pies, la unidad pilosebácea se localiza en áreas de influencia androgénica y maduran durante la pubertad, presenta tres fases: anágena (crecimiento rápido) catágena (involución) y telógena (reposo), dando inicio al pelo terminal que se caracteriza por estar localizado en áreas en donde hacen efecto los andrógenos en las mujeres (ver **figura 1** escala de Ferriman-Gallwey modificada), cada área del cuerpo tiene diferentes tiempos en cada fase, saber esto es importante para evaluar respuesta a los tratamientos; por último de debe diferenciar entre el hirsutismo y la hipertricosis, condición secundaria al uso de medicamentos, de localización generalizada y sin relación con los niveles de andrógenos.

Evaluación del hirsutismo. Dos consideraciones a tener en cuenta: evaluar el grado de hirsutismo y las manifestaciones

Figura 1. Escala de Ferriman Gallwey modificada



del hiperandrogenismo, como metabólicas (obesidad androide, acantosis nigricans, resistencia a la insulina), reproductivas (anovulación), cutáneas: alopecia androgénica, acné) y virilización (incremento de la libido, musculatura, clitoromegalia, voz gruesa). Para el hirsutismo es aceptado el uso de una escala subjetiva visual de Ferriman-Gallwey modificada, la cual cuantifica de 1 a 4 cada área, nueve en todo el cuerpo (labio superior, barbilla, pecho, espalda alta y baja, línea media del abdomen, brazos y parte superior de las piernas), se considera hirsutismo por encima de 8 (depende de la raza) y se clasifica en leve 8 a 15, moderado de 16 a 25 y severo mayor de 26. La historia clínica debe tener en cuenta, raza, edad, velocidad y severidad del inicio del hirsutismo y las manifestaciones de androgenización.

Diagnóstico diferencial (tabla 1). Dependiendo de los hallazgos físicos y la historia clínica se orienta el diagnóstico, por prevalencia, la primera causa es el síndrome de ovario poliquístico (SOP) (4 fenotipos (A,B,C Y D) 82%). Otras causas: el hirsutismo idiopático 5% causado incremento de sensibilidad del receptor a los andrógenos o mayor sensibilidad-cantidad de la enzima 5 α -reductasa tipo 1, hiperplasia suprarrenal congénita tardía 2%, tumores de ovario y suprarrenal 1%, hipertecosis ovárica 1%, endocrinopatías como hiperprolactinemia, hipotiroidismo, acromegalia, resistencia severa a la insulina (HAI-RAN) 1% y uso de andrógenos en gimnasios.

¿Qué exámenes de laboratorio solicitar? Se inicia con mediciones en la fase folicular (si hay ciclos) de testosterona total o libre en un laboratorio reconocido de calidad (radioinmunoensayo después de extracción y cromatografía o espectrometría de masas), dependiendo de estos resultados, de la clínica del paciente y conociendo los diagnósticos diferenciales

Tabla 1.

CAUSAS DE HIRSUTISMO
SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO 82%
HIRSUTISMO IDIOPÁTICO 5%
¿Exceso de actividad de 5 alfa reductasa?
¿Exceso de sensibilidad a los andrógenos?
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA TARDÍA 2%
TUMORES OVARIO O SUPRARRENAL 1%
HIPERTECOSIS OVÁRICA 1%
OTRAS ENDOCRINAS: hiperprolactinemia, hipotiroidismo, acromegalia, resistencia severa a la insulina (HAIRAN) 1%
MEDICAMENTOS: usados en los gimnasios para aumentar masa muscular (andrógenos)%?

ya mencionados se complementa con: ecografía ovárica (SOP), 17-OH progesterona basal o estimulada con ACTH Cortisol posdexametasona 1 mg nocturno, DHEA-S, androstenediona, FSH, LH, PRL, TSH, RMN protocolo adrenal y ovarios.

¿Tratamientos? Objetivo: mejorar el hirsutismo y los efectos androgénicos, buscar la causa. En el caso del hirsutis-

mo leve, manejo cosmético; moderado a severo, uso farmacológico enfocado a disminuir los niveles de andrógenos y sus efectos y en los casos de SOP, los tratamientos son crónicos e involucran cambios del estilo de vida.

Manejo cosmético: se utiliza blanqueamiento, depilación y afeitado, con cera, químicos y electrolisis, uso de eflornithine HCL al 13.9% en crema, efectiva bloqueando en un 70% el crecimiento del vello, uso de ondas láser entre 694-1064 nm dañan los folículos, electrolisis y termólisis separadas o juntas, destruyen la unidad pilosebácea.

El uso de fármacos orales para disminuir los niveles o las acciones de los andrógenos: anticonceptivos orales, bajas concentraciones de estrógenos (etinilestradiol 20, 30, 35 mcg) progestágenos (desogestrel, gestodene); acetato de ciproterona: antiandrógeno, progestágeno, impide unión de DHT y la TL al receptor, se administra con etinilestradiol o sola en dosis de 50 mcg; espironolactona: mineralocorticoide antiandrógeno del receptor, efectos a los 3-6 meses; flutamida y finasteride: inhibidores de la 5 α -reductasa; metformina, tiazolidindionas, inhibidores de aromatasas: asociado a la pérdida de peso, mejoran ovulación?

Referencias

- Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):453e62.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):4565e92.
- Rosenfield RL. Pilosebaceous physiology in relation to hirsutism and acne. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15(2):341e62.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91(2):456e88.
- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):405e13.
- Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimir F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, Norman RJ. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012;18(2):146e70.

Bloque Simposio - Endocrinología Ginecológica

Falla Ovárica Incipiente (FOI) - Envejecimiento Ovárico Prematuro (EOP, *Early Ovarian Ageing*)

“Los ovarios son los cofres del tesoro en la anatomía femenina.

Guardan en su interior miles de huevos inmaduros para lograr un potencial bebé”

Fabio Sánchez Escobar

Ginecólogo- Endocrinólogo.

Profesor Titular VI jubulado Universidad de Antioquia.
Medellín, Colombia

Uno de los principales cambios demográficos en las últimas décadas en la sociedad a nivel mundial es el aplazamiento de la maternidad debido a:

- Educación superior de la mujer
- Incorporación de la mujer al mundo laboral
- Uniones matrimoniales más tardías

- Uso de métodos anticonceptivos
- Necesidad de la independencia económica de ambos cónyuges
- Mayores costos de la manutención y educación de los hijos
- Aumento del desempleo
- Búsqueda de descendencia a edades mayores

Esta condición ha hecho que un gran número de mujeres aplacen la concepción hasta mediados los 30 a 40 años de edad, periodo en donde ocurre el mayor número de disminución de los folículos primordiales.

Según el informe de la OMS, la fertilidad se disminuye en la medida en que se incrementa la edad, el porcentaje de embarazos en mujeres entre 41 y 44 años es del 10% y se reduce al 2%-3% en mujeres entre 45 y 49 años⁽⁵⁾.

RESULTADOS NACIDOS VIVOS SEGÚN REPORTE CDC

(National Center for Disease Prevention and Health Promotion
IRA 2005)

< 35 años	37,3%
35-37 años	29,4%
38-40 años	19,7%
41-44 años	10,6%
45-49 años	2-3%

El tamizaje de la reserva ovárica es una práctica utilizada ampliamente en los programas de reproducción y fertilización asistida. La hipótesis de que el 10% de las mujeres en la población general tienen un **envejecimiento temprano del ovario "Early Ovarian Ageing"** hace necesario este tipo de evaluación en mujeres en vida reproductiva y en especial en mujeres con historia de alto riesgo de infertilidad.

Etiología

El proceso de depleción folicular y pérdida de la calidad del folículo es individual y puede estar motivada por:

- Edad
- Cambios ambientales
- Componentes genéticos
- Anormalidades cromosómicas
- Enfermedades autoinmunes y sistémicas
- Historia familiar de menopausia prematura
- Cirugía ovárica
- Enfermedad inflamatoria pélvica
- Endometriosis
- Fumadoras
- Trastornos metabólicos
- Endocrinos
- Tratamientos antineoplásicos: quimioterapia, radioterapia

Se puede apreciar cómo el agotamiento folicular no es solo intrínseco al ovario, sino que puede ser secundario a fenómenos exógenos.

Definición: la **Falla Ovárica Incipiente (FOI)** o **envejecimiento ovárico prematuro** es la resistencia folicular a la inducción de la ovulación, producto de la disminución en número y calidad de los folículos primordiales, asociada a niveles normales de FSH, independiente de la edad cronológica de la mujer a diferencia de la **menopausia prematura** que se asocia más a la disminución de la reserva de folículos primordiales antes de los 40 años de edad. Son pacientes que tienen mal pronóstico de fertilidad.

La resistencia folicular a la inducción de la ovulación es un hallazgo que ha orientado a los investigadores a utilizar nuevos términos, como **insuficiencia ovárica transitoria**, **falla ovárica incipiente (FOI)** y **transición menopáusica**, términos que se agregan a la **falla ovárica prematura**^(1,2,3,5).

Fisiopatología

Los folículos inician su desarrollo desde el cuarto mes de vida intrauterina y al quinto mes alcanzan su máximo concentración, alrededor de 7 millones de células germinales, momento en el cual se inicia el proceso acelerado de atresia folicular, es así como al nacimiento hay cerca de 1'000.000 de folículos, 300 mil en la menarca, a los 35 años alrededor de 25.000, momento en que el ovario empieza a disminuir de peso, tamaño y hacerse más refractario, hasta alcanzar menos de 1.000 folículos al final de la vida reproductiva, siendo una de las manifestaciones comunes del envejecimiento en todas las especies de primates. La mujer adulta solo produce cerca de 400 ovulaciones durante toda su vida reproductiva, lo que equivale a que el fenómeno de atresia folicular a lo largo de la vida es cerca del 99,9%. En diferentes estudios calculan que menos del 1% de las mujeres alcanzan la menopausia antes de los 40 años, 10% antes de los 45 años, otros afirman que el 10% la alcanzan luego de los 55 años.

La involución del ovario se hace mucho más dramática luego de los 40 años, por lo que la edad tiene un significado muy especial para el futuro reproductivo de la mujer.

Efectos del envejecimiento prematuro del ovario:

1. Disminución de la reserva ovárica
2. Mala calidad de los oocitos
3. Pobre respuesta del ovario a la FIV (pobres respondedoras)
4. Mala calidad de los embriones
5. Embriones con alto porcentaje de anomalías cromosómicas (aneuploidia)
6. Disminución del número de embriones euploides
7. Bajo promedio de embarazos
8. Alto promedio de abortos (cerca del 95% de los embriones terminan en abortos)

Nicolaou y Templeton lanzan la hipótesis de que la menopausia se alcanza alrededor de 13 años después del momento en que se inicia la disminución acelerada de la fertilidad cuando el ovario disminuye de peso, tamaño y se hace refractario (< 25.000 folículos), asociada a alteraciones del ciclo. El declinar la concentración de folículos primordiales alrededor de los 32 años, se denomina **envejecimiento temprano del ovario "Early Ovarian Ageing"** que posiblemente corresponda a la FOI.

Se especula que alrededor del 10% de las mujeres llegan a la menopausia antes de los 45 años, por lo que su declinar ha ocurrido alrededor de los 32 años de edad, lo que se denomina **envejecimiento temprano del ovario**.

La mayor resistencia a la inducción de la ovulación en los programas de FIV es resultado de la disminución en el número y en la calidad de los oocitos, dando como resultado mayor atresia folicular. En estas pacientes se aprecia mala calidad y número de folículos por ciclo, ciclos refractarios a la inducción de la ovulación, mayor número de cancelación de ciclos, menor número de oocitos fertilizados y, como consecuencia, disminución en la fertilidad. Es así como el porcentaje de nacimientos en los programas de FIV alcanza al 17% en mujeres alrededor de los 30 años y desciende al 7% a los 40 y 2% a los 45.

Manifestaciones clínicas

El envejecimiento ovárico prematuro se asocia a manifestaciones clínicas semejantes al síndrome premenstrual como retención de líquidos, mastodinia, acné, migrañas, hemorragia uterina anormal a expensas del acortamiento de la fase lútea, anovulación asociada a hiperplasia endometrial, infertilidad de causa inexplicada, abortos a repetición y mayor número de ciclos cancelados en los programas de FIV, crecimiento de miomas y mayor frecuencia de histerectomías por hemorragia uterina anormal como periodo previo a la atresia folicular en la menopausia. Richardson y cols. apreciaron cómo el número de folículos primordiales en mujeres con ciclos regulares es 10 veces mayor que el de mujeres con ciclos irregulares.

Evaluación de la disminución de la reserva ovárica- FOI

Se utilizan varios métodos:

1. Determinación de FSH el día 3 del ciclo
2. Determinación de inhibina el día 3 del ciclo
3. El volumen del ovario
4. Determinación de hormona antimulleriana
5. Recuento de folículos antrales y preantrales

Se puede complementar con:

6. El test de estimulación con clomifeno y
7. La utilización de agonistas de la GnRh

Son métodos que tienen buena especificidad, pero mala sensibilidad.

Recientemente se ha observado que la **hormona anti-mulleriana (HMA)**, secretada por las células de la granulosa de folículos antrales y preantrales, es el marcador más temprano para medir la reserva de folículos primordiales, su disminución es un marcador de la pérdida de la reserva ovárica. Puede ser un medio de tamizaje para estudiar el **envejecimiento temprano del ovario** en la población de mujeres jóvenes.

Niveles muy bajos de AMH se han asociado a bajas tasas de embarazo y es mejor predictor de la reserva ovárica que la FSH que es una hormona de respuesta más tardía. El diagnóstico de EOP es más frecuente en pacientes en estudio para infertilidad.

El **recuento de folículos antrales y preantrales** antes de la estimulación ovárica por ecografía para evaluar la reserva ovárica se considera mejor predictor que el volumen de ovario o la edad de la paciente. Pacientes con ovarios inactivos tienen una pobre respuesta al tratamiento de FIV, y es un factor clave para el asesoramiento para parejas y la optimización de los recursos.

Conclusiones

La fertilización asistida (FIV) ha revolucionado el tratamiento de la infertilidad, pero su aplicación es costosa y sus resultados no son uniformes.

“Una proporción de parejas planean tener hijos a edades avanzadas, probablemente sin ser conscientes del mayor riesgo de la infertilidad y resultados reproductivos adversos” por lo que se hace necesario planear en el futuro programas de evaluación de la fertilidad a mujeres jóvenes que tengan algún factor de riesgo con el fin de establecer un pronóstico precoz y poder planear su embarazo antes de tener el riesgo de presentar una infertilidad definitiva.

“Hay necesidad de informar a los profesionales de la salud y al público en general acerca de los riesgos reproductivos asociados con la edad avanzada femenina y masculina”.

Referencias

1. Nikolaou D and Templeton A Early ovarian aging: a hypothesis. Detection and clinical relevance. Hum Reprod 2003;18:1137-1139.
2. Nikolaou D and Templeton A Early ovarian ageing. Eur J Obstet Gynaecol 2004; 113:126-133.
3. Lobo R.A. Early ovarian ageing: a hypothesis What is early ovarian ageing? Human Reproduction 2003; 18:1762-1764.
4. Beckers, N.G., Macklon, N.S., Eijkemans, M.J.C. and Fauser, B.C.J.M. Women with regular menstrual cycles and a poor response to ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization exhibit follicular phase characteristics suggestive of ovarian ageing. Fertil. Steril. 2002; 78: 291-297.
5. De Vet A, Laven J, de Jong F, Themmen A and Fauser B Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. Fertil Steril 2002; 77; 357-362.
6. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH: Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging Reproductive Biology Endocrinology 2011, 9:23.
7. Kok H.S., van Asselt K.M. van der Schouw Y.T. Subfertility reflects accelerated ovarian ageing. Human Reproduction 2003;18: 644-648
8. Subrat, P. Santa S.A., Vandana J. The Concepts and Consequences of Early Ovarian Ageing: A Caveat to Women's Health. J Reprod Infertil. 2013;14:3-7