
UNIDAD 4 - ENDOCRINOPATÍAS GINECOLÓGICAS

Carlos López, Gustavo Prieto, Margarita Fuster, José Pérez Alzaa, Gladys Trombotto, Lorena López.

PRINCIPIOS DE HORMONOLOGÍA
HORMONAS SEXUALES PROTEICAS Y ESTEROIDEAS

ALTERACIONES MENSTRUALES
CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA. OPERATORIA DIAGNÓSTICA BÁSICA Y PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE LOS PRINCIPALES SÍNDROMES ENDOCRINOS
PATOLOGÍA DE LA OVULACIÓN, HIPERANDROGENISMOS, HIPERPROLACTINEMIA, INTERSEXOS. ROL DEL MÉDICO GENERALISTA EN SU DETECCIÓN Y PAUTAS DE DERIVACIÓN

PRINCIPIOS DE HORMONOLOGÍA HORMONAS SEXUALES PROTEICAS Y ESTEROIDEAS.

El objetivo docente de este tema es proveer al estudiante de grado y al médico de posgrado, futuros médico general y/o especialista en ginecología, las bases para la comprensión y el aprendizaje sobre el rol que tienen las hormonas que regulan el eje ovárico en la fisiopatogenia, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento, de todos los procesos fisiológicos y las patologías que lo pueden afectar. El sistema genitomamario de la mujer existe, como resultado del proceso evolutivo, con el objetivo principal de permitir la reproducción de la especie. Las variadas desviaciones patológicas a este nivel (funcionales, genéticas, infecciosas, tumorales y psicológicas) siempre tienen un componente endocrino, que es necesario conocer e interpretar.

Las principales hormonas naturales y las moléculas sintéticas que deben estudiarse en Ginecología se describen en la tabla 4.1, agrupadas por su estructura química y su mecanismo de acción. Ellas son:

- Hormonas proteicas: actúan por medio de un receptor de la membrana celular y son las gonadotrofinas hipofisarias LH, FSH, la gonadotrofina coriónica hCG y la hormona hipotalámica liberadora de gonadotrofinas GnRH.
- Hormonas esteroideas: actúan por medio de un receptor intracelular y están representadas por: estrógenos, progestágenos y andrógenos.
- SERMs: son un grupo numeroso de moléculas sintéticas denominadas Moduladores Selectivos del Receptor Estrogénico (SERMs), que actúan sobre el receptor intracelular de los estrógenos.
- Inhibidores de la Aromatasa: son moléculas sintéticas que actúan a nivel intracelular, inhibiendo la acción de la enzima aromatasa, responsable de la conversión de los andrógenos en estrógenos, con un efecto final antiestrogénico.

Las siglas de las hormonas proteicas, esteroideas y de las moléculas sintéticas que se consignan en el texto, corresponden al nombre en inglés. Esta nomenclatura es usada en la terminología médica por consenso internacional.

HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINAS (GnRH)

Esta hormona es secretada por el hipotálamo en forma pulsátil, llega a la hipófisis anterior por el sistema vascular porta hipofisario y actúa sobre las células productoras de gonadotrofinas por el mecanismo de receptor de membrana. Es un decapeptido, constituido por 10 aminoácidos, de bajo peso molecular y vida media muy corta (figura 4.2).

Figura 4.2: estructura química del GnRH.

La molécula natural del GnRH ha sido modificada químicamente, con el objetivo de lograr productos sintéticos de mayor vida media, aptos para el uso clínico, denominados análogos de GnRH. Estos pueden ser agonistas o antagonistas, según actúen estimulando la hipófisis de manera sostenida y prolongada agotando su capacidad de producir gonadotrofinas o antagonizando la acción del GnRH natural compitiendo a nivel de su receptor. El efecto final es una hipofisectomía química reversible y específica sobre la secreción de gonadotrofinas. Se indican en patologías estrogendependientes (cáncer de mama, endometriosis, mioma uterino, pubertad precoz) y en los esquemas de inducción de ovulación en los tratamientos de reproducción asistida. Se comercializan en presentación inyectable para aplicación diaria o mensual de liberación prolongada.

GONADOTROFINAS

Las gonadotrofinas hipofisarias y coriónica (LH, FSH y hCG) están compuestas por dos cadenas: la alfa, de 92 aminoácidos que es común para todas y la beta, de 145 aminoácidos, que es específica para cada una de ellas.

El uso farmacológico de las gonadotrofinas queda reservado a los tratamientos de inducción de ovulación en la mujer infértil y se describe en la Unidad 5.

HORMONAS ESTEROIDEAS

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS POR RECEPTORES INTRACITOPLÁSMÁTICOS

Los esteroides sexuales (andrógenos, progesterona y estrógenos) circulan por la sangre, en su mayor parte unidos a la proteína transportadora de esteroides sexua-

les (SHBG) y no son biológicamente activos. La forma activa de los esteroides sexuales circula libre, penetra en el citoplasma celular y se une al receptor específico, formando el complejo hormona-receptor. Este complejo ingresa al núcleo y se une al ADN en sitios específicos; en este punto, transcribe la información para la síntesis de una proteína, que es llevada por el ARN mensajero al citoplasma para que la misma se realice en los ribosomas (figura 4.3).

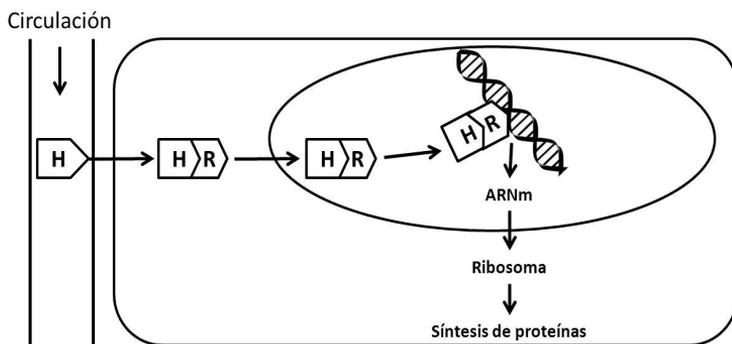


Figura 4.3: mecanismo de acción de las hormonas esteroideas. Referencias: H: hormona; R: receptor; ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

Una particularidad del mecanismo descrito lo posee la testosterona, que para ser biológicamente activa debe transformarse en dihidrotestosterona por acción de la enzima reductasa (figura 4.4). La alteración de este mecanismo biológico produce una patología del desarrollo sexual, el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, que se describe en esta Unidad.

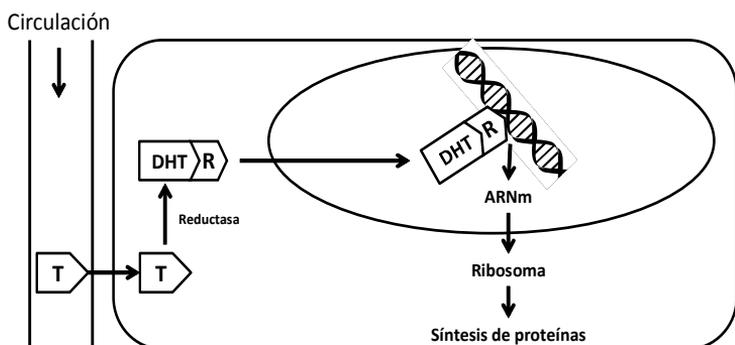


Figura 4.4: mecanismo de acción de la testosterona. Referencias: T: testosterona; DHT: dihidrotestosterona; R: receptor; ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

ESTRUCTURA QUÍMICA BÁSICA Y SÍNTESIS DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS SEXUALES

La estructura química básica de los esteroides sexuales es el núcleo ciclo pentanoperhidrofenantreno (figura 4.5) con 17 átomos de C, del que se originan otros tres núcleos: 1) el estrano, con 18 átomos de C, que origina los estrógenos, 2) el androstano, con 19 átomos de C, que origina los andrógenos y 3) el pregnano, con 21 átomos de C, que origina los progestágenos.

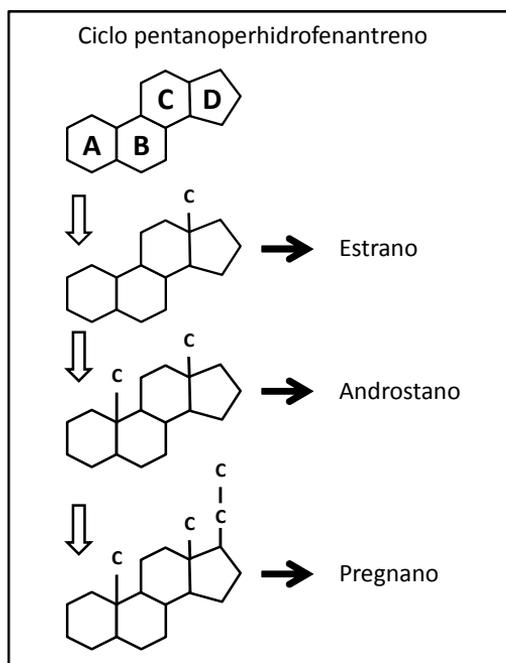


Figura 4.5: estructura química básica de las hormonas esteroideas sexuales

La síntesis de los estrógenos, andrógenos y progestágenos se produce en los ovarios y las glándulas suprarrenales.

El primer paso de la biosíntesis es la transformación del colesterol en pregnenolona, que puede seguir dos vías según las enzimas que actúen: 1) la vía delta 4 que se desarrolla en el ovario y 2) la vía delta 5 que se desarrolla en la glándula suprarrenal. En el ovario, pregnenolona se transforma en progesterona, 17-OH-progesterona, androstenediona, testosterona y estradiol. En la glándula suprarrenal, pregnenolona se

transforma en 17-OH-pregnenolona y dehidroepiandrosterona (figura 4.6).

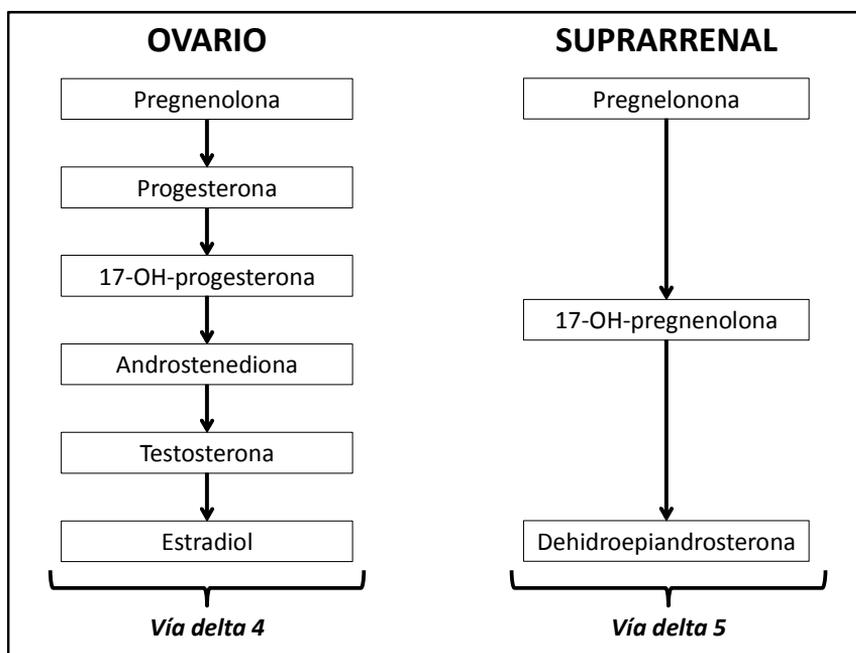


Figura 4.6: síntesis de los esteroides sexuales.

Las vías descriptas de la síntesis de los esteroides sexuales, fundamentan conceptos clínicos de las endocrinopatías ginecológicas que deben ser destacados, a saber:

- **La mujer produce estrógenos, principal hormonal sexual, a partir de los andrógenos por acción de la enzima aromatasa, que por esto, se convierte en una pieza fundamental de la condición femenina. Dicho en otros términos: “la mujer, para producir estrógenos necesita de los andrógenos”. Esta vía sintética se puede alterar y concluir en un aumento de andrógenos con repercusión clínica, patología frecuente denominada hiperandrogenismo. El hombre, por el contrario, no necesita estrógenos para producir andrógenos, por lo que son infrecuentes los hiperestrogenismos.**
- **Los principales marcadores de los hiperandrogenismos ováricos son la androstenediona y la testosterona.**
- **El principal marcador de los hiperandrogenismos suprarrenales es la dehidroepiandrosterona.**

TEORÍA DE LAS DOS CÉLULAS - DOS GONADOTROFINAS

El mecanismo de integración entre las gonadotropinas hipofisarias, las células de la teca y la granulosa del ovario y el andrógeno para concluir con la síntesis de estradiol, se lo denomina “teoría de las dos células - dos gonadotropinas”.

En este mecanismo, LH actúa sobre la célula de la teca interna induciendo la síntesis de androstenediona, que difunde a la célula de la granulosa donde es convertida a estradiol por la enzima aromatasa, por acción de la FSH. Posteriormente, el estradiol pasa a la circulación general para ejercer sus efectos biológicos (figura 4.7).

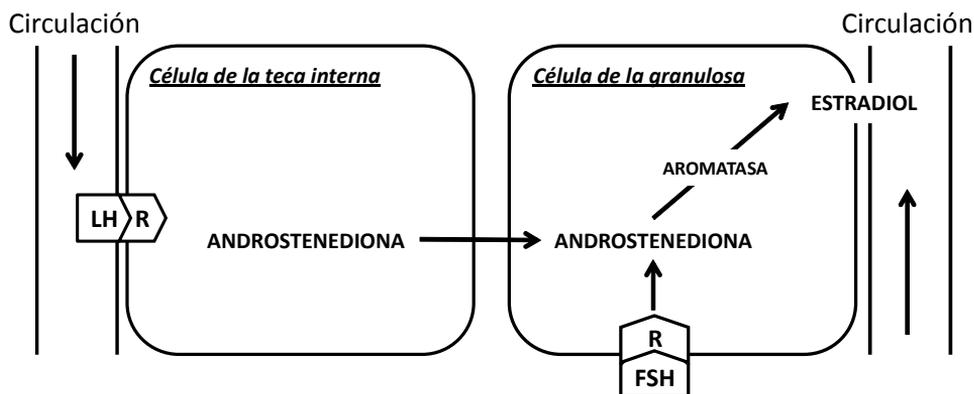


Figura 4.7: teoría de las dos células – dos gonadotofinas. Referencias: LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculo estimulante; R: receptor.

ANDRÓGENOS

En la mujer, los andrógenos se sintetizan en el ovario, la glándula suprarrenal y por conversión periférica, a partir de la dehidroepiandrosterona, en diversos tejidos corporales. Son numerosos los órganos y tejidos que tienen receptores a los andrógenos y, por lo tanto, son blanco de su acción biológica: vagina, clítoris, mama, huesos, órganos genitales internos, cerebro, endometrio, músculo, tejido adiposo y vasos sanguíneos.

Como se ha expresado previamente, la patología hiperandrogénica es frecuente en la mujer. Menos frecuente es la patología hipoandrogénica, describiéndose el síndrome de deficiencia androgénica en la mujer menopáusica. Sus principales síntomas son: fatiga, debilidad muscular, pérdida de masa ósea, disminución de la libido y de la sensación de bienestar, alteraciones cognitivas y de la memoria. La comprobación de este síndrome en la clínica ginecológica, es la única indicación que existe para el uso terapéutico de los andrógenos en la mujer. Estos deben indicarse con un control estricto de sus efectos secundarios, a saber: hirsutismo, aumento de la masa corporal, perfil lipídico aterogénico, hepatotoxicidad e hiperplasia de endometrio. En Argentina, existen presentaciones farmacológicas de andrógenos (metilt testosterona, ésteres de testosterona y dehidroepiandrosterona) en comprimidos por vía oral, inyectable intramuscular, implante subcutáneo, parche y gel transdérmico.

PROGESTÁGENOS

Los progestágenos integran la familia más compleja de los esteroides sexuales. Está compuesta por moléculas naturales y sintéticas, que tienen en común los siguientes efectos biológicos: unirse al receptor de progesterona, transformar el endometrio proliferativo en secretor y proteger el embarazo.

Clasificación de los progestágenos

La clasificación de los progestágenos se describe al solo efecto que el estudiante de medicina y el médico ginecólogo en formación, conozcan la diversidad de moléculas que componen esta familia, con origen, estructura química y efectos biológicos diferentes. La mayoría de ellas están disponibles comercialmente en el mercado farmacéutico argentino por lo que, al indicar una marca registrada, es recomendable conocer aquello que se receta.

Los progestágenos son, por su origen, naturales y sintéticos. El único natural es la progesterona; los restantes son sintéticos y derivan de la progesterona, de la testosterona y de la 17 alfa espirolactona (tabla 4.2).

Tabla 4.2: Clasificación de los progestágenos

CLASIFICACIÓN		
Natural	Progesterona	
Sintéticos	Derivados de progesterona	Pregnanos
		Norpregnanos (demetilados)
	Derivados de Testosterona	Estranos
		Gonanos
Derivados de 17 α Espironolactona	Drospirenona	

Por su estructura química, los derivados de la progesterona se subdividen en dos grupos: pregnanos y norpregnanos; los derivados de la testosterona se subdividen en estranos y gonanos. Los derivados de la 17 alfa espirolactona, actualmente están representados comercialmente solo por la drospirenona (tablas 4.3 y 4.4).

Tabla 4.3: Derivados de la progesterona

PREGNANOS
Medroxiprogesterona
Ciproterona
Medrogestona
Dihidrogesterona
Megestrol
Clormadinona
Trimegestona
Dienogest
NORPREGNANOS
Promegestona
Demesterona
Nomegestrol

Tabla 4.4: Derivados de la testosterona

ESTRANOS
Noretisterona
Noretinodrel
Lynestrenol
Etinodiol
GONANOS
Norgestrel
Levonorgestrel
Desogestrel
Gestodeno
Norgestimato
Norelgestromin

En la figura 4.8 se grafican los progestágenos y la presentación disponible en el mercado farmacéutico de Argentina.

	HP	MAP	CP	NET	ETI	LIN	LVN	DG	GT	NGT	DRO	NGM	DNG	ETO
Minipíldora						X	X	X					X	
Oral mensual					X									
Oral mono 1º							X							
Oral mono 2º			X				X							
Oral mono 3º								X	X	X				
Oral baja dosis								X	X		X		X	
Oral trifásica							X		X	X				
INY mensual	X			X										
INY trimestral		X												
DIU medicado							X							
Emergencia							X							
Transdérmico												X		X

Figura 4.8: progestágenos disponibles en Argentina. Referencias: INY: inyectable; DIU: dispositivo intrauterino; HP: hidroxiprogesterona; MAP: medroxiprogesterona; CP: ciproterona; NET: norestisterona; ET: etinodiol; LIN: linestrenol; LVN: levonorgestrel; DG: desogestrel; GT: gestodeno; NGT: nomegestrol; DRO: drospirenona; NGM: norgestimato; DNG: dienogest; ETO: etonorgestrel.

En relación a los principales y diversos efectos biológicos de los progestágenos, la figura 4.9 muestra una representación gráfica clásica en la literatura internacional, llamada el “Árbol de los Gestágenos”.

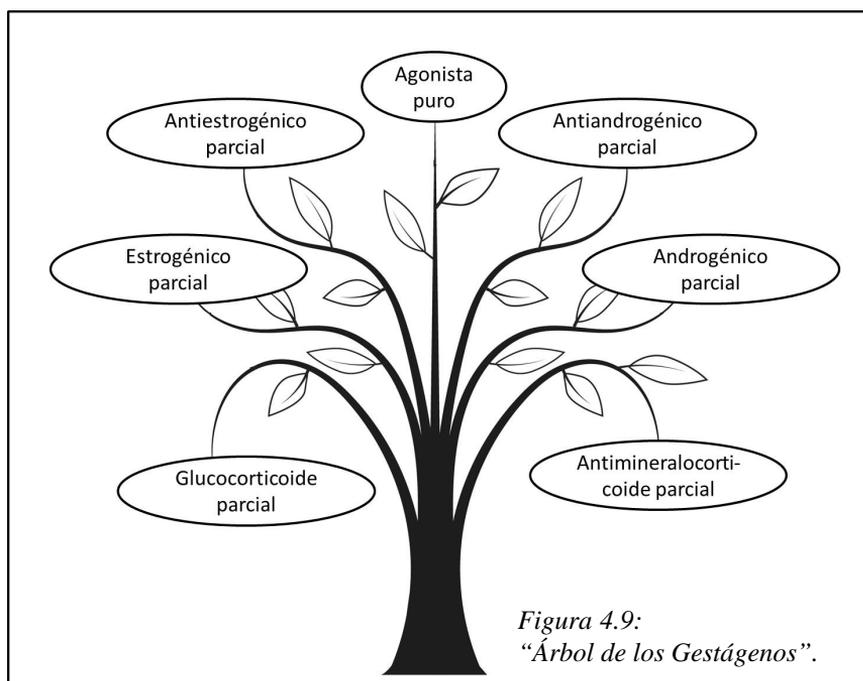


Figura 4.9: “Árbol de los Gestágenos”.

Indicaciones clínicas de los progestágenos

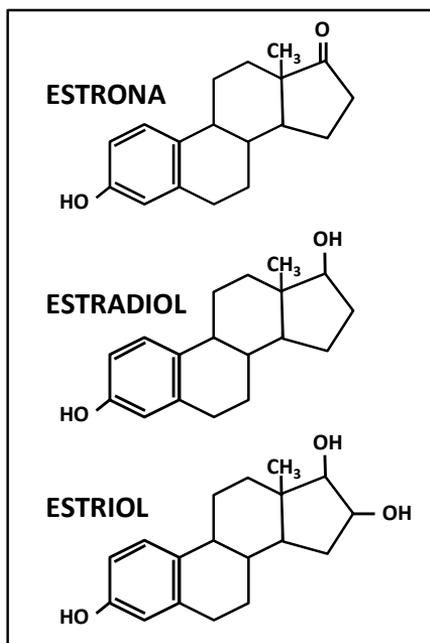
Las principales indicaciones de los progestágenos en la clínica ginecológica son:

- Anticoncepción hormonal.
- Terapia hormonal de la menopausia.
- Suplementación de la fase lútea en la mujer infértil.
- Tratamiento de las alteraciones menstruales.
- Tratamiento del sangrado uterino anormal.
- Tratamiento adyuvante de la endometriosis.
- Tratamiento de las mastopatías benignas.
- Tratamiento y prevención de la amenaza de aborto.

Las vías de administración disponibles son: oral, dérmica, intrauterina, intramuscular, intravaginal.

ESTRÓGENOS

El principal estrógeno natural es el 17 beta estradiol, producido en el ovario y por conversión periférica, a partir de la aromatización del andrógeno androstenediona, por acción de la enzima aromatasa. El sitio principal de conversión periférica es el



tejido celular subcutáneo. Los otros dos estrógenos naturales son la estrona y el estriol, provenientes de la metabolización de estradiol (figura 4.10). Durante la edad reproductiva el estradiol circula en mayor proporción, mientras que en la posmenopausia prevalecen estrona y estriol. Una presentación farmacéutica particular de estrógenos naturales son los Estrógenos Conjugados Equinos, usados en el tratamiento de los síntomas climatéricos. Proviene de una mezcla de estrógenos, obtenidos de la orina de yeguas preñadas, por lo que se los considera naturales.

Figura 4.10: estrógenos naturales.

Los otros estrógenos usados farmacológicamente son semisintéticos, a partir de la esterificación de estradiol. Los estrógenos semisintéticos desarrollados son numerosos y los más usados en ginecología son el etinilestradiol, el benzoato de estradiol, el valerato de estradiol y el promestriene. Las moléculas de estrógenos semisintéticas tienen mejor absorción, mayor vida media y biodisponibilidad.

Receptores de estrógeno

Los estrógenos actúan por medio de un receptor intracitoplasmático específico de estructura proteica, altamente especializados. Existen dos receptores de diferente distribución en las células blanco, denominados receptor alfa y beta (figura 4.11).

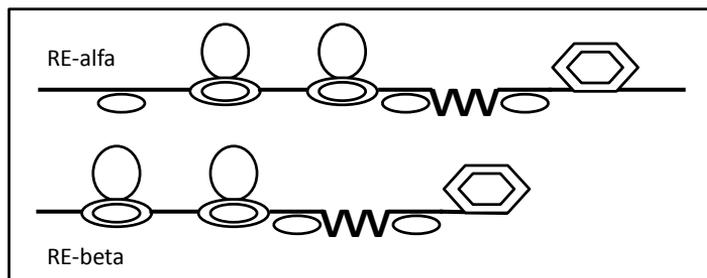


Figura 4.11: receptores de estrógenos alfa y beta.

La distribución tisular de los receptores alfa y beta es la siguiente:

- *Alfa*: endometrio, mama, estroma ovárico e hipotálamo.
- *Beta*: hueso, endotelio vascular, cerebro y mucosa intestinal.

Indicaciones clínicas de los estrógenos

Las principales indicaciones de los estrógenos en la clínica ginecológica son similares a las de los progestágenos, ya que con frecuencia se indican combinados:

- Anticoncepción hormonal.
- Terapia hormonal de la menopausia.
- Tratamiento de las alteraciones menstruales.
- Tratamiento del sangrado uterino anormal.
- Tratamiento de las hemorragias uterinas agudas.
- Mejoramiento del moco cervical en la mujer infértil.

Las vías de administración disponibles son: oral, intramuscular, dérmica e intravaginal.

Riesgos farmacológicos de los estrógenos

Los dos riesgos principales con el uso farmacológico de los estrógenos son el cardiovascular y el oncológico.

El riesgo cardiovascular proviene del efecto trombogénico de los mismos, en particular para las formulaciones semisintéticas. El efecto trombogénico se debe al aumento del fibrinógeno y de los factores de coagulación V, VII, IX y X, al descenso de la antitrombina III, de la prostaciclina y de las proteínas C y S. Este efecto protrombótico se manifiesta clínicamente con mayor riesgo de tromboembolismo arterial y venoso, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular.

El riesgo oncológico principal es el cáncer de endometrio, ya que su administración exógena sola por tiempo prolongado, sin oposición con un progestágeno, induce

hiperplasia de endometrio que puede evolucionar al cáncer.

El riesgo oncológico sobre la mama es discutido, aunque se postula la hipótesis que los metabolitos de estradiol a nivel intracelular se convierten en moléculas capaces de dañar el ADN e iniciar un proceso carcinogénico.

Otros riesgos a tener en cuenta son la colestasis hepática, el aumento de los triglicéridos plasmáticos y la resistencia insulínica.

SERMs- MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO

Comprenden numerosas moléculas no esteroideas sintéticas que interactúan sobre los receptores estrogénicos compitiendo con el estrógeno. Dependiendo que tengan mayor afinidad por el receptor alfa o beta, tienen efecto agonista o antagonista del estrógeno. Por esta razón se denominan moduladores selectivos del receptor. Los SERMs más usados en la clínica son citrato de clomifeno, tamoxifeno, raloxifeno y basedoxifeno. Sus indicaciones son, respectivamente, como inductor de ovulación, como hormonoterapia del cáncer de mama y en el tratamiento de la osteoporosis. En las Unidades sobre Medicina Reproductiva, Mastología y Oncología, se amplían conceptos sobre los SERMs.

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Los inhibidores de la aromatasa son moléculas sintéticas que reducen los niveles de estrógeno al impedir que la enzima aromatasa convierta la androstenediona en estradiol, principalmente en el tejido adiposo, con poco efecto sobre la síntesis ovárica. Los principales inhibidores son: exemestano, letrozol y anastrozol. El primero tiene un efecto irreversible, mientras que letrozol y anastrozol tienen un efecto reversible, por lo que son los más usados en la clínica. En ginecología, los inhibidores de la aromatasa se utilizan como hormonoterapia en el cáncer de mama de la mujer posmenopáusica con receptores estrogénicos positivos, donde han demostrado igual o mejor efecto que tamoxifeno.

En menor medida, los inhibidores se usan en la mujer infértil con síndrome de ovario poliquístico, como inductor de ovulación. Aún no se ha demostrado la eficacia que podrían tener en la quimioprevención del cáncer de mama.

Los principales efectos secundarios de estos fármacos son: desencadenar o aumentar los síntomas climatéricos, mialgias y artralgias y producir descalcificación ósea aumentando el riesgo de osteoporosis. A diferencia de algunos SERMs, no tienen efecto trombogénico ni acción proliferativa sobre el endometrio.

ALTERACIONES MENSTRUALES CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA. OPERATORIA DIAGNÓSTICA BÁSICA Y PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

Las alteraciones menstruales constituyen uno de los motivos de consulta más frecuente en la clínica ginecológica. Esta realidad tiene dos fundamentos culturales: 1) la menstruación es la única manifestación objetivable del complejo mecanismo neuroendocrino que regula el ciclo ovárico en la etapa reproductiva y 2) la mujer, que habitualmente desconoce este mecanismo, tiene incorporado culturalmente los conceptos de normalidad y anormalidad de la menstruación y, ante la modificación de estos conceptos, intuye que “algo no está funcionando bien” lo que la motiva a realizar la consulta médica.

Una alteración menstrual debe ser considerada por el médico general o ginecólogo como un síntoma, que debe ser categorizado y transformado en un signo. Los pasos siguientes son diagnosticar la etiología y efectuar el tratamiento correspondiente. En esta Unidad se describe la operatoria para cumplir con esos tres objetivos.

DEFINICIONES Y NOMENCLATURA DE LAS ALTERACIONES MENSTRUALES

Las alteraciones menstruales pueden presentarse como episodios aislados durante la etapa reproductiva de la mujer o como una condición crónica. Son frecuentes en la adolescencia y la premenopausia, como reflejo de la inestabilidad del eje ovárico que caracteriza ambos extremos de esa etapa. Sin embargo, siempre se las debe evaluar y eventualmente tratar, porque esa condición fisiológica puede enmascarar patologías. En la adolescencia, el eje ovárico puede demorar hasta 3 años posmenarca para estabilizarse. En la premenopausia, la alteración menstrual es el primer síntoma que denuncia el inicio de la declinación funcional del eje ovárico y es esperable que la menopausia se instale entre los 3 a 5 años posteriores.

CICLO MENSTRUAL NORMAL

La normalidad del ciclo menstrual (CM) se establece por cuatro parámetros: regularidad, frecuencia, cantidad y duración:

- Regularidad: el CM es regular cuando la variación en la longitud de los ciclos es entre 2 a 20 días durante un período de un año.
- Frecuencia: es normal cuando la menstruación se produce cada 24 a 38 días.
- Cantidad: es normal entre 5 a 80 mL.
- Duración: es normal entre 4,5 a 8 días.

La siguiente ecuación expresa los valores normales en días (rango y media) de la frecuencia y duración, que son los parámetros medibles en la práctica clínica.

$24 - \mathbf{30} - 38$	/	$4 - \mathbf{6} - 8$
FRECUENCIA		DURACIÓN

Los parámetros de normalidad del ciclo menstrual descriptos tienen solidez científica pero algunos de ellos son de dudosa aplicación en la práctica ginecológica cotidiana, especialmente la regularidad y la cantidad. Es recomendable, para definir si el ciclo menstrual está alterado, interrogar y escuchar a la mujer, que es quién mejor conoce las características de sus menstruaciones y es capaz de percibir si se ha producido alguna modificación de las mismas.

En el año 2011, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), institución que regula a nivel mundial los aspectos científicos de ambas especialidades, ha propuesto modificaciones de la nomenclatura tradicional de las alteraciones menstruales. Los términos que se han modificado tienen décadas de vigencia, por lo que se está en la etapa de transición entre ambas nomenclaturas. En las diferentes Unidades se emplean ambos términos y se reitera esta aclaración. En los siguientes subtítulos, se consignan la nomenclatura actual y la anterior con un vs (versus), con el sentido de la transición y no de antagonismo entre ambos.

Sangrado Uterino Anormal (SUA) vs Alteración Menstrual

Se denomina sangrado uterino anormal a cualquier desviación del patrón menstrual normal.

Sangrado menstrual infrecuente vs oligomenorrea

Se denomina sangrado menstrual infrecuente a la aparición de 1 o 2 episodios menstruales cada 90 días. Tradicionalmente, oligomenorrea significó menstruaciones cada 35 a 90 días.

Sangrado menstrual frecuente vs polimenorrea

Se denomina sangrado menstrual frecuente a la aparición de más de 4 menstruaciones en un período de 90 días. Tradicionalmente, polimenorrea significó menstruaciones con intervalos menores a 21 días.

Sangrado menstrual prolongado vs menometrorragia

Se denomina sangrado menstrual prolongado a la menstruación que dura más de 8 días. Tradicionalmente, menometrorragia significó menstruación de más de 7 días, independiente de la cantidad de sangre.

Sangrado menstrual corto vs hipomenorrea

Se denomina sangrado menstrual corto a la menstruación que dura no más de 2 días. Tradicionalmente, hipomenorrea significó menstruación de hasta 2 días de duración o de escasa cantidad.

Sangrado menstrual escaso vs hipomenorrea

Se considera que el sangrado menstrual escaso no existe como patología menstrual y la manifestación por la mujer como síntoma se corresponde con una pauta cultural, que considera saludable una menstruación roja y abundante. En el párrafo anterior se describió su significado tradicional.

Sangrado menstrual abundante vs hipermenorrea

Es el sangrado menstrual excesivo que interfiere con la calidad de vida emocional, física y social de la mujer. Tradicionalmente, hipermenorrea significó menstruación abundante de duración no mayor a 7 días.

Sangrado no menstrual irregular vs metrorragia

Son episodios irregulares de sangrado que ocurren entre las menstruaciones. Tradicionalmente, metrorragia significó sangrado proveniente del útero no coincidente con la menstruación.

Manchado o spotting

El manchado o spotting es un sangrado escaso que puede ocurrir durante uno o más días, antes o después de la menstruación.

Sangrado en la preadolescencia vs menarca precoz

Es el sangrado uterino que se inicia antes de los 9 años.

Sangrado en la posmenopausia vs metrorragia de la posmenopausia

Es el sangrado que ocurre un año después de la última menstruación.

Sangrado uterino anormal agudo

Es el episodio de sangrado uterino en una mujer en edad reproductiva, no embarazada, que es de suficiente cantidad como para requerir intervención inmediata para prevenir una mayor pérdida de sangre.

Sangrado uterino anormal crónico

Es el sangrado anormal en duración, volumen y/o frecuencia, presente en la mayor parte de los últimos 6 meses.

Amenorrea

Ausencia de menstruación permanente o menstruaciones que se presentan con intervalos de 90 o más días.

Eumenorrea

Significa que el ciclo menstrual es normal en todos sus parámetros.

CLASIFICACION DEL SANGRADO UTERINO ANORMAL (SUA) O ALTERACIONES MENSTRUALES (AM)

Existen diferentes clasificaciones de los SUA/AM que no difieren entre ellas en lo esencial. En esta Unidad, se desarrolla la clasificación simplificada usada en la 2ª Cátedra de Ginecología de la Universidad Nacional de Córdoba, que prioriza el objetivo docente y de formación del médico generalista en la que se utiliza la nomenclatura tradicional de las alteraciones menstruales. También se describe la clasificación del SUA en la edad reproductiva propuesta por la FIGO (Clasificación PALM COEIN), con el objetivo de dejar constancia de la misma por su actualidad y vigencia internacional.

CLASIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES MENSTRUALES - 2ª CÁTEDRA DE GINECOLOGÍA

- 1) Alteraciones menstruales EN MÁS (más frecuencia y duración de la menstruación)
 - Polimenorrea
 - Hipermenorrea
 - Menometrorragia
- 2) Alteraciones menstruales EN MENOS (menos frecuencia y duración de la menstruación)
 - Hipomenorrea
 - Oligomenorrea
 - Amenorrea

CLASIFICACIÓN PALM-COEIN DE LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (FIGO)

La clasificación PALM-COEIN ha sido propuesta por la FIGO en el año 2011, con el objetivo de unificar la nomenclatura a nivel mundial de las etiologías del Sangrado Uterino Anormal en la etapa reproductiva de la mujer en los informes y publicaciones científicas. El nombre de la clasificación proviene de las primeras letras de las etiologías del SUA. Con el objetivo de facilitar la incorporación de este nombre, la FIGO diseña un logotipo con una mano y una moneda, por lo similitud onomatopéyica de ambos términos en inglés (figura 4.12). En las Unidades 9 y 10 se amplían conceptos específicos de esta clasificación referidos a los miomas uterinos y a las hemorragias genitales.



Figura 4.12: clasificación PALM-COEIN.

ETIOLOGÍA DEL SANGRADO UTERINO ANORMAL (SUA) O ALTERACIONES MENSTRUALES

ALTERACIONES MENSTRUALES EN MÁS

Las principales etiologías de los sangrados en más son:

- *Patología estructural pelviana*: mioma, adenomiosis, pólipo endometrial y cervical, hiperplasia y cáncer de endometrio, uso de dispositivo intrauterino.
- *Patología sistémica*: coagulopatías médicas o iatrogénicas.
- *Disfunción ovulatoria*: acortamiento de la fase folicular o lútea.
- *Endocrinopatía extragenital*: disfunción tiroidea.

Polimenorrea: la etiología más frecuente es la disfunción ovulatoria.

Hipermenorrea - Menometrorragia: la causa principal de estas alteraciones menstruales es la patología estructural pelviana y le siguen en frecuencia la patología sistémica y las endocrinopatías extragenitales.

ALTERACIONES MENSTRUALES EN MENOS

Las principales etiologías de los sangrados en menos son:

- *Patología estructural uterina*: sinequia endometrial, hipotrofia endometrial inducida por hormonas sexuales esteroideas usadas como anticonceptivos, malformación uterina, destrucción endometrial por infecciones.
- *Patología de la ovulación de origen genital*.
- *Patología de la ovulación por endocrinopatía extragenital*.
- *Trastornos del desarrollo sexual* o Estados intersexuales.

Hipomenorrea: la etiología más frecuente es la patología estructural uterina, en especial las sinequias uterinas parciales posteriores a un raspado posparto o posaborto. En segundo orden, es un efecto normal en mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales por vía sistémica o por uso del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

Oligomenorrea: siempre se origina por patología de la ovulación de origen genital o extragenital. Con frecuencia se combina con amenorrea o es una etapa evolutiva previa a la misma.

Amenorrea: puede originarse por las cuatro etiologías mencionadas inicialmente.

El ciclo menstrual eumenorreico normal es generalmente la expresión de una condición de normalidad del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico-endometrial. Por el contrario, la AMENORREA, como síntoma y motivo de consulta, está manifestando una alteración importante en alguno de los eslabones de ese eje, excepto para las amenorreas fisiológicas. Esto hace que, de todas las alteraciones menstruales, la amenorrea merezca mayor detenimiento en su desarrollo, porque permite abordar la mayoría de las patologías endocrinas y estructurales no oncológicas de la mujer.

AMENORREAS

CLASIFICACIONES

Las amenorreas se clasifican de acuerdo a diferentes criterios:

- 1) *Fisiológicas*: embarazo, lactancia y menopausia. Forman parte de la vida normal de la mujer en edad reproductiva.
Patológicas: todas las otras amenorreas se incluyen en este grupo. Tienen una prevalencia del 3% al 4%.
- 2) *Primaria*: cuando una adolescente de 14 años no ha menstruado ni tiene desarrollo de caracteres sexuales secundarios o cuando tiene desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y no ha menstruado hasta los 16 años.
Secundaria: cuando la menstruación se interrumpe por más de 3 meses, después de haber tenido menstruaciones regulares.
- 3) *Leve*: cursan con desarrollo de caracteres sexuales secundarios y nivel de estrógeno normal.
Grave: cursan con desarrollo nulo o escaso de los caracteres sexuales secundarios y nivel de estrógeno bajo.
- 4) De acuerdo al nivel plasmático de las gonadotrofinas hipofisarias:
Hipergonadotrófica: FSH y LH están elevadas porque la falla está en el ovario, que no responde al estímulo, no produce estrógenos por lo que se pierde el mecanismo de retrocontrol negativo sobre el hipotálamo-hipófisis, con la consecuente liberación de la secreción de gonadotrofinas.
Normogonadotrófica: la falla se localiza en el útero y vagina, por lo que el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico funciona normal.
Hipogonadotrófica: la falla se localiza en algún eslabón del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico por lo que los niveles de gonadotrofinas están en niveles por debajo de los normales.

Los valores plasmáticos de las gonadotrofinas tienen un rango amplio de normalidad, por lo que puede resultar dificultoso en la clínica discriminar entre valores normales o bajos.

5) De acuerdo a la topografía de la causa etiológica específica se clasifican en: hipotalámica, hipofisaria, ovárica, úterovaginal y endocrina extragenital.

En la 2ª Cátedra de Ginecología se propone la siguiente clasificación de las amenorreas y sus principales etiologías, por considerarla integradora de las múltiples causas que las producen (tabla 4.5).

Tabla 4.5: Amenorreas: clasificación de la 2º Cátedra de Ginecología

AMENORREAS POR ANOVULACIÓN	
<i>Patologías que afectan el sistema nervioso central, el hipotálamo, la hipófisis y al ovario, en las que la causa de la amenorrea es la anovulación crónica.</i>	
Según su perfil endocrino predominante pueden ser:	
Hipogonadotrófica hipoestrogénica	Insuficiencia hipotálamo-hipofisaria
• Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático	
• Trastornos alimentarios	
• Exceso de actividad física	
• Síndrome de Kallman olfato-genital	
Hiponormogonadotrófica normoestrogénica	Disfunción hipotalámica
• Sicogénica	
• Patología extragenital endocrina y sistémica	
Hipergonadotrófica	
• Falla ovárica precoz idiopática, quirúrgica, actínica, por quimioterapia	
• Trastornos del desarrollo sexual	
• Síndrome de ovario resistente	
Hiperprolactinémica	
• Tumor hipofisario	
• Iatrogénica por fármacos	
• Hipotiroidismo ///	
• Lesiones vasculares hipofisarias	
Hiperandrogénicas	
• Síndrome de ovario poliquístico	
• Hiperplasia suprarrenal	

///

AMENORREAS POR ALTERACIÓN ANATÓMICA
<i>Patologías que afectan al útero, la vagina y la vulva.</i>
Pueden ser:
Congénitas
• Malformaciones congénitas
✓ Agenesia útero-vaginal
✓ Tabiques vaginales
✓ Himen imperforado
Adquiridas
• Sinequias endometriales traumáticas o infecciosas
• Resección endometrial quirúrgica

Para evitar reiteraciones, la descripción clínica de las patologías prevalentes que producen las Amenorreas por Anovulación se desarrolla en el tema Los Principales Síndromes Endocrinos de esta Unidad. Las patologías que originan las Amenorreas por Alteración Anatómica se describen en la Unidad 9.

OPERATORIA DIAGNÓSTICA BÁSICA

ALTERACIONES MENSTRUALES EN MÁS

Ante una paciente que consulta por una de las tres alteraciones en más (polihipermenorrea o menometrorragia), el médico debe formularse las siguientes preguntas:

- ¿Es estructural pelviana?
- ¿Es funcional ovulatoria?
- ¿Es endocrina extragenital?
- ¿Es por una coagulopatía u otra patología sistémica?

La metodología para responder estas preguntas debe orientarse a detectar, principalmente, patologías estructurales uterinas, disfunción ovulatoria relacionada con la edad, coagulopatías y disfunción tiroidea. La operatoria diagnóstica se basa en los siguientes pasos:

Interrogatorio

Edad: recordar que en la posmenarca y con mayor frecuencia en la premenopausia, las alteraciones menstruales en más son de presentación habitual, por la disfunción ovulatoria normal en estas etapas.

Ciclo menstrual: definir con precisión la frecuencia, duración y cantidad, para evaluar si estas características son anormales.

Interrogar sobre antecedentes de *hemorragias patológicas no genitales, uso de fármacos que alteren la coagulación, usuaria de dispositivo intrauterino*.

Examen físico

Debe seguir las pautas generales de todo examen físico, pero ante un motivo de consulta por una alteración menstrual en más, priorizar la evaluación manual y con espéculo de los órganos genitales internos para detectar patología estructural de los mismos, además de la palpación de la glándula tiroides.

Métodos complementarios

Se solicitan de acuerdo a la orientación diagnóstica, pero son de indicación obligatoria el laboratorio bioquímico de rutina, coagulograma, medición de TSH, T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa, citología vaginal, colposcopia y ecografía vaginal. Opcionalmente, será necesario realizar evaluación de patología endometrial mediante histerosalpingografía, histeroscopia y biopsia de endometrio.

ALTERACIONES MENSTRUALES EN MENOS

La operatoria diagnóstica de las alteraciones menstruales en menos debe enfocarse en forma diferenciada para la hipomenorrea y la oligomenorrea.

Hipomenorrea

Ante la consulta por hipomenorrea, el médico debe formularse las siguientes preguntas, pensando siempre que el problema está en el endometrio:

- ¿Es una hipomenorrea verdadera o un patrón menstrual normal escaso?
- ¿Está la paciente medicada con hormonas sexuales esteroideas?
- ¿Hay antecedentes de alguna intervención quirúrgica en el útero?

El principal objetivo diagnóstico en la consulta por hipomenorrea es comprobar la integridad del endometrio por medio de ecografía transvaginal, histerosalpingografía o histeroscopia.

Amenorrea - oligomenorrea

En la consulta por amenorrea, los datos semiológicos básicos que se deben determinar por el interrogatorio y el examen físico son: categorizar la amenorrea, evaluar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, la talla, el índice de masa corporal, la presencia de signos de hiperandrogenismo, la anatomía de los genitales externos e internos, pesquisar galactorrea y palpar la glándula tiroides.

La ecografía pelviana, por vía transvaginal o transvesical dependiendo de la edad de la paciente y su condición de mantenimiento de relaciones sexuales, es el método complementario de imagen que provee los mejores datos sobre la anatomía del útero, el desarrollo del endometrio y de los ovarios.

En base a la orientación diagnóstica obtenida, si se sospecha amenorrea por anovulación, se deben precisar los siguientes perfiles hormonales en sangre:

- Gonadotrófico: medición de FSH y LH.
- Estrogénico: medición de estradiol.
- Prolactínico: medición de prolactina.
- Androgénico: medición de testosterona, androstenediona, 17OH progesterona y sulfato de dehidroepiandrosterona.
- Tiroideo: medición de TSH, T4 libre y anticuerpo antiperoxidasa.
- Insulínico: medición de glucemia, insulina e índice HOMA (glucemia x insulinemia / 405). Su valor de corte es <3, siendo los valores superiores indicadores de resistencia insulínica.
- Suprarrenal: medición de cortisol.

Si se sospecha amenorrea anatómica, se debe precisar por semiología e imágenes:

- Presencia de útero y vagina.
- Endometrio normal anatómico y funcional.
- Himen permeable.

Existen dos pruebas funcionales, la de progesterona y la de estrógeno + progesterona, que en la actualidad son de poco uso, porque el desarrollo del laboratorio bioquímico hormonal y de los métodos de imagen (ecografía y resonancia magnética) las han reemplazado, pero que deben ser conocidas por el ginecólogo ya que están basadas en conceptos de la fisiología del eje ovárico, son de bajo costo y de mínimo intervencionismo médico y brindan información de certeza.

Prueba de la progesterona: se realiza administrando progesterona natural por vía oral, vaginal o intramuscular o un progestágeno por vía oral, en dosis específicas para cada producto. Si la paciente en amenorrea responde con un sangrado tipo menstrual la prueba se considera positiva y si no sangra, el resultado es negativo. Las certezas de la prueba (+) son:

- Tracto genital inferior permeable.
- Endometrio funcionalmente indemne.
- Nivel plasmático de estradiol de 60 pg/mL o más, que ha proliferado el endometrio para que se descame y sangre.
- Niveles de LH y FSH normales, que posibilitan la síntesis ovárica de estradiol.
- No confirma la existencia de la ovulación.

La prueba de progesterona (-) plantea la duda entre una anomalía del endometrio o que la paciente tiene un estado hipoestrogénico, con valores de estradiol menores a 60 pg/mL. Se puede hacer la prueba con estrógeno+progestágeno, administrando un producto farmacéutico con esta composición, por vía oral o intramuscular. Si la mujer sangra después de la administración (prueba+), se concluye que el endometrio está indemne. Si no hay sangrado (prueba-), se concluye en el probable origen endometrial de la amenorrea.

En las figuras 4.13 y 4.14, se proponen dos algoritmos para diagnóstico de amenorrea 1º y 2ª respectivamente.

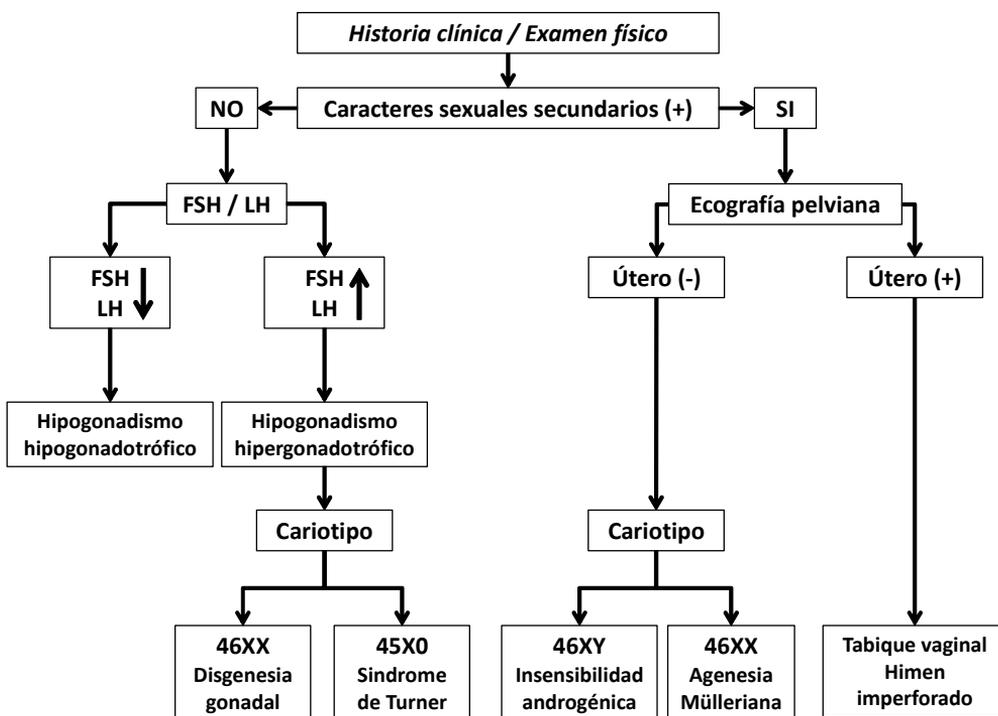


Figura 4.13: algoritmo diagnóstico de amenorrea primaria.

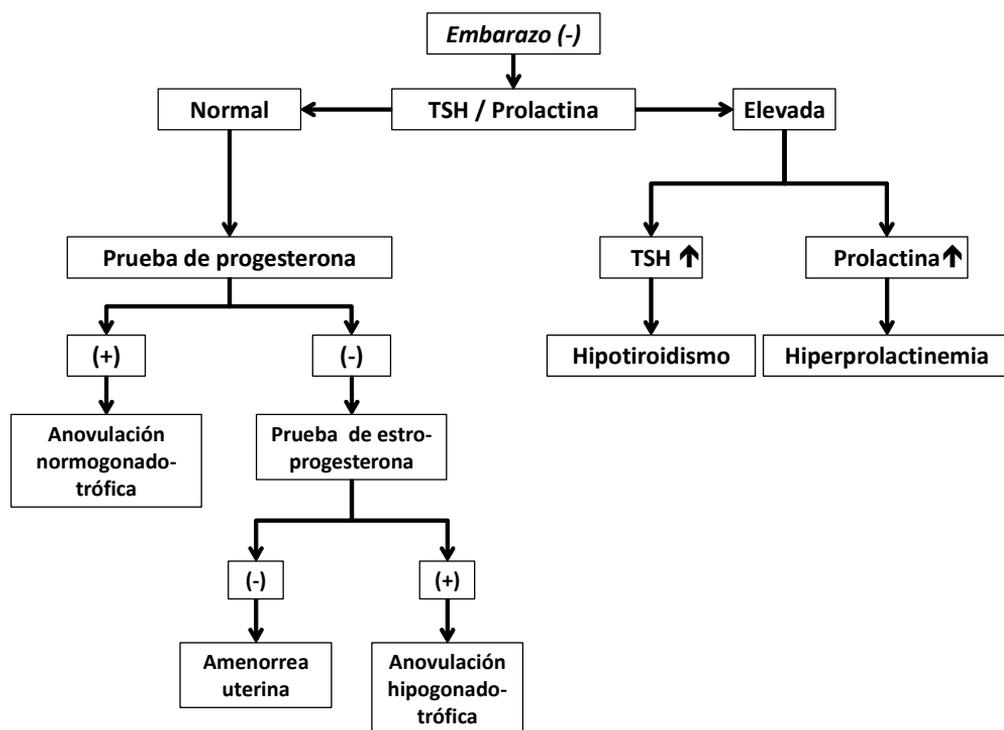


Figura 4.14: algoritmo diagnóstico de amenorrea secundaria.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

Las alteraciones menstruales son un síntoma que expresa patologías de base múltiples y variadas, originadas en topografías diferentes del organismo, de etiologías estructurales, endocrinas, genéticas, sicogénicas, malformativas e infecciosas. Por estas razones, la terapéutica debe tener como objetivo la solución de la patología de base, que en este libro se describen, en particular para cada una de ellas, en las Unidades respectivas. A continuación, se desarrollan principios generales para el enfoque terapéutico de las alteraciones menstruales.

ALTERACIONES MENSTRUALES EN MÁS

El tratamiento etiológico se realiza sobre la patología de base (figura 4.15). En las alteraciones en más, en las que no se determina una etiología específica, se pueden indicar los siguientes tratamientos sintomáticos:

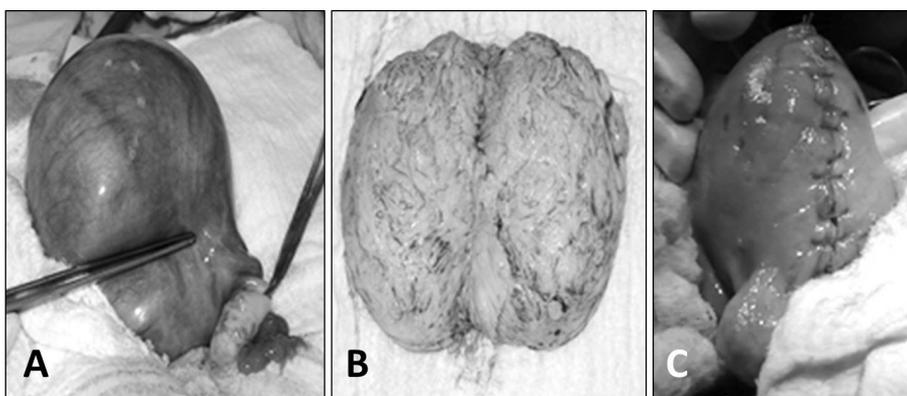


Figura 4.15: ejemplo de tratamiento etiológico: paciente de 18 años que consulta por hipermenorrea y se diagnostica mioma subseroso. A: mioma subseroso de fondo uterino. B: mioma seccionado. C: reconstrucción del útero.

Poli/hiper/menometrorragia en mujer sin deseo de embarazo:

- Anticonceptivos hormonales combinados con estrógeno + progestágeno, administrados de preferencia por vía oral.
- Progestágeno cíclico: noretisterona 10 mg/día desde el día 5° al 25° del ciclo, durante 3 ciclos y evaluar la respuesta.
- Colocación de dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

Hipermenorrea

- Además de los tratamientos anteriores, puede indicarse el ácido mefenámico por vía oral, que inhibe la síntesis de prostaglandinas a nivel endometrial, disminuyendo la cantidad de sangre.

Episodio de alteración en Más agudo

Frecuente en la premenopausia y menos en la adolescencia.

- Benzoato de estradiol 10 mg + caproato de 17 hidroxiprogesterona 250 mg intramuscular + etinil estradiol 0,01 mg + acetato de noretisterona 2 mg vía oral x 20 días (Primosistón®).
- Deberá evaluarse la necesidad del estudio histológico del endometrio.

ALTERACIONES MENSTRUALES EN MENOS

Como en el diagnóstico, la terapéutica debe diferenciarse para la hipomenorrea y la oligomenorrea.

Hipomenorrea

Si el diagnóstico confirma que la menstruación es normal o escasa por el uso de esteroides sexuales, la conducta se limita a información y consejería. Si se debe a una sinequia uterina ocasionada por un raspado de endometrio u otra intervención médica, se lo debe tratar con la siguiente metodología:

- Debridar la sinequia con un raspado de endometrio con anestesia general o por histeroscopia.
- Tratamiento previo y posterior con estrógeno por vía oral, para proliferar el endometrio, colocación de un dispositivo intrauterino temporario para evitar la recidiva de la sinequia.

Amenorrea - oligomenorrea

Los objetivos terapéuticos en las amenorreas son:

Objetivo primario:

- Tratamiento etiológico de la patología de base.

Objetivos secundarios en la esfera genital:

- Inducir caracteres sexuales secundarios en las disgenesias gonadales (figura 4.16).
- Restaurar la capacidad reproductiva en pacientes con amenorrea por anovulación NO hipergonadotrófica, con tratamientos inductores de ovulación, cuando la mujer desee embarazo. En la anovulación hipergonadotrófica, considerar tratamiento de reproducción asistida con ovodonación.
- Preservar la capacidad coital en las malformaciones útero-vaginales (figura 4.17).
- Corregir secuelas (figura 4.18).
- Prever complicaciones en pacientes con Trastornos del Desarrollo Sexual, portadoras de un cromosoma Y (figura 4. 19).
- Restaurar menstruaciones: cuando la regularidad del ciclo menstrual no se recupera con el tratamiento etiológico, se indica tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados cíclicos (estrógeno + progestágeno) con el doble objetivo de tratar el déficit estrogénico y producir un sangrado uterino regular.

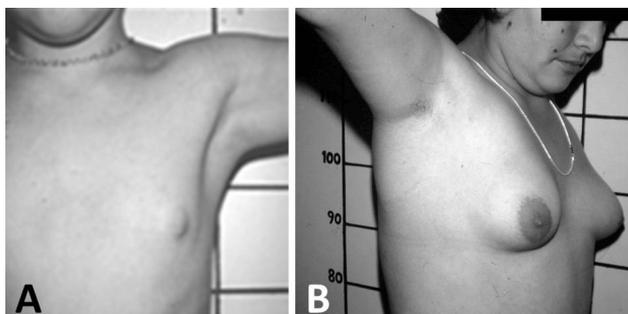


Figura 4.16: paciente de 17 años con disgenesia gonadal 45X y Síndrome de Turner. A: hipoplasia mamaria al momento de la primera consulta. B: desarrollo mamario logrado después de 3 años de tratamiento con estrógenos + progestágenos.

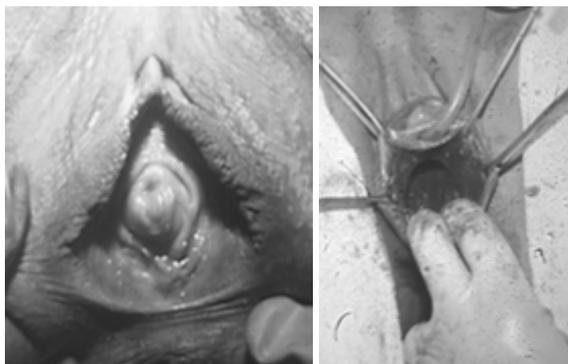


Figura 4.17: paciente con síndrome de agenesia uterovaginal. Cirugía para realizar una neovagina.

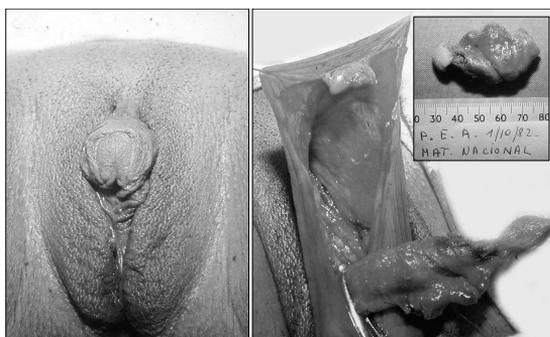


Figura 4.18: paciente con hiperplasia suprarrenal, con hipertrofia del clítoris. Cirugía plástica correctiva.

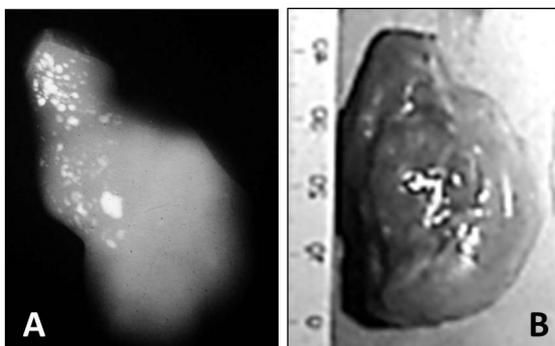


Figura 4.19: paciente con Síndrome de Swayer, portadora de un gonadoblastoma. A: radiografía de la gonada tumoral que muestra las calcificaciones del gonadoblastoma, B: pieza quirúrgica.

Objetivos secundarios en el nivel extragenital:

- Tratar el déficit estrogénico con anticonceptivos combinados estroprogestágenos, con los objetivos de corregir la hipotrofia genital, preservar la masa ósea, la salud del sistema vascular y restaurar el sangrado uterino cíclico.

- Prever la patología asociada en las disgenesias gonadales y las malformaciones genitales, especialmente del sistema urinario (figura 4.20).
- Apoyo y contención sicoemocional: varias de las patologías que se manifiestan con amenorrea impactan a la mujer, en particular la adolescente, sobre la salud sexual y reproductiva, la identidad de género y la imagen corporal. El equipo médico que las asiste debe contemplar estos impactos, brindando la asistencia sicoemocional profesional necesaria para su contención.



Figura 4.20: paciente con síndrome de agenesia útero-vaginal, que se acompaña de agenesia renal derecha.

ADOLESCENCIA Y ALTERACIONES MENSTRUALES

Como se ha expresado, las alteraciones menstruales se presentan en cualquier momento de la etapa reproductiva, con mayor frecuencia en la adolescencia y en la premenopausia, como parte del proceso evolutivo e involutivo del eje ovárico respectivamente.

Estas alteraciones son el 25% de los motivos de consulta en la población adolescente que concurre a un consultorio ginecológico, ya que el 75% de ellas inicia la menarca con ciclos regulares. Del 25% que consulta, el 50% regulariza los ciclos de forma espontánea en los 3 años siguientes, por lo que el 12% del total de la población adolescente permanece con una alteración menstrual que deberá ser estudiada y eventualmente tratada. La distribución por tipo de alteración menstrual en la adolescencia es: oligomenorrea: 60%, polimenorrea: 25% y mixtas: 15%.

Con frecuencia, la adolescente que consulta por una alteración menstrual lo

hace acompañada por su madre. En la primera consulta, es necesario hacer una evaluación semiológica básica, con el objetivo de detectar síntomas y signos que puedan indicar la existencia de una patología de base, principalmente hiperandrogenismo, trastornos en la alimentación, del desarrollo sexual o alteración anatómica genital. Si no hay sospecha semiológica, la conducta médica será la consejería sobre el proceso evolutivo normal del eje ovárico y la recomendación de la vigilancia periódica hasta que el ciclo menstrual se regularice. Si existe sospecha clínica de una patología de base, se debe iniciar el estudio correspondiente.

Otro aspecto a considerar en la adolescencia, tanto en el manejo terapéutico de una alteración menstrual como en anticoncepción, son las condiciones que debe reunir una adolescente para ser medicada con estrógenos y progestágenos. La Sociedad Internacional de Ginecología Infanto Juvenil establece que una adolescente puede ser medicada con esteroides sexuales igual que la mujer adulta, si cumple con 2 o más de los siguientes requisitos:

- Edad ósea mayor de 14 años.
- Glándula mamaria en estadio III de Tanner.
- Tener 2 años posmenarca.
- Menstruar espontáneamente, regular o no.
- Ovular de forma espontánea o inducida.

CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE LOS PRINCIPALES SINDROMES ENDOCRINOS PATOLOGÍA DE LA OVULACIÓN, HIPERANDROGENISMOS, HIPERPROLACTINEMIA, INTERSEXOS. ROL DEL MÉDICO GENERALISTA EN SU DETECCIÓN Y PAUTAS DE DERIVACIÓN.

PATOLOGÍA DE LA OVULACIÓN

En la Unidad 1, se expresó que la ovulación representa el evento fisiológico más importante del eje ovárico y del ciclo menstrual, en la mujer durante la etapa reproductiva. La concreción de la ovulación es la mejor manifestación de la integridad del eje hipotálamo hipófiso ovárico. La manifestación externa de la ovulación en el ciclo bifásico, cuando no se produce embarazo, es la menstruación.

La ovulación normal coexistiendo con ciclos menstruales regulares no es una constante biológica, pero en la mayoría de las mujeres los ciclos menstruales regulares expresan ovulación normal y los ciclos menstruales irregulares expresan fallas ovulatorias.

CONCEPTO DE FALLA OVULATORIA

La falla ovulatoria es un concepto global, que incluye la ausencia crónica de ovulación o la presencia de la misma, aunque anormal. Las tres fallas ovulatorias que se describen en la clínica ginecológica son:

- Anovulación crónica: es la ausencia permanente de ovulación, que se manifiesta por amenorrea e infertilidad o, menos frecuentemente, oligomenorrea.
- Oligoovulación: es la disminución del número de ovulaciones en un período de tiempo, producida por la prolongación de la fase folicular, que se manifiesta por oligomenorrea y frecuentemente acompañada de infertilidad.
- Insuficiencia del cuerpo amarillo o disfunción de la fase lútea: es una condición de difícil comprobación en la clínica y se manifiesta con ciclos polimenorreicos e infertilidad. La figura 4.21, resume el concepto de falla ovulatoria.

CONCEPTO	PATOLOGÍA	CLÍNICA	
		Falla reproductiva	Infertilidad
Falla ovulatoria	Anovulación Oligoovulación Disfunción lútea		
	Alteración de la ruptura folicular	Alteración menstrual	Amenorrea Oligomenorrea Polimenorrea

Figura 4.21: patología de la ovulación: concepto de falla ovulatoria.

La anovulación crónica es la falla ovulatoria más frecuente, la de mayor impacto sobre la fertilidad de la mujer (le corresponde el 25% de las causas de infertilidad) y es la responsable del 80% de las amenorreas, por lo que representa el paradigma de la patología de la ovulación. La anovulación crónica y la amenorrea se interrelacionan en una misma entidad patológica, la primera como la fisiopatogenia y la segunda como el síntoma.

ANOVLACIÓN CRÓNICA

La anovulación crónica se clasifica, según la Organización Mundial de la Salud, en 4 grupos según el perfil hormonal predominante:

GRUPO 1: Anovulación hipogonadotrófica hipoestrogénica

Incluye a mujeres con estrógenos bajos, FSH baja o normal y prolactina normal,

con prueba de la progesterona negativa. Se produce por una insuficiencia hipotálamo-hipofisaria a partir de una alteración en los neurotransmisores que regulan la secreción de GnRH y de las gonadotropinas, sin detectarse lesiones estructurales a ese nivel.

Representa el 10% a 15% de las pacientes anovuladoras. Se manifiesta clínicamente con amenorrea. Las causas más frecuentes se asocian con alteraciones de la alimentación, la actividad física intensa y el estrés.

Descripción de las patologías prevalentes de este grupo

Anorexia nerviosa: es una de las causas más frecuente en las adolescentes e integra las enfermedades de origen psicológico, descritas en el DSM IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales de Estados Unidos). Se caracteriza por ayuno auto inducido, con disminución de la masa grasa y magra, amenorrea secundaria y alteración de la imagen corporal. Para que se produzca la menarca y el mantenimiento de los ciclos menstruales, la mujer debe alcanzar un peso corporal crítico, con un porcentaje de grasa corporal mínimo del 17%. Leptina es una hormona proteica, producida por los adipocitos, que actúa como señal para informar al cerebro de la niña, en particular al hipotálamo, que los depósitos grasos del organismo tienen la energía necesaria para que se inicie la maduración sexual y el proceso reproductivo. Con esta información, el hipotálamo libera el mecanismo pulsátil de la secreción de GnRH, que inicia la secreción de gonadotropinas hipofisarias que, al actuar sobre el ovario, producen el desarrollo puberal que culmina con la menarca. En el comienzo de la pubertad, se detecta el aumento de los niveles plasmáticos de leptina. En los trastornos alimentarios, las mujeres con una disminución del 15% del valor ideal de masa grasa y/o valores bajos de leptina en plasma (3 ng/mL), presentan riesgo de amenorrea; pueden observarse alteraciones de la función reproductiva con menos del 20% de masa grasa y una concentración de leptina igual o menor a 5 ng/mL. El peso mínimo para que se desencadene la menarca es de 48 kg.

Actividad física intensa y estrés: aproximadamente el 20% de las mujeres que practican actividades de alto rendimiento físico (bailarinas, atletas, nadadoras, maratonistas, por citar algunas), tienen alteración de su ciclo menstrual, siendo la más frecuente la amenorrea por anovulación hipogonadotrófica hipoestrogénica. Estas mujeres tienen perfiles de personalidad, en algunos puntos similares a las mujeres con anorexia nerviosa y amenorreas psicogénicas. En base a estos datos, se postula que la anovulación y la consecuente amenorrea se deben, además del efecto leptina por la disminución de la masa grasa, a la elevación del factor liberador de ACTH (CRH) y de los opioides endógenos producidos por el estrés.

Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático: en la práctica ginecológica se presentan adolescentes cuyo motivo de consulta es amenorrea primaria y desarrollo de caracteres sexuales secundarios poco estrogenizados. La evaluación diagnóstica permite incluirlas en este grupo de anovuladoras, en las que no se detecta una etiología precisa. Se postula un origen sicogénico, que afecta la secreción de GnRH hipotalámico, pero de difícil categorización por los profesionales de la salud mental y con pocos resultados sicoterapéuticos. La conducta recomendada es: 1) consejería informando la integridad del eje ovárico; 2) terapia estroprogestacional con criterio de reemplazo; 3) inducción de ovulación con gonadotrofinas cuando desee embarazo.

GRUPO 2: Anovulación normoestrogénica normogonadotrófica

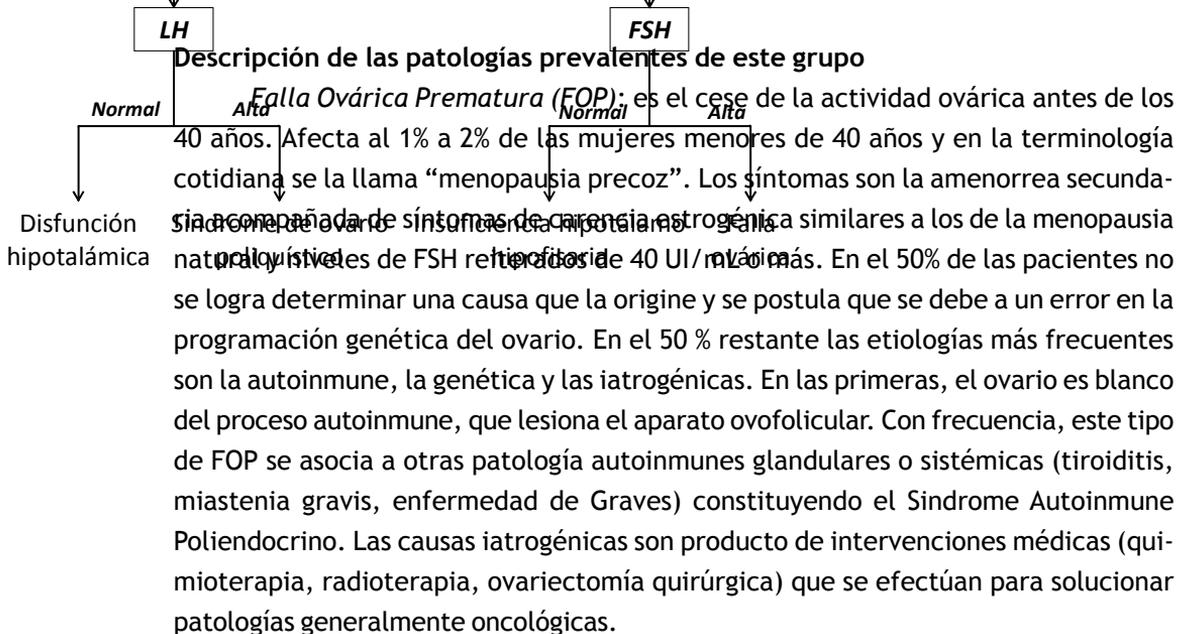
Representa el 70% a 85% de los casos. Se caracteriza por estrógenos normales, FSH normal, prolactina normal y prueba de la progesterona positiva. Estas pacientes tienen una alteración asincrónica entre la secreción de gonadotrofinas y la respuesta estrogénica de los ovarios. La mayoría de ellas tienen síndrome de ovario poliquístico, en el que la LH y los andrógenos pueden estar elevados (ver hiperandrogenismos en esta Unidad). Algunas de estas pacientes ovulan ocasionalmente, principalmente aquellas con oligomenorrea.

Los valores plasmáticos de LH, FSH y estradiol se caracterizan por tener valores de referencia con rangos amplios de normalidad, que dificultan establecer valores de corte entre lo bajo y lo normal. Esto trae como consecuencia, en la asistencia clínica del ginecólogo no especializado en Endocrinología Reproductiva, la dificultad para categorizar las amenorreas y la anovulación en grupos estancos, independiente de la etiología que se sospeche. Con un criterio de simplificación diagnóstico-terapéutica, se propone el algoritmo de la figura 4.22. En él, se parte de la prueba de la progesterona, que la evidencia científica ha demostrado que para se produzca sangrado endometrial, es necesario un nivel mínimo de estradiol plasmático de 60 pg/mL, lo que permite considerar a esa mujer como normoestrogénica. La medición de LH y FSH permite discriminar cuatro diagnósticos, a partir de los cuales se pueden tomar decisiones terapéuticas sobre la anovulación. El corte para definir LH elevada es una relación FSH/LH 1/3 o más. El corte para definir FSH alta es mayor de 30 mUI/mL. El concepto de “*Disfunción Hipotalámica*” implica que este conserva la capacidad de secretar GnRH, mientras que en la “*Insuficiencia Hipotálamo - Hipofisaria*”, está comprometida la secreción de gonadotrofinas.

Figura 4.22: algoritmo diagnóstico simplificado para la anovulación hiponormogonadotrófica.

GRUPO 3: Anovulación hipergonadotrófica

Representa el 10% al 30% de los casos de anovulación. Se caracteriza por niveles elevados de FSH, estrógenos bajos y prolactina normal. En estas pacientes, existe una falla a nivel ovárico, que al no producir estrógeno, no puede realizarse el retrocontrol negativo sobre hipotálamo e hipófisis y se libera la secreción de gonadotrofinas, especialmente de FSH. La causa más frecuente es la falla ovárica prematura; con menos frecuencia se deben a disgenesias gonadales y al síndrome del ovario resistente. Clínicamente, se presentan con oligomenorrea seguida de amenorrea secundaria (+) y síntomas de carencia estrogénica en el primer caso y amenorrea primaria en los restantes.



La FOP tiene bajo impacto en la mujer que ha cumplido, al menos parcialmente, su proyecto reproductivo. En esta situación, la conducta médica es instalar, si no existen contraindicaciones, terapia de reemplazo hormonal al menos hasta los 50 años, para el control de los síntomas menopáusicos y neutralizar el efecto negativo de la privación estrogénica brusca sobre la masa ósea y el aparato vascular. El impacto de la FOP en la mujer que no ha logrado la maternidad es muy fuerte y el equipo médico que la asiste, habitualmente liderado por el ginecólogo, debe realizar una fuerte tarea de contención y consejería, recordando dos estrategias que actualmente ofrece la Medicina Reproductiva para mitigar ese impacto: 1) en la paciente oncológica donde la terapéutica puede lesionar los ovarios, prever la criopreservación de óvulos; 2) en la mujer que es sorprendida por una FOP a edades tempranas de la vida reproductiva, los tratamientos de ovodonación pueden resultar una solución adecuada, si la pareja lo consiente.

Disgenesias gonadales: se desarrollan en esta Unidad, en el tema Trastornos del Desarrollo Sexual.

Síndrome de Ovario Resistente o Síndrome de Savage (llamado así por ser el apellido de la primera paciente en el que se lo describió): este síndrome se presenta con amenorrea primaria, retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y FSH elevada. Tiene la particularidad que el ovario es macroscópicamente normal, tanto a la visión directa como ecográfica y muestra, a la microscopía, presencia de folículos primordiales y antrales, sin signos de ovulación. La respuesta ovárica a la administración de gonadotrofinas exógenas es pobre. Se postula como causa etiológica del síndrome, una mutación en el gen que codifica la proteína receptora de FSH.

GRUPO 4: Anovulación hiperprolactinémica

La *hiperprolactinemia* está presente en el 5% a 10% de las mujeres anovuladoras. Las causas más frecuentes del aumento de la prolactina son el adenoma hipofisario tipo prolactinoma, el hipotiroidismo y el uso de fármacos dopaminoantagonistas. Los síntomas y signos más frecuentes son la alteración menstrual tipo oligomenorrea o amenorrea y la galactorrea. Los niveles de gonadotrofinas están normales o disminuidos y la prolactina está aumentada (ver Hiperprolactinemia en esta Unidad).

HIPERANDROGENISMOS

El hiperandrogenismo es el aumento de los andrógenos circulantes en la mujer y/o la aparición de signos secundarios producidos por este aumento. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- Aumento de vello de tipo hirsutismo.
- Acné.
- Seborrea.
- Alopecia frontoparietal.

El hirsutismo se define como la aparición de pilosidad en regiones normalmente sin pelos en la mujer y se diferencia de la hipertricosis, que es la exageración del crecimiento piloso en regiones normalmente pilosas.

La patología hiperandrogénica en la mujer es un motivo de consulta frecuente en ginecología, representando una endocrinopatía ginecológica y reproductiva prevalente porque, con frecuencia, afecta dos aspectos primarios de la condición femenina: la maternidad y la estética.

La alta prevalencia de los hiperandrogenismos en la mujer se explica por el evento fisiológico ya descrito: normalmente, la mujer sintetiza andrógenos porque los necesita para sintetizar estrógenos, ya que la biosíntesis de estradiol en el ovario es por la conversión de androstenediona, por acción de la enzima aromatasa.

BIOSÍNTESIS BÁSICA DE LOS ANDRÓGENOS EN LA MUJER

La síntesis de andrógenos en la mujer se produce en el ovario, en las glándulas suprarrenales y en tejidos periféricos (celular subcutáneo, músculo, hígado). Los principales andrógenos son la testosterona (T), la androstenediona (A), la dehidroepiandrosterona (DHEA) y el sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA). La T se sintetiza: 25% en el ovario, 25% en la suprarrenal y 50% en los tejidos periféricos por conversión de A a nivel periférico; T debe convertirse en dihidrotestosterona (DHT) para ser biológicamente activa. La A se sintetiza: 50% en el ovario y 50% en la suprarrenal. La DHEA y su sulfato se sintetizan casi exclusivamente en la suprarrenal, por lo que son marcadores bioquímicos de los hiperandrogenismos suprarrenales. Los andrógenos en la mujer circulan, en su mayor parte, unidos a la proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG); solo el 1% circula libre y son los biológicamente activos. Por estas razones, la medición bioquímica de la fracción libre de andrógenos y de la SHBG, son elementos válidos en el diagnóstico de los hiperandrogenismos.

CATEGORIZACIÓN DEL HIRSUTISMO

El hirsutismo es el síntoma prevalente de los hiperandrogenismos y en la consulta médica se recomienda su categorización como signo, siguiendo la escala propuesta por Ferriman y Gallwey (figura 4.23).

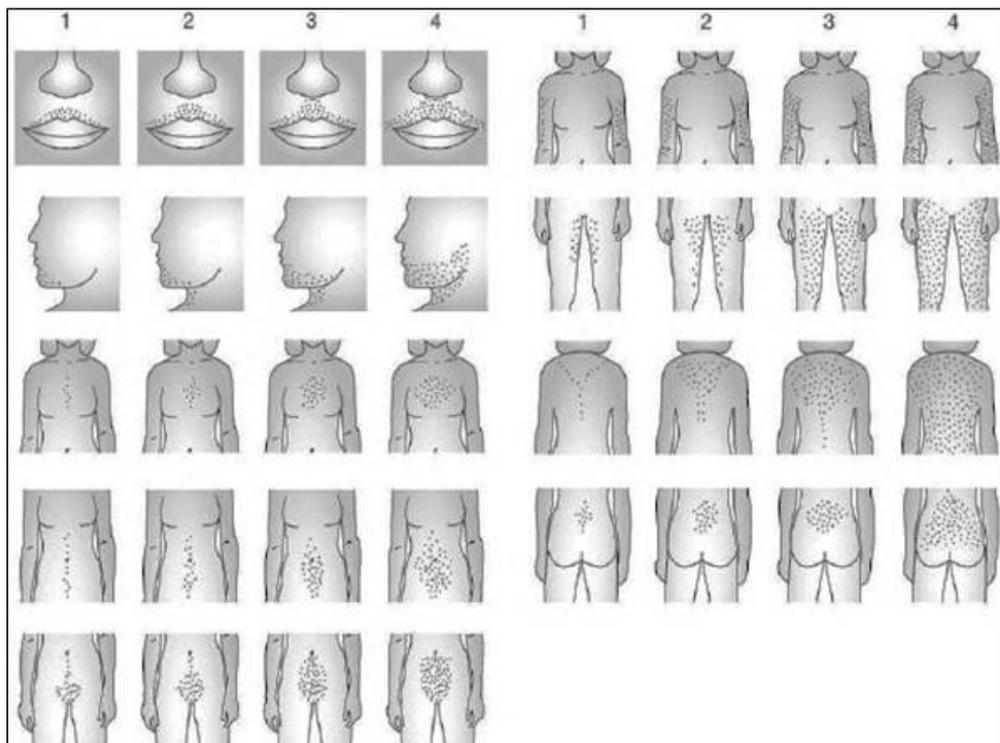


Figura 4.23: escala de Ferriman y Gallwey.

ETIOLOGÍA DE LOS HIPERANDROGENISMOS

Los principales estados hiperandrogénicos en la mujer son de causa suprarrenal, ovárica, farmacológica e idiopática. A continuación, se describen las características de las patologías más frecuentes en la consulta ginecológica, con especial dedicación al Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), por ser la más prevalente.

Hiperplasia suprarrenal congénita

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), se produce por un déficit enzimático en la síntesis del cortisol, que no puede ejercer el retrocontrol negativo sobre la secreción de la Adrenocorticotrofina Hipofisaria (ACTH), lo que produce una hiperestimulación en la síntesis de andrógenos. La falla enzimática más frecuente es de la enzima 21 alfa hidroxilasa. Es una patología de origen genético, que se trasmite en forma autosómica recesiva. Existen dos formas de presentación, que dependen de la magnitud de la falla enzimática: la HSC clásica, que se manifiesta en el nacimiento y es severa, y la HSC no clásica o tardía, que se manifiesta en la adolescencia (figura

4.24). Esta última es la que puede receptar el ginecólogo. Los síntomas son los clásicos del hiperandrogenismo y pueden confundirse con el SOP. El principal elemento de diagnóstico es la elevación de la 17 hidroxiprogesterona (17OHP) plasmática, porque es el metabolito de la biosíntesis esteroidea previo al bloqueo enzimático. Ante la sospecha de HSC por parte del ginecólogo, es recomendable la interconsulta con el endocrinólogo para el diagnóstico definitivo y el tratamiento.

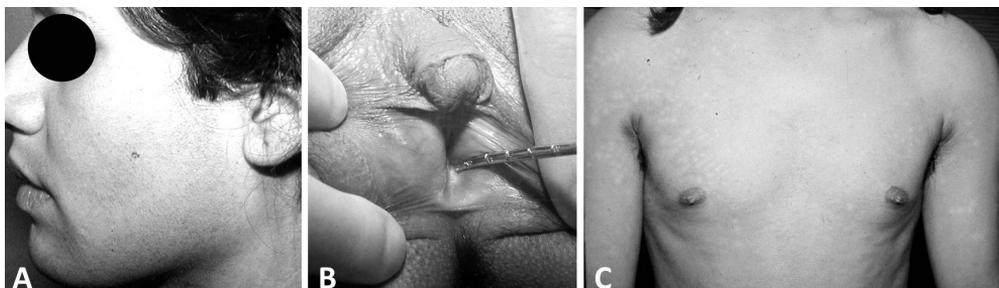


Figura 4.24: paciente de 16 años con hiperplasia suprarrenal congénita tardía. A: hirsutismo facial. B: hipertrofia de clítoris. C: hipoplasia mamaria.

Tumores productores de andrógenos

Los tumores productores de andrógenos pueden ser ováricos o suprarrenales y representan el 1% de los hiperandrogenismos. Los tumores ováricos pertenecen a los derivados del estroma gonadal diferenciado en el sentido funcionante heterosexual (arrenoblastoma, tumor de Sertoli Leydig) (figura 4.25) y los suprarrenales son los adenomas (figura 4.26).

El desarrollo y aparición de estos tumores es más frecuente en la adolescencia temprana y se manifiestan con los síntomas y signos de los hiperandrogenismos, con la característica de tener evolución acelerada. Los de origen ovárico cursan con niveles de testosterona elevados y los suprarrenales con elevación de DHEA y S-DHEA. La confirmación diagnóstica se hace por métodos de imagen y el tratamiento es quirúrgico, con rápido retroceso de la sintomatología.

Hiperandrogenismo farmacológico

El uso prolongado de fármacos derivados de la testosterona, de progestágenos de origen androgénico y de algunos anabólicos, pueden producir hirsutismo y acné. Estos efectos son variables en cada mujer y el médico que los prescribe debe conocerlos, para advertir a la paciente y proceder a su discontinuación.

Hiperandrogenismo idiopático periférico

Esta condición es un motivo de consulta frecuente en ginecología en mujeres de cualquier edad. Consiste en el aumento de la pilosidad en las regiones normales de la mujer por lo que constituye una hipertricosis y no un hirsutismo. No se acompaña

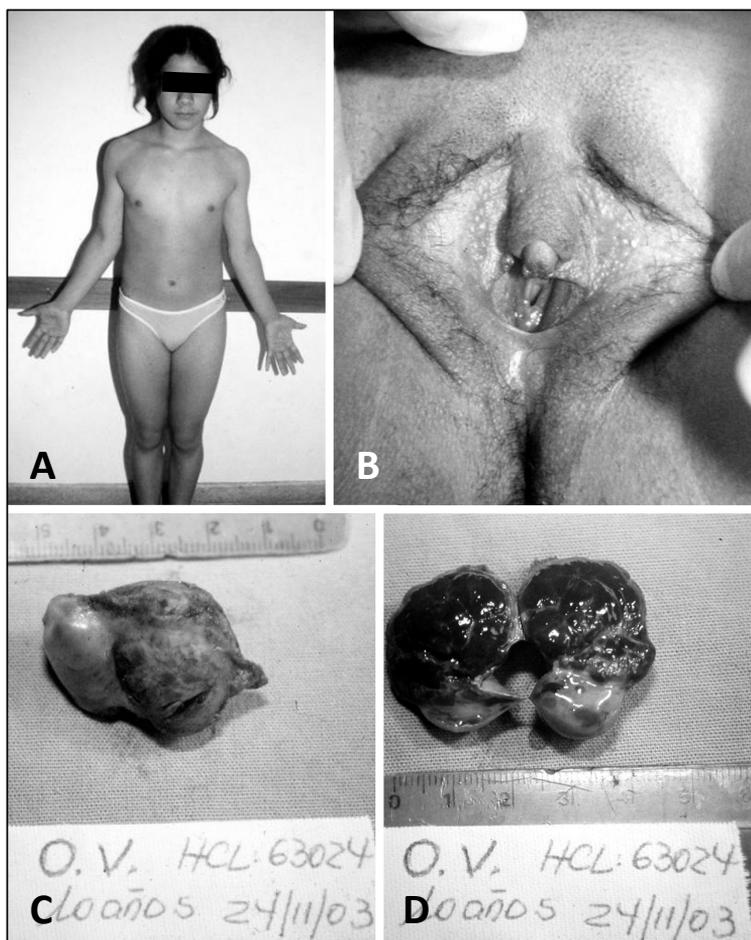


Figura 4.25: adolescente de 10 años con tumor de Sertoli Leydig: A. desarrollo muscular con tendencia masculina. B. hipertrofia de clítoris. C. tumor extirpado. D. tumor abierto.



Figura 4.26: adenoma suprarrenal: A. tomografía. B. pieza quirúrgica.

de alteraciones menstruales ni de infertilidad y los niveles circulantes de andrógenos son normales. La hipótesis etiológica es una mayor actividad de la enzima 5 alfa reductasa, que transforma la testosterona en dihidrotestosterona a nivel de la unidad pilosebácea. Conceptualmente, serían mujeres con mayor sensibilidad cutánea a niveles de andrógenos normales, probablemente por razones genéticas relacionadas a la etnia. Se observa con mayor frecuencia en mujeres descendientes de europeos de origen mediterráneo. La conducta médica en estas mujeres consiste en contención e información sobre la normalidad de esta condición, recomendar tratamiento cosmético y, eventualmente, farmacológico. Si la situación de la paciente lo aconseja, se puede solicitar la medición bioquímica de los andrógenos plasmáticos, con el objetivo de reforzar la aceptación de esta condición.

SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP)

El SOP fue descrito por Stein y Leventhal en el año 1936 y representa una de las endocrinopatías más frecuente de la endocrinología ginecológica y reproductiva. Tiene una prevalencia del 6% al 15% en mujeres infértiles por falla ovulatoria, insulino resistencia, diabetes y obesidad, siendo la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria. La incidencia en adolescentes es del 3%. El SOP está presente en el 75% de mujeres hirsutas y se asocia a resistencia insulínica en el 80% de las pacientes.

A partir de su descripción en 1936, se lo denominó por décadas como Síndrome de Stein y Leventhal y se centró su etiología y tratamiento en el ovario. En 1970, se demostró el rol del sistema hipotálamo hipofisario en la patogenia del SOP, expresado en la elevación de los niveles de LH y la alteración de su secreción pulsátil; por sus características clínicas se lo incluyó en los hiperandrogenismos. A partir de 1980 se relaciona el SOP con la condición metabólica de Resistencia Insulínica (RI) y se consolida el concepto actual de síndrome metabólico-endocrino.

En los últimos 20 años, se han realizado 4 reuniones de expertos mundiales para clarificar, en base a la evidencia disponible, los principales aspectos del SOP de trascendencia clínica. Ellas han sido el Consenso del Instituto Nacional de Salud de EEUU (NIH) de 1990 y los Consensos impulsados por las Sociedades Americana y Europea de Medicina Reproductiva realizados en Rotterdam (2003), Thessalónica (2007) y Ámsterdam (2010). La Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO) realizó un consenso sobre SOP en el año 2011. Las conclusiones de estas reuniones son la base del desarrollo de este tema.

DEFINICIÓN

Se define el SOP como un “*síndrome de disfunción ovárica, cuyas características cardinales son oligoanovulación crónica más hiperandrogenismo clínico y/o*

bioquímico más morfología poliquística de los ovarios. Sus características clínicas incluyen irregularidades menstruales, signos de exceso de andrógenos y obesidad. Deben excluirse Hiperplasia suprarrenal congénita, Síndrome de Cushing y Tumores productores de andrógenos”.

Otra definición, más conceptual, lo define como un “síndrome metabólico-endocrino, heterogéneo en su presentación clínica, de probable origen genético y epigenético”.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La variabilidad de las expresiones fenotípicas del SOP, supone múltiples causas etiológicas, con una fuerte presencia de factores genéticos y epigenéticos, incluyendo en este último concepto aquellas patologías en las cuales los genes, sin modificar la estructura de su ADN, se sobreexpresan anormalmente. Los genes involucrados en la etiología del SOP son los vinculados con la insulina, situados en los cromosomas 11 y 3, los vinculados con el aumento de andrógenos, situados en los cromosomas 10 y 15 y el gen del receptor de andrógenos situado en el cromosoma X. La teoría epigenética se basa en que la mujer con SOP que se embaraza, mantiene sus andrógenos elevados y exagera su resistencia insulínica, lo que influye en el medioambiente intrauterino, aumentando el riesgo que la niña por nacer desarrolle la enfermedad (figura 4.27).

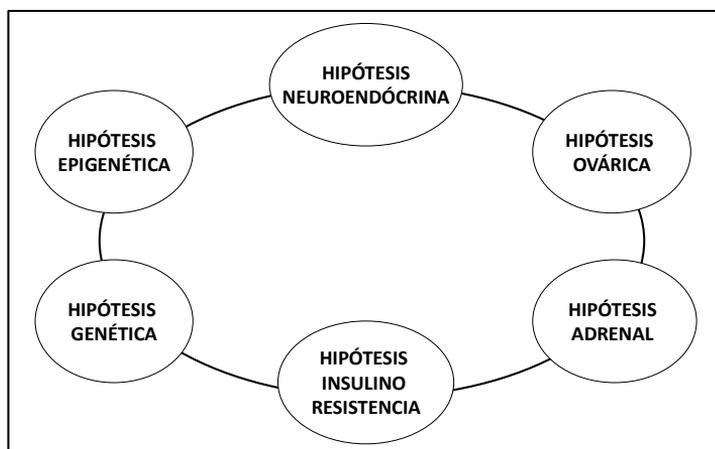
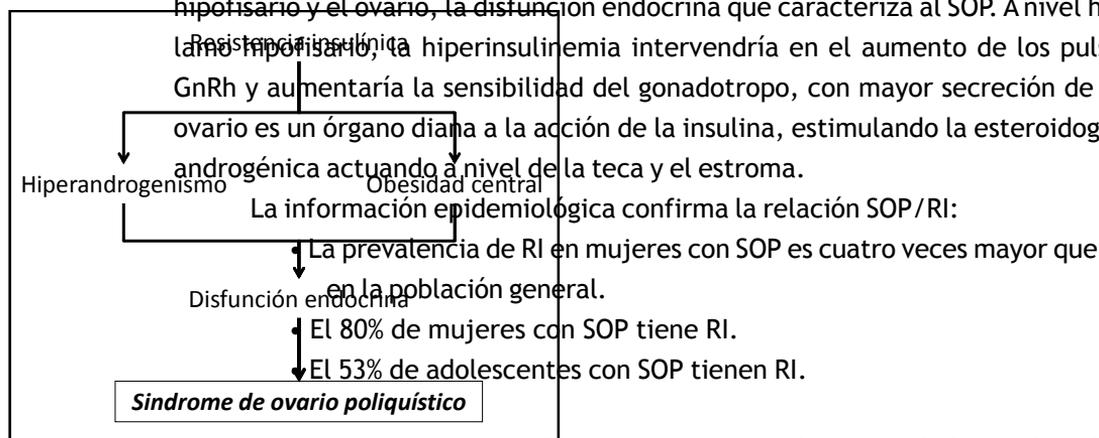


Figura 4.27: hipótesis etiológicas del síndrome de ovario poliquístico.

El desarrollo de la patogenia del SOP, en el contexto de un síndrome metabólico-endocrino, en el que la alteración metabólica precede a la disfunción endocrina, requiere considerar sus principales componentes (figura 4.28).

Figura 4.28: patogenia del síndrome de ovario poliquístico.

Resistencia Insulínica (RI): la insulina secretada por el páncreas permite, a través de sus receptores, la entrada de la glucosa a las células. Cuando disminuye la sensibilidad a la misma, el páncreas aumenta su secreción para compensar el déficit y lograr que las células capten glucosa y mantengan la glucemia estable. La RI es un defecto post receptor de las células, que resulta en un aumento de la insulina circulante (hiperinsulinemia) que condicionaría, por acciones a nivel del sistema hipotálamo hipofisario y el ovario, la disfunción endocrina que caracteriza al SOP. A nivel hipotálamo hipofisario, la hiperinsulinemia interviendría en el aumento de los pulsos de GnRh y aumentaría la sensibilidad del gonadotropo, con mayor secreción de LH. El ovario es un órgano diana a la acción de la insulina, estimulando la esteroidogénesis androgénica actuando a nivel de la teca y el estroma.



Hiperandrogenismo: es de origen ovárico por la acción de la LH elevada, que produce aumento de testosterona y androstenediona. También existe participación de la glándula suprarrenal, con mayor secreción de andrógenos debida a una alteración genética en la esteroidogénesis. Otra de las causas del hiperandrogenismo es la disminución de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG), que permite una mayor proporción de andrógenos libres en sangre.

Obesidad central: el 80% de las mujeres con SOP son obesas. Esta obesidad es central (abdominal visceral y preperitoneal) y habitualmente se inicia en la niñez, se

acentúa en la pubertad y es la expresión de la RI. El 20% de mujeres con SOP no obesas pueden tener también la RI que condiciona los otros aspectos patogénicos. No está definido el verdadero rol de la obesidad en la patogenia del SOP: es solo una consecuencia de la alteración metabólica? o participa en los mecanismos patogénicos del hiperandrogenismo? Sí se acepta que su presencia agrava las consecuencias reproductivas y metabólicas del síndrome y que su corrección mediante intervenciones médicas mejora los dos aspectos.

Disfunción endocrina: el eje endocrino reproductivo comprometido es el hipotálamo - hipófiso - ovárico y secundariamente el eje suprarrenal y el de la leptina. La asociación de RI e hiperandrogenemia confluyen en alterar, a nivel ovárico, la foliculogénesis, la que se detiene en folículos antrales antes de alcanzar 10 mm de diámetro, sin pasar a la dominancia folicular, con lo cual la mujer con SOP presenta anovulación u oligoovulación crónica, con las manifestaciones clínicas más frecuentes como son las irregularidades menstruales y la infertilidad.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

En la consulta clínica, el SOP puede presentarse con 4 fenotipos, los cuales tienen diferentes manifestaciones:

- Tipo I clásico o severo (prevalencia de 61%) con: hiperandrogenismo, anovulación y ovarios poliquísticos.
- Tipo II anovulador (prevalencia de 7%) con: hiperandrogenismo, anovulación, ovarios normales.
- Tipo ovulador (prevalencia de 16%) con: hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos, ovulación conservada.
- Tipo normoandrogénico leve (prevalencia de 16%) con: anovulación, ovarios poliquísticos, sin hiperandrogenismo.

El diagnóstico del SOP se asienta sobre tres pilares que tienen la misma jerarquía para sustentarlo: el clínico, el morfológico y el metabólico endocrino (figura 4.29).

Figura 4.29: pilares diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico.

Diagnóstico clínico

Las principales manifestaciones clínicas del SOP son el resultado de cambios en 4 niveles: signos de exceso de andrógenos, anormalidades de la piel, alteraciones menstruales, infertilidad y obesidad (figura 4.30).



Figura 4.30: manifestaciones clínicas del síndrome de ovario poliquístico.

Signos de exceso de andrógenos: el principal es el hirsutismo, localizado en la barbilla y las patillas, en la espalda y línea alba, la región glútea y la raíz de muslos, que se lo debe categorizar por la escala de Ferriman-Gallwey. Se instala en la etapa pospuberal y se estabiliza en la madurez reproductiva. Otra manifestación por exceso de andrógenos es el acné, que se localiza en las regiones fronto-nasal y/o naso-geniana de la cara, parte alta de la espalda y superior del tronco, con aumento de la secreción sebácea. Lo presentan el 70% de las pacientes. La alopecia androgénica se caracteriza por la ausencia o raleo del vello en las áreas témporo-frontales y la región de la tonsura y está presente solo en el 5% de pacientes. El acné, la seborrea, la hiperhidrosis y la alopecia androgénica se consideran equivalentes del hirsutismo y pueden ser la única manifestación cutánea del exceso de andrógenos.

Anormalidades de la piel: la más frecuente es la *acantosis nigricans*, caracterizada por áreas de hiperqueratosis en la nuca y axilas, que adquieren un color más oscuro que el resto de la piel; está presente en el 5% de las pacientes y es considerada una manifestación clínica del hiperinsulinismo.

Alteraciones menstruales e infertilidad: son el motivo de consulta más frecuente de estas pacientes con el ginecólogo. Las mujeres con SOP tienen menarca normal, seguida de ciclos oligoamenorreicos. Es excepcional la amenorrea primaria y poco frecuente los ciclos regulares. Las alteraciones menstruales y la infertilidad primaria son la consecuencia de la falla ovulatoria que caracteriza al SOP. En la adolescente, las menstruaciones oligoamenorreicas pueden ser normales durante los 2 primeros años posmenarca, por lo que, para ser consideradas criterio diagnóstico de

SOP, deben persistir después de ese lapso. Hay una relación directa entre la severidad de la alteración menstrual y la magnitud del fenotipo de SOP.

Obesidad: el aumento de peso, a predominio de grasa centripeta, llamada también visceral, central o androide, acompaña al SOP en el 80% de las mujeres, con variaciones porcentuales muy variables entre los diferentes países. Se considera sobrepeso cuando el índice de masa corporal (IMC) es de 25 a 30 kg/m² y obesidad cuando es mayor a 30 kg/m². El mayor peso exagera las anomalías reproductivas y metabólicas y se acompaña con un índice cintura/cadera mayor de 85 cm en la mujer.

Diagnóstico morfológico

En la actualidad, el diagnóstico morfológico se realiza por ecografía, de preferencia transvaginal. En el pasado, se efectuaba por visión directa de los ovarios por vía laparotómica o laparoscópica (figuras 4.31 y 4.32).



Figura 4.32: aspecto macroscópico de una cuña de ovario poliquístico.

Figura 4.31: macroscopía de ovarios poliquísticos.

Criterios ecográficos del SOP: al menos uno de los dos ovarios debe tener aumento del volumen mayor a 10 cc. y/o tener 10 o más folículos de hasta 8 mm de diámetro, dispuestos en forma radiada en la periferia del ovario y presentar estroma denso hiperecogénico (figura 4.33). En los primeros 3 años posmenarca, el ovario del SOP debe diferenciarse del ovario multifolicular, normal en esta etapa.

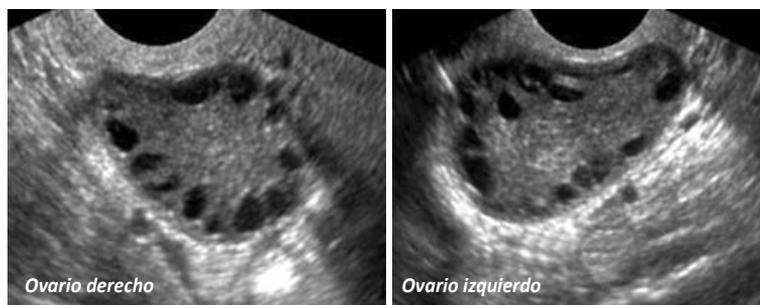


Figura 4.33: características ecográficas de los ovarios poliquísticos.

Las características microscópicas de los ovarios en el SOP son:

- Albugínea lisa, engrosada y avascular.
- Folículos antrales subcapsulares.
- Granulosa delgada.
- Hiperplasia del estroma.
- Hiperplasia de células tecales luteinizadas.

Diagnóstico endocrino metabólico

Gonadotropinas: en el 60% de las pacientes la LH está elevada con un índice FSH/LH 1:3.

Andrógenos: se considera que el mayor valor predictivo en el SOP es el cálculo del Índice de Andrógenos Libres (FAI) y los niveles de Testosterona Libre. El FAI se calcula con la siguiente fórmula: $\text{testosterona total} \times 3,47 / \text{SHBG} \times 100$. El valor de corte es 4,5. Valores mayores son indicadores de hiperandrogenemia. El 30% de las pacientes pueden presentar aumento del Sulfato de Dehidroepiandrosterona que no excede los 600 ng/dL.

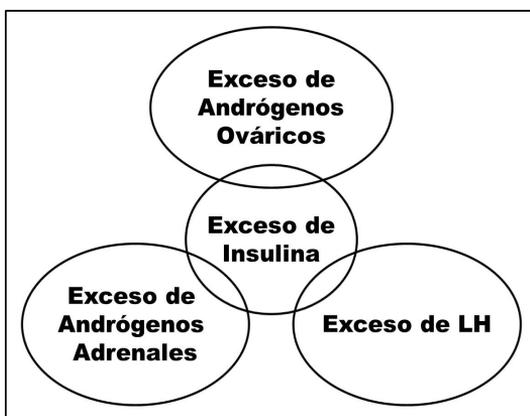
Estrógenos: el SOP cursa con niveles normales, la prueba de progesterona es positiva en las mujeres en amenorrea y existe una modificación de la relación estrona / estradiol a favor de la primera.

SHBG: está descendida, en relación indirecta al peso corporal.

Prolactina: puede haber un aumento moderado del 10% al 20% en las mujeres con SOP.

Función tiroidea: debe evaluarse para descartar su disfunción.

Resistencia insulínica: la medición de insulina es de poco valor diagnóstico ya que, con frecuencia, el SOP cursa con niveles normales. El índice HOMA, de fácil determinación, se lo considera como buen indicador de RI. Su fórmula es: $\text{glucemia} \times \text{insulinemia} / 405$. Su valor de corte es <3 , siendo los valores superiores indicadores de RI.



La figura 4.34 resume las principales características del laboratorio bioquímico de SOP.

Figura 4.34: principales características bioquímicas del ovario poliquístico.

Los dosajes hormonales de laboratorio y la ecografía ginecológica deben realizarse en la fase folicular temprana.

Frecuentemente, el diagnóstico correcto de SOP requiere el trabajo interdisciplinario del ginecólogo y el endocrinólogo.

Perfil del grupo de riesgo para SOP

Los conocimientos actuales sobre epidemiología, etiología y patogenia del SOP, sumados al concepto de enfermedad epigenética, la existencia de determinantes prenatales y que las condiciones para desarrollarlo existen en la etapa prepuberal, permiten definir un perfil de riesgo para SOP:

- Antecedente de ser pequeño para la edad gestacional.
- Antecedente de SOP en madre y hermana.
- Antecedente de Diabetes tipo 2 en familiar de primer grado.
- Pubarca prematura.
- Obesidad central androide.
- Acantosis nigricans.
- Persistencia de alteración menstrual, ovario tipo SOP e hiperandrogenismo a los 3 años post menarca.
- Resistencia Insulínica.

TRATAMIENTO

El primer intervencionismo terapéutico en la paciente con SOP con exceso de peso, es la disminución del mismo mediante cambio del hábito alimenticio y promoción de la actividad física. Descensos de peso del 10% pueden resultar suficientes para regularizar el ciclo menstrual y restaurar la ovulación.

El enfoque terapéutico varía según la paciente tenga o no deseos reproductivos.

Paciente sin deseo reproductivo

En aquellas pacientes que no tienen deseo de embarazo, se deberá tratar el hirsutismo con terapéuticas locales y sistémicas y regularizar los ciclos menstruales.

Tratamientos locales dermatocósmicos: el vello, especialmente facial, puede tratarse con métodos definitivos (fotodepilación y electrolisis) o temporarios (cera o depiladores químicos).

Tratamientos farmacológicos sistémicos:

- **Anticonceptivos combinados:** al inhibir la secreción de gonadotrofinas, también bloquean la secreción ovárica y adrenal de andrógenos, aumentan la SHBG por lo que disminuyen los andrógenos libres. Además, regularizan los ciclos menstruales. Los gestágenos recomendados son los que poseen efecto neutro sobre los andrógenos (gestodeno, desogestrel o norgestimato) o los que tienen efectos antiandrogénicos. Entre estos últimos se destacan el acetato de ciproterona, el dienogest y la drospirenona.
- **Antiandrógenos:** los más usados son la Espironolactona, la Flutamida y el Finasteride. Los dos últimos actúan a nivel del receptor periférico de la dihidrotestosterona.
- **Anticoncepción hormonal exclusiva:** en la mujer con SOP sin hiperandrogenismo que desea anticoncepción hormonal se debe indicar un anticonceptivo combinado que contenga un progestágeno no androgénico (dienogest, drospirenona).

Paciente con deseos reproductivos

El principal objetivo en este grupo es lograr ovulación normal por medio de los fármacos inductores de ovulación.

Debe advertirse que el resultado de ellos dependerá: 1) que la mujer baje de peso y 2) que las características del ovario del SOP predisponen a la hiperestimulación, por lo que las dosis y el monitoreo de la inducción deben ser rigurosos. Los inductores de ovulación indicados en el SOP son:

- **Citrato de Clomifeno:** pertenece a la familia de los SERMs (moduladores selectivos del receptor estrogénico) y es el tratamiento de primera línea en el SOP. Las tasas de ovulación que se logran son de 60% a 70% y las de embarazo del 22%.
- **Gonadotrofinas:** es el tratamiento de segunda línea. Se recomienda el uso de FSH en dosis bajas, basado en el concepto fisiológico que el crecimiento folicular depende primariamente de FSH y debe tenerse en cuenta que esta estrategia terapéutica aumenta el riesgo de embarazo múltiple. Las tasas de ovulación, embarazo y embarazo múltiple son, respectivamente, de 70%, 20% y 5%.
- **Inhibidores de la aromataza:** el Letrozole, perteneciente a este grupo de fármacos, ha sido usado en la inducción de la ovulación en pacientes con SOP, por su efecto antiestrogénico a nivel hipotalámico, que le confiere un mecanismo de acción similar a clomifeno.
- **Drilling ovárico:** consiste en realizar múltiples punciones en la corteza ovárica con asa diatérmica por videolaparoscopia, que induce una reducción histológica de la misma. El efecto hormonal que se logra es disminu-

ción de LH y de andrógenos, con aumento de FSH, que restaura la ovulación en el 60% de las pacientes. Debe complementarse con inducción de ovulación con clomifeno 6 semanas después del tratamiento. Se indica en pacientes con LH elevada o resistentes a clomifeno (figura 4.35).

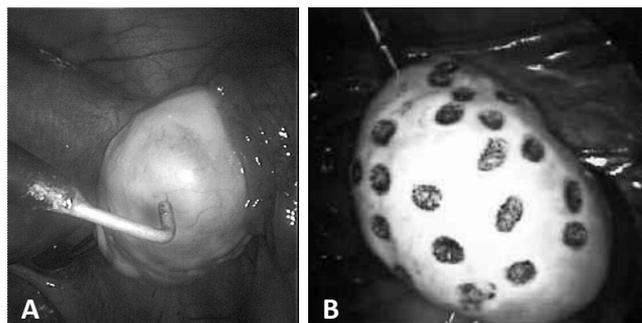


Figura 4.35: drilling ovárico: A. electrocoagulación. B. resultado final.

- **Reproducción asistida de alta complejidad:** es una opción de elección cuando existen factores asociados (daño tubárico, factor masculino, endometriosis), además de la anovulación.

Tratamiento farmacológico de la resistencia insulínica

Los insulinosensibilizadores (IS) tienen reconocida eficacia en el tratamiento del componente metabólico del SOP, cuando éste está presente. Los IS más usados en la clínica son Metformina (MTF) y las Glitazonas. Con la primera existe la mayor experiencia en el SOP. MTF logra, sobre el componente androgénico del síndrome, disminuir la secreción de LH, de los andrógenos ováricos y suprarrenales y aumento de la SHBG. La asociación de MTF y el descenso de peso, permite la restauración de la ovulación y el embarazo en el 10% de las pacientes. La asociación de MTF con citrato de clomifeno, mejora las tasas de embarazo que se logran con clomifeno solo. Se recomienda continuar con MTF durante el embarazo, con el objetivo de neutralizar la transmisión del SOP por el mecanismo epigenético, de la madre a la hija. La dosis de MTF debe iniciarse con 500 mg/día, tratando de llegar progresivamente a la dosis de 2000 mg/día, si los efectos colaterales gastrointestinales de la droga lo permiten.

EL SOP COMO FACTOR DE RIESGO

El SOP puede actuar como factor de riesgo para patologías futuras, por lo que es recomendable su diagnóstico y tratamiento temprano. Los principales riesgos son:

- **Diabetes tipo II:** aumenta, en particular, en la mujer obesa y se la debe pesquisar con la prueba de tolerancia a la glucosa.
- **Riesgo vascular:** la prolongada disfunción metabólica que caracteriza al SOP produce la elevación de varios marcadores de riesgo cardiovascular,

aunque no está demostrado que estas mujeres tengan más eventos cardiovasculares (hipertensión arterial, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular).

- **Riesgo Oncológico:** en la mujer con SOP el riesgo para cáncer de endometrio está aumentado 2,7 veces. La mayoría son bien diferenciados y tienen buen pronóstico. La pesquisa del mismo debe basarse en la presencia de sangrado uterino irregular, en el grosor endometrial ecográfico y la edad de la paciente. También habría un probable aumento del riesgo para cáncer de mama y ovario.
- **Riesgo de aborto espontáneo:** las pacientes con SOP duplican o triplican las tasas de abortos espontáneos de la población general. Esto se debería a los altos niveles de LH y andrógenos, que afectarían la maduración y la división meiótica del óvulo.

Por las particularidades etiopatogénicas y el componente genético y epigenético, el SOP es una patología de difícil curación por lo que su tratamiento debe ser prolongado y a largo plazo. El tratamiento farmacológico puede no ser suficiente y se necesita una fuerte tarea del equipo de salud en consejería para modificar el estilo de vida. Estas acciones deben ser conducidas por el pediatra en la niñez, el tocoginecólogo en la etapa reproductiva y el ginecólogo y el internista en la menopausia.

HIPERPROLACTINEMIA

La inadecuada secreción de prolactina (PRL) es uno de los trastornos más frecuentes de la endocrinología ginecológica y reproductiva, porque esta hormona participa en variados procesos fisiológicos relacionados con el ciclo menstrual, la ovulación, el embarazo, el parto y la lactancia. La hiperprolactinemia se define como la elevación persistente del nivel plasmático de PRL en una mujer no embarazada y que no lacta. Es responsable del 15% de las amenorreas secundarias.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

PRL es una hormona proteica, polipeptídica, compuesta por 198 aminoácidos. Es sintetizada por las células lactotróficas de la hipófisis anterior, aunque hay otros tejidos y órganos con capacidad de producirla: placenta, cerebro, endometrio, bazo y ganglios linfáticos, entre los principales. Además de la molécula bioactiva de PRL, existen otras formas moleculares de alto peso molecular en circulación, que tienen escasa o nula actividad biológica, denominadas Big PRL y Big-big PRL; éstas permiten

explicar inconsistencias que se observan en la práctica clínica, entre valores plasmáticos anormales de PRL sin un cuadro patológico que los justifique.

Cuando una paciente tiene niveles elevados de PRL en plasma sin manifestaciones clínicas, se debe sospechar que se están midiendo las macroprolactinas, lo que no constituye una patología.

La secreción de PRL por la anterohipófisis es regulada por efectos inhibitorios y estimuladores, ejercidos por distintas hormonas y neurotransmisores. Los inhibitorios son ejercidos por la dopamina producida por neuronas del Núcleo Arcuato, el ácido gama amino butírico (GABA), la somatostatina, las endotelinas 1 y 3 y la angiotensina 2. Los factores estimuladores son la tirotrófina (TSH), el péptido vasoactivo intestinal (VIP), los opioides endógenos, la histamina y la neurotensina. Dopamina y el GABA se consideran las principales moléculas que integran el Factor Inhibidor de Prolactina o PIF (*Prolactin inhibiting factor*). El valor normal de PRL en plasma medida en ayunas, con variaciones dependientes del método utilizado, es de 5 a 35 ng/mL.

La secreción de PRL es continua, sobre la que se superpone una secreción episódica, predominantemente nocturna. En la pubertad de las niñas, los niveles séricos de PRL aumentan acompañando los del estradiol. Durante la edad fértil, los mayores niveles séricos son preovulatorios. En el curso del embarazo, PRL asciende desde el primer mes de gestación y se mantiene elevado hasta el parto, siguiendo en paralelo al ascenso de estradiol. Después del parto, el nivel cae para retornar al basal en 3 semanas en las mujeres que no lactan. En quienes lo hacen, el descenso es entre los 3 y 12 meses posparto.

ETIOLOGÍA DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS

Fisiológicas

Las principales son el embarazo, la lactancia, el sueño, el estímulo de los pezones, el coito, la sobreactividad física, el estado hipoglucémico y las situaciones de estrés. Ante la evidencia bioquímica de hiperprolactinemia, estas situaciones deben ser interrogadas.

Funcionales

Se relacionan con el uso de medicamentos que interactúan con la dopamina disminuyendo su función inhibitoria. Son fármacos de uso frecuente en la práctica clínica, por lo que es necesario su conocimiento: metoclopramida, sulpirida, domperidona, clorpromazina, ranitidina, cimetidina, haloperidol, antidepressivos tricíclicos, alfametildopa y reserpina.

Estructurales

Patología hipofisaria: los prolactinomas o adenomas prolactínicos son la causa estructural más frecuente de hiperprolactinemia con manifestación clínica. Pueden ser microadenomas (menores de 10 mm) o macroadenomas (mayores de 10 mm) (figura 4.36). Otras patologías hipofisarias menos frecuentes son: 1) los adenomas mixtos, causa de Acromegalia, 2) el panhipopituitarismo o síndrome de Sheehan, como consecuencia de una hemorragia posparto aguda con isquemia de la hipófisis.

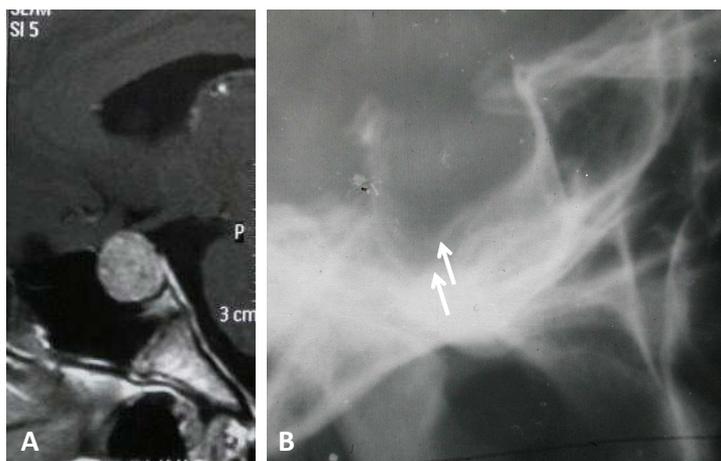


Figura 4.36: microadenoma prolactínico: A: resonancia magnética con contraste en una adolescente con amenorrea primaria con hiperprolactinemia. B: radiografía de silla turca con doble piso (flechas) por adenoma prolactínico.

Patología supraselar: es poco frecuente y las causas más comunes son: craneofaringioma, glioma, metástasis cerebrales, síndrome de la silla turca vacía, aneurismas, sección del tallo hipofisario, tuberculosis cerebral y sarcoidosis.

Patología endocrina sistémica: disfunción tiroidea, en particular el hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Addison y enfermedad de Cushing. Considerando el rol estimulante de la secreción de PRL que tiene la Tirotrófina, esta debe ser siempre evaluada en los cuadros de hiperprolactinemia.

Patología neurogénica: se incluyen en este grupo las lesiones de la pared torácica que comprometen el complejo aréola-pezones: herpes zóster, quemaduras, toracotomías y cicatrices.

Patología sistémica: algunas enfermedades crónicas pueden presentar hiperprolactinemia como un epifenómeno: insuficiencia renal crónica, cirrosis y la encefalopatía hepática.

Las causas etiológicas de la hiperprolactinemia actúan por diferentes mecanismos fisiopatogénicos: 1) aumentando la secreción de PRL (prolactinomas), 2) por bloqueo de los receptores de dopamina (fármacos), 3) por lesión hipotalámica y del tallo hipofisario, que impide la llegada de dopamina a la hipófisis (patología supraselar), 4) estimulando el mecanismo de la succión (patologías de la pared torácica), 5) por aumento de la tirotrófina (hipotiroidismo) o de los estrógenos (síndrome de ovario poliquístico).

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El síntoma y el signo cardinal de la hiperprolactinemia son la amenorrea y la galactorrea que, cuando están asociados, integran el Síndrome de Amenorrea-Galactorrea.

La primera descripción médica del síndrome de amenorrea y galactorrea data de 400 años aC y fue realizada por Hipócrates quien, en uno de sus aforismos expresa: “si una mujer tiene leche y no está embarazada, sus menstruaciones están interrumpidas”.



Figura 4.37: galactorrea.

Los motivos de consulta más frecuentes que recepta el ginecólogo en la hiperprolactinemia son la galactorrea, la irregularidad menstrual, la infertilidad y la disminución de la libido. Estos síntomas pueden asociarse entre sí.

La galactorrea es la secreción láctea por el pezón que, en la hiperprolactinemia, es bilateral (figura 4.37).

Puede ser espontánea, presentándose como síntoma, o provocada por la expresión del pezón, convirtiéndose en un signo. Solo el 30% de las galactorreas detectadas se acompañan de hiperprolactinemia patológica. En el examen de la mama puede presentarse la duda si es una galactorrea verdadera o una secreción por el pezón originada por patología de los conductos mamarios. El diagnóstico diferencial entre ambas secreciones puede hacerse en la consulta inicial tomando una muestra en un

portaobjetos y observándola en fresco al microscopio: si es láctea se observan glóbulos de grasa en el extendido; la ausencia de ellos descarta galactorrea. La magnitud de la galactorrea está en relación directa a los valores plasmáticos de PRL. A la inversa, si PRL está elevada y la paciente no presenta galactorrea, debe sospecharse que se está midiendo una macroprolactina.

La alteración menstrual más frecuente es la oligomenorrea y la amenorrea y también la magnitud de ellas se relaciona a los niveles de PRL. El 10% de las amenorreas secundarias se deben a hiperprolactinemia.

En el 50% de las pacientes en las que se asocia la galactorrea y la amenorrea, la etiología es un prolactinoma hipofisario.

El interrogatorio y el examen físico de la paciente con galactorrea, con o sin alteración menstrual, se debe completar con una anamnesis rigurosa sobre el uso de fármacos que pueden producir ascenso de PRL y datos semiológicos sobre los síndromes endocrinos relacionados con esta patología. La sospecha clínica de una hiperprolactinemia debe corroborarse con la medición de PRL en plasma y de la TSH. Si el valor de PRL supera los 80 ng/mL, debe solicitarse resonancia magnética de cerebro contrastada con Gadolinio para evaluar la existencia de un prolactinoma.

La hiperprolactinemia es una manifestación bioquímica y no un diagnóstico clínico por lo que el nivel detectado, debe relacionarse con los datos semiológicos antes de definir una patología.

TRATAMIENTO

En la práctica clínica de la ginecología, es habitual observar un sobrediagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia, motivada por las oscilaciones normales que tienen los niveles de PRL circulante, por los diferentes rangos de normalidad de los métodos bioquímicos, por estar dosando macroprolactinas o por no ponderar la repercusión clínica que tiene esta condición. Por otra parte, en las hiperprolactinemias patológicas que requieren tratamiento, el ginecólogo debe actuar con criterio interdisciplinario con el endocrinólogo y el neurocirujano.

El tratamiento de una hiperprolactinemia debe considerarse cuando:

- Se confirma un prolactinoma u otra lesión estructural cerebral.
- Cuando se la considera participe en el origen de una infertilidad.
- Cuando se la considera etiología de una disfunción del ciclo ovárico.

Hiperprolactinemia inducida por fármacos: la suspensión de la medicación revierte el cuadro rápidamente. Se deberán buscar medicamentos alternativos sin impacto sobre el eje prolactínico.

Prolactinoma: la mayoría son de tratamiento farmacológico pero el ginecólogo debe compartir la responsabilidad de la conducción de la paciente con el neurocirujano.

Disfunción tiroidea: es recomendable la derivación al endocrinólogo, ya que los niveles de PRL se normalizan con el tratamiento de base de la alteración tiroidea.

Falla ovulatoria e infertilidad: es el área específica en la que el ginecólogo debe actuar terapéuticamente con recursos farmacológicos. La droga recomendada es cabergolina, cuyo mecanismo de acción es ejercer un efecto dopamino agonista, actuando sobre los receptores de dopamina en el lactotrofo hipofisario, disminuyendo la secreción de PRL. Cabergolina se indica en dosis de 0,5 mg dos veces por semana. Este tratamiento también es efectivo en el tratamiento de los prolactinomas no quirúrgicos, sobre los que produce la disminución del tamaño. En la infertilidad por falla ovulatoria, la asociación de cabergolina con inductores de la ovulación, logra altas tasas de embarazo.

INTERSEXOS O ESTADOS INTERSEXUALES O TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL

La designación histórica de estas patologías con el término de Intersexos o Estados Intersexuales ha sido reemplazada en la actualidad por el concepto de Trastornos del Desarrollo Sexual (TDS), que incluye las afecciones en la que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal y anatómico es atípico, con la presencia de genitales externos ambiguos, originando duda sobre el sexo de la paciente, quién presenta características genéticas y fenotípicas propias de hombres y mujeres, en grado variable.

Para comprender la clínica de los TDS, es necesario ratificar dos conceptos de la embriología básica, expuestos en la Unidad 1:

- Determinación sexual: depende si el óvulo es fertilizado por un espermatozoide con cromosoma sexual X o Y.
- La diferenciación sexual de un embrión en masculino o femenino depende de la presencia o ausencia del cromosoma Y.

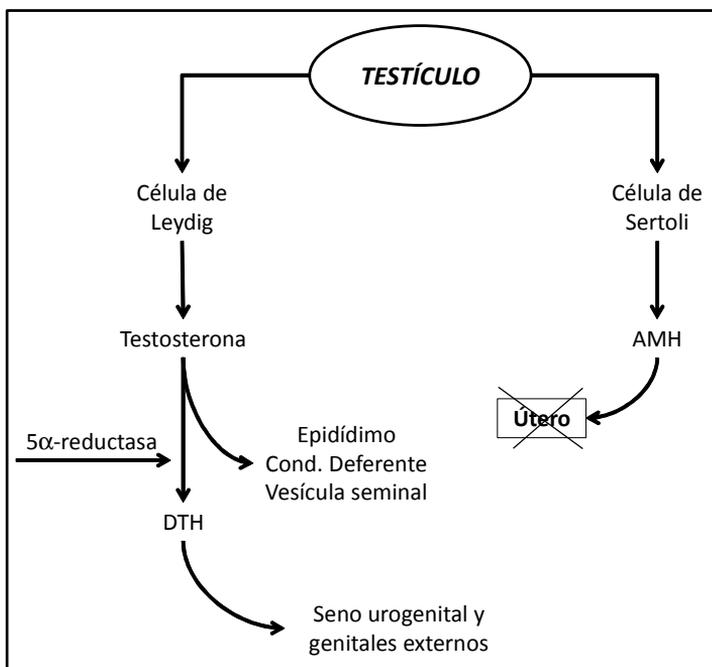
La normalidad del desarrollo sexual está dada por los siguientes determinantes:

- Genético: sexo masculino con cariotipo 46, XY y sexo femenino con cariotipo 46, XX.
- Gonadal: testículo en el hombre y ovario en la mujer.
- Genitales internos y externos: en el hombre los derivados del conducto de Wolff y en la mujer los derivados del conducto de Müller.
- Hormonal: en el hombre los andrógenos y en la mujer el estrógeno y la progesterona.
- Somático: la aparición de los caracteres sexuales en la pubertad.
- Sociales y psicológicos: se instalan durante los dos primeros años de vida, hacia uno u otro sexo, con pautas de comportamiento determinadas por los patrones culturales de la comunidad.

En la diferenciación sexual normal, la forma final de todas las estructuras genitales se corresponden con los cromosomas sexuales XX o XY.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL MASCULINA

El hombre, además del cromosoma Y requiere de la presencia del gen SRY, de la hormona antimülleriana (AMH) producida por las células de Sertoli del testículo que produce la involución de los conductos de Müller y de la testosterona, secretada por las células de Leydig testiculares, que inicia el desarrollo del conducto de Wolff para constituir el sistema canalicular masculino. El desarrollo de los genitales externos lo



produce la dihidrotestosterona (DHT), que es un metabolito de la testosterona, reacción catalizada por la enzima 5 alfa reductasa. Estas acciones de la testosterona requieren de un receptor androgénico normal (Figura 4.38).

Figura 4.38: diferenciación sexual masculina (AMH: hormona antimülleriana).

DIFERENCIACIÓN SEXUAL FEMENINA

En la mujer, el desarrollo del ovario a partir de la gonada indiferenciada se produce entre las semanas 10 a 11 de la gestación. Esta evolución depende, además de la dotación cromosómica 46 XX, de la acción de otros factores genéticos (gen DAX 1 y WNT 4) y de la ausencia del gen SRY, de la testosterona y de la AMH. Si por alguna razón, el embrión no tiene testículos o no produce AMH, los conductos de Müller persistirán y el embrión desarrollará genitales internos femeninos aunque su característica genética sea XY.

El fenotipo femenino se desarrolla en forma independiente de las gonadas fetales, pero la masculinidad se impone sobre un potencial básicamente femenino por las hormonas del testículo fetal.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL

En la tabla 4.6 se describe la clasificación resumida de los TDS y a continuación, se desarrollan los aspectos clínicos destacados de los TDS prevalentes en la consulta ginecológica.

Tabla 4.6: clasificación resumida de los trastornos del desarrollo sexual (TDS)

TDS 46 XX o Pseudohermafroditismo Femenino en la nomenclatura clásica

De origen fetal/placentario

Son pacientes con cariotipo XX, tienen ovarios, trompas y útero pero los genitales externos están virilizados con hipertrofia del clítoris y fusión de los labios mayores, simulando el escroto. También pueden presentar signos de virilización corpora-

les. La etiología más frecuente es la exposición del feto femenino a un exceso de andrógenos durante la vida intrauterina. Son denominados “*los intersexos fértiles*” porque con el tratamiento adecuado pueden tener función ovulatoria normal y lograr embarazo. La hiperplasia suprarrenal congénita es la causa más frecuente de estos TDS.

De origen materno

El origen más frecuente de estos TDS son los tumores maternos virilizantes ováricos (funcionantes heterosexuales) o suprarrenales (adenoma suprarrenal benigno).

TDS 46 XY o Pseudohermafroditismo Masculino en la nomenclatura clásica

En estos TDS el cariotipo es XY pero los genitales externos están virilizados de forma incompleta, son ambiguos o femeninos. Las gonadas son testículos, cuyo desarrollo es variable. Los cuadros clínicos que componen este grupo se producen por; 1) defectos del proceso de diferenciación testicular, 2) defectos de las hormonas testiculares y 3) defectos en la acción de los andrógenos.

Los síndromes clínicos más frecuentes de este grupo de TDS se presentan con fenotipo femenino aunque el genotipo es masculino XY. Por esta razón, si bien la frecuencia de los mismos en la clínica ginecológica es baja, la consulta la recepta el ginecólogo.

Disgenesia Gonadal Pura 46XY o Síndrome de Swyer: se produce por un defecto de la diferenciación testicular, cuya transmisión estaría ligada al cromosoma X, que produce la regresión de los testículos antes de la 8ª semana de la gestación. El cariotipo es masculino XY y tienen mutaciones del gen SRY. El fenotipo es femenino, con talla normal y genitales externos, vagina, útero y trompas de desarrollo femenino normal. Las gonadas presentan desarrollo rudimentario tipo “cintillas” y pueden desarrollar tumores del tipo del gonadoblastoma. Este es una variedad de tumor ovárico poco frecuente, formado por estroma y células germinales, que se desarrolla de preferencia en gonadas disgenéticas y puede transformarse en disgerminoma maligno. Tiene en su estructura calcificaciones, por lo que se lo sospecha en la radiografía directa de pelvis. El motivo de consulta en el Síndrome de Swyer es la amenorrea primaria hipergonadotrófica y la falta de desarrollo mamario durante la adolescencia, que se producen por la falta de estrógenos y del retrocontrol negativo de los mismos sobre la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Esta disgenesia gonadal se denomina “pura” para distinguirla de las disgenesias gonadales asociadas a alteraciones cromosómicas (figura 4.39).

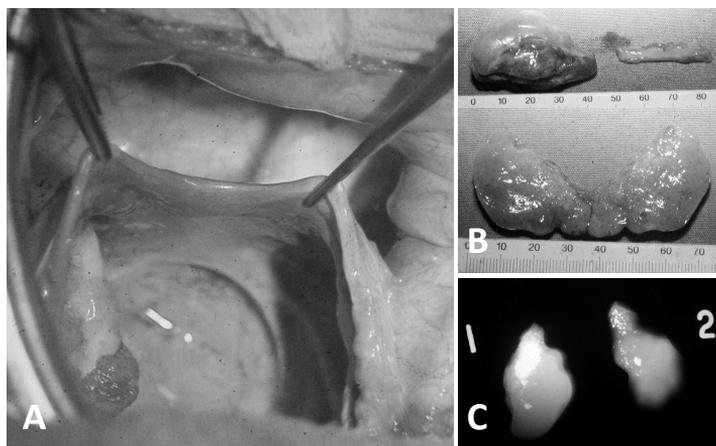


Figura 4.39: paciente con síndrome de Swyer: A: pelvis en la que se observa útero hipotrófico, cintilla ovárica derecha, gonadoblastoma izquierdo. B: Gonadoblastoma y cintilla ovárica extirpados. C: calcificaciones del Gonadoblastoma.

Síndrome de resistencia a los andrógenos (SRA) (figura 4.40): es una de las formas más frecuente de TDS, estimada en 1/20.000 varones genéticos. En este síndrome, la síntesis de testosterona es normal, pero se produce una virilización defectuosa debido a alteraciones hereditarias en la acción de los andrógenos. La alteración genética está ligada al cromosoma X y se debe a más de 150 mutaciones diferentes en el gen del receptor de andrógenos, que es resistente a la acción de la testosterona endógena o exógena a nivel celular. El cariotipo es XY y el fenotipo es variable, desde femenino normal (denominado SRA completo), hasta masculino normal con infertilidad. El SRA completo es el que recepta el ginecólogo en la consulta, cuyas características principales son:

- La paciente consulta por amenorrea primaria.
- En la pubertad se produce desarrollo mamario normal y la estructura corporal es femenina con talla alta.
- No hay desarrollo de vello axilar ni pubiano.
- Genitales externos femeninos.
- Vagina normal que termina en fondo de saco ciego.
- No existe útero.
- Los testículos son intraabdominales pero pueden descender al conducto inguinal.
- Niveles de testosterona elevados en rango masculino, LH elevada y FSH normal.

El SRA completo, también conocido como testículo feminizante o Síndrome de Morris, es una forma extrema de déficit de virilización. Los varones genéticos parecen mujeres al nacimiento y se les asigna invariablemente sexo femenino. En la pubertad, se produce un desarrollo mamario normal y la complexión corporal es femenina, pero no se produce menstruación y no existe vello sexual. La talla adulta de estas mujeres es comparable a la de los varones normales. El tratamiento del SRA

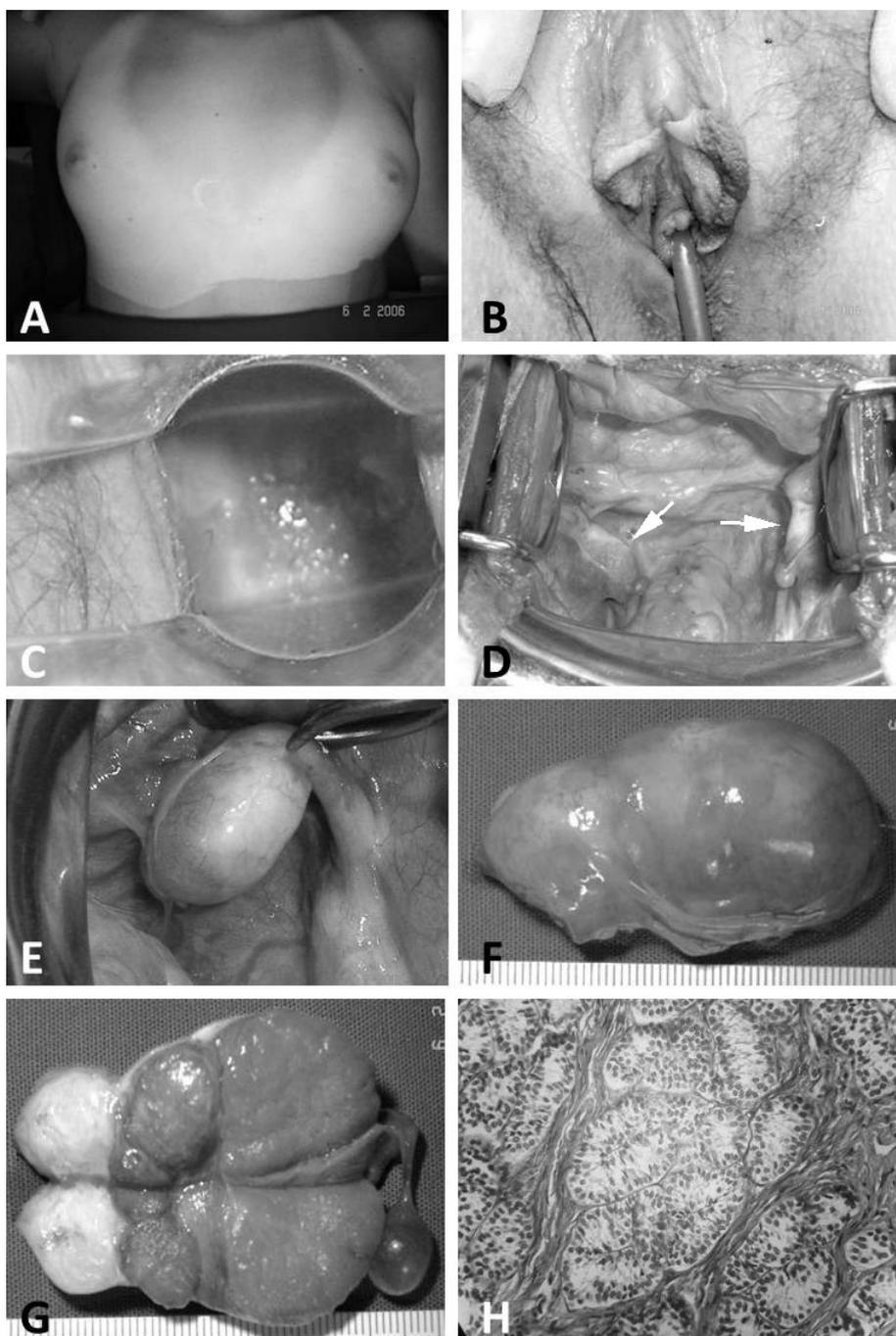


Figura 4.40: síndrome de resistencia a los andrógenos completo o testículo feminizante o síndrome de Morris: A: desarrollo mamario normal. B: genitales externos normales. C: especuloscopia vaginal mostrando vagina amplia. D: pelvis sin útero con dos gonadas bilaterales. E: gonada izquierda con aspecto macroscópico de testículo. F: macroscopía de la gonada izquierda. G: gonada izquierda bipartida con aspecto de testículo. H: microscopia de la gonada izquierda con características de tejido testicular.

completo consiste en extirpar los testículos, porque el 20% de ellos pueden desarrollar tumores malignos, y en la edad de la pubertad indicar terapia estrogénica con criterio sustitutivo. Es recomendable informar a los padres de la paciente los detalles de este síndrome en cuanto a que el sexo genético es de varón pero no a la paciente, que ha sido criada como mujer y podrá tener una sexualidad normal.

Sí se le deberá informar, oportunamente, la imposibilidad de tener un embarazo, por la carencia de útero.

TDS por anomalías cromosómicas

Disgenesia gonadal 45 X - Síndrome de Turner: el término disgenesia gonadal, en sentido estricto, indica que la gonada está formada solo por tejido fibroso, que se denomina cintilla gonadal. Con un concepto más amplio, disgenesia gonadal se aplica a las situaciones en las que hay un desarrollo anormal de la gonada fetal, que puede asociarse a alteraciones somáticas, de los genitales externos e internos, debidas a alteraciones del cromosoma X.

El síndrome de Turner es una patología cromosómica que se caracteriza por fenotipo femenino, disgenesia gonadal con monosomía total o parcial del cromosoma X, talla baja y otros signos o estigmas somáticos que, por orden de frecuencia son: amenorrea primaria hipergonadotrófica, mamas hipoplásicas y separadas, edema de pies y manos, cuello corto, *cubitus valgus*, implantación baja del cabello, nevus pigmentados, *pterygium coli* o “cuello alado”, defectos cardiovasculares, renales y de la audición (figura 4.41).

La prevalencia al nacimiento es de 1/2000 a 1/5000 nacidos vivos mujeres. Se estima que el 1% de todas las concepciones presentan una monosomía del X, de las que la mayoría, terminan en abortos espontáneos durante el primer trimestre del embarazo. Los embriones que superan esta contingencia, serán los que nacerán con el síndrome.

Si por los síntomas y signos descriptos se sospecha síndrome de Turner, se debe solicitar un cariotipo. El 50% de estas pacientes tienen una monosomía del X (45 X). Las restantes pueden presentar mosaicismos o alteraciones estructurales del X. Si en los mosaicos existe un cromosoma Y, se deben extirpar las gonadas disgenéticas, por el riesgo de desarrollo de un disgerminoma o un gonadoblastoma en ellas. El diagnóstico de “cintilla gonadal” se confirma con ecografía pelviana.

El tratamiento de este síndrome consiste en:

- Tratamiento estrogénico para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y estroprogestacional a largo plazo como terapia sustitutiva.
- Tratamiento de la talla baja con hormona de crecimiento.
- Apoyo psicológico y consejería.

- El tratamiento de la infertilidad se realiza con ovodonación.
- Vigilancia periódica para evaluar el impacto de las otras alteraciones que pueda tener la paciente.



Figura 4.41: Disgenesia gonadal 45 X – Síndrome de Turner: A. paciente de talla baja (1.40 mts). B. hipotrofia mamaria. C. genitales externos femeninos hipotróficos. D. visión de la pelvis con útero y trompas hipotróficas, ausencia de ovarios reemplazados por cintilla fibrosa. E. detalle de la cintilla ovárica derecha.

ROL DEL MÉDICO GENERALISTA EN SU DETECCIÓN Y PAUTAS DE DERIVACIÓN.

Los síndromes descritos anteriormente, representan la patología prevalente de la Endocrinología Reproductiva en la que el ginecólogo participa como receptor de

estas pacientes, ya que con frecuencia consultan en la etapa reproductiva. Sin embargo, muchas de ellas son detectadas en el nacimiento, la infancia y la niñez.

La complejidad de estos síndromes, hace que la asistencia médica de los mismos requiera de un equipo multi e interdisciplinario, en el que deben participar diferentes especialistas: neonatólogo, pediatra, ginecólogo y obstetra, endocrinólogo general y pediátrico, genetista, neurólogo y profesionales de la salud mental. El desarrollo reciente de la medicina familiar y generalista en la estructura del sistema de salud argentino, requiere que los profesionales médicos estén capacitados para detectarlos y derivarlos oportunamente al nivel de atención que corresponda. En estos síndromes, independiente de la complejidad etiológica, diagnóstica y terapéutica, la atención primaria se basa en los siguientes pilares:

- Conocimiento previo de su existencia.
- Interrogatorio exhaustivo a la paciente o a sus familiares.
- Examen físico completo y detallado.
- Examen de los órganos genitales externos.
- Evaluación ecográfica de la pelvis.

Los principales síntomas y signos que deben hacer sospechar un síndrome endocrino reproductivo son: 1) ausencia, desarrollo escaso o asincronismo en la secuencia cronológica normal del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, 2) ausencia de menarca después de los 14 años, 3) persistencia de menstruaciones irregulares después de 3 años de la menarca, 4) talla baja, 5) hirsutismo, 6) galactorrea, 7) anatomía anormal de los genitales externos, 8) hipertrofia del clítoris.