

Hiperandrogenismo

Lourdes Ibáñez Toda^(1,2), M.^a Victoria Marcos Salas⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Barcelona.

⁽²⁾Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Hiperandrogenismo. *Protoc diagn ter pediatri*. 2019;1:91-105.



RESUMEN

La pubarquia precoz es la causa más frecuente de hiperandrogenismo prepuberal; es mucho más frecuente en niñas, y se define como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño. Puede ser la primera manifestación de una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa. En niñas con bajo peso al nacer y ganancia rápida de peso posnatal, la pubarquia precoz es un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) en la adolescencia.

El SOPQ es la causa más frecuente de hirsutismo y trastornos menstruales en adolescentes. Resulta de la interacción de múltiples factores, entre los que destacan el exceso de adiposidad hepatovisceral, consecuente al desequilibrio entre el índice de masa corporal (IMC) neonatal y el IMC al diagnóstico de la entidad. Los criterios del National Institutes of Health son los adecuados para el diagnóstico en adolescentes, e incluyen la presencia de hiperandrogenismo e irregularidades menstruales, después de descartar otras entidades (fundamentalmente el déficit de 21-hidroxilasa). El objetivo principal del tratamiento es reducir la grasa hepática y visceral, que determina la resistencia a la insulina y la hipersecreción de andrógenos. La dieta y el ejercicio físico regular son los pilares del tratamiento; la combinación de sensibilizantes a la acción de la insulina y antiandrógenos a dosis bajas reduce la grasa hepatovisceral, mejora el perfil endocrino-metabólico y los factores de riesgo cardiovascular, y restablece la ciclicidad menstrual y la ovulación.

Palabras clave: hiperandrogenismo; pubarquia precoz; síndrome del ovario poliquístico; peso al nacer; *catch-up* posnatal; resistencia a la insulina; grasa hepatovisceral; anticonceptivos orales; antiandrógenos; sensibilizantes de la insulina.

Hyperandrogenism

ABSTRACT

Precocious pubarche accounts for most cases of prepubertal hyperandrogenism; the entity is more frequent in girls and is defined by the appearance of pubic hair before eight years in girls and nine years in boys. Precocious pubarche can be the first manifestation of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. In girls with low birthweight and rapid postnatal catch-up in weight, precocious pubarche is a risk factor for the development of polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescence.

PCOS is the most common cause of hirsutism and menstrual disturbances in adolescent girls. It is the result of the interaction of multiple factors, among them hepato-visceral fat excess consequent to a mismatch between neonatal body mass index (BMI) and BMI at PCOS diagnosis. The diagnostic criteria of the *National Institutes of Health* are the most appropriate for adolescents, and include the presence of hyperandrogenism and menstrual irregularity, after exclusion of specific disorders (particularly 21-hydroxylase deficiency). The primary aim of the treatment is the reduction of hepato-visceral fat, which is the key factor in the development of insulin resistance and androgen excess. A healthy diet and regular physical exercise constitute the basis of the therapy; the addition of a low-dose combination of insulin sensitizers and an anti-androgen reduces hepato-visceral fat, improves the endocrine-metabolic profile and cardiovascular risk factors, and restores menstrual cyclicity and ovulation.

Key words: hyperandrogenism; precocious pubarche; polycystic ovary syndrome; birthweight; postnatal catch-up; insulin resistance; hepato-visceral fat; oral contraceptives; antiandrogens; insulin sensitizers.

1. HIPERANDROGENISMO EN LA INFANCIA: PUBARQUIA PRECOZ

La pubarquia precoz (PP) es la causa más frecuente de hiperandrogenismo de inicio prepuberal. Se define como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño; con cierta frecuencia se acompaña de un aumento del olor corporal de tipo adulto, o de vello axilar, sin detectarse otros signos de pubertad ni virilización. Suele acompañarse del aumento precoz de la secreción de andrógenos suprarrenales (adrenarquia precoz) y es 10 veces más frecuente en niñas que en niños¹.

Considerada tradicionalmente una entidad benigna, en la actualidad se le presta mayor atención, ya que puede preceder el desarrollo del síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) en la adolescencia².

1.1. Fisiopatología

El adelanto en la aparición del vello pubiano o axilar de forma aislada, sin otros signos de pubertad, fue descrito por Wilkins en el año 1941 con el término “pubarquia prematura”; posteriormente, otros autores sugieren que la glándula suprarrenal es la responsable y la denomi-

nan “adrenarquia prematura”. Desde entonces, usamos los dos términos como sinónimos cuando no lo son, ya que puede existir adrenarquia prematura sin vello pubiano o axilar. La PP se atribuye a la maduración precoz y exagerada de la zona reticular de la corteza suprarrenal, en la cual se producen los andrógenos dehidroepiandrosterona (DHEA), androstendiona (A) y testosterona (T). Estos se encuentran moderadamente elevados para la edad cronológica, pero son adecuados al estadio de Tanner de vello pubiano. En la mitad de los pacientes, el desarrollo prematuro de vello pubiano se acompaña de niveles circulantes de andrógenos normales y en estos casos se considera que la clínica puede ser consecuente a: 1) la eficaz conversión periférica (intracelular) de andrógenos débiles en otros más potentes, mediante la activación o inactivación de los enzimas implicados; 2) la presencia de polimorfismos del receptor de los andrógenos que incrementan su actividad; 3) el uso de métodos de determinación de la bioactividad de los andrógenos circulantes de escasa sensibilidad en población pediátrica, y 4) el uso en la investigación molecular de líneas celulares no adecuadas^{1,3}.

Los factores que influyen en la maduración precoz de la zona reticular parecen ser diversos; entre ellos se ha señalado la existencia de un factor liberador específico de los andrógenos suprarrenales no dependiente de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que no ha sido confirmado. Otro mecanismo es la reducción de actividad del enzima 3β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa o bien un aumento de la actividad enzimática de 17-20-liasa y 17-hidroxilasa, como ocurre en la adrenarquia fisiológica. El estado de nutrición, tanto prenatal como posnatal, puede ser un factor regulador de la

adrenarquia. Se ha demostrado que los niños que nacen con bajo peso y tienen una exagerada recuperación de peso posnatal tienen mayores niveles circulantes de andrógenos suprarrenales. Los mecanismos fisiopatológicos de esta asociación pueden incluir en parte la fosforilación en serinas del citocromo P450c17, que aumenta la síntesis de andrógenos tanto en la gónada como en la suprarrenal, pero fundamentalmente el depósito de lípidos en hígado y vísceras, consecuente al exceso de aporte calórico que conlleva hipertrofia del tejido adiposo subcutáneo, y depósito del exceso de lípidos de forma ectópica, lo que a su vez, favorece el desarrollo de resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, y la maduración rápida del cartilago de crecimiento⁴.

La secuencia completa incluye reducción del crecimiento fetal, seguido de *catch-up* posnatal excesivo, con hiperinsulinismo, alteración de proteínas producidas por el tejido adiposo (adipoquinas), y más grasa visceral y hepática aún en ausencia de obesidad⁵, seguido de PP, pubertad adelantada y SOPQ en la adolescencia². La resistencia a la insulina puede evolucionar a intolerancia a los hidratos de carbono y a diabetes tipo 2 y otros componentes del síndrome metabólico del adulto.

En series numerosas de pacientes con PP (tanto en niñas como en niños) se ha detectado que un 5% de los pacientes presentan formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OH), un 11% eran heterocigotos compuestos para la deficiencia de 21-OH y el resto (76%) se diagnosticaron de PP aislada idiopática. La frecuencia de formas tardías de HSC en la PP aislada varían ampliamente en función de las poblaciones estudiadas⁶.

1.2. Clínica

En la niña, el vello pubiano se localiza en los labios mayores y raramente se extiende al pubis, por lo cual en ocasiones es difícil su detección, y es largo, grueso y rugoso. En niños aparece sobre el escroto. Progresa lentamente, pero no hay regresión. En ocasiones se acompaña de un aumento del olor corporal, seborrea cutánea y acné leve. No hay desarrollo mamario y, en niños, el volumen testicular es prepuberal. Los niños con PP son más altos y fuertes durante la infancia que sus compañeros. La velocidad de crecimiento y la maduración ósea están moderadamente avanzadas, en concordancia con la edad estatural.

La PP aislada en varones no se asocia a trastornos endocrinometabólicos ni a bajo peso al nacimiento, por lo cual se debe considerar una variante normal del desarrollo.

1.3. Evolución puberal

En general, las niñas con PP inician la pubertad en los límites habituales de la población de referencia. La progresión es adecuada y la talla final se encuentra en la zona diana. Sin embargo, en niñas con bajo peso al nacimiento, la pubertad se inicia antes, progresa de forma más rápida y la menarquia se adelanta en 8-10 meses. La talla final se reduce como media unos 6,5 cm, en comparación con las niñas que tienen PP y peso al nacimiento dentro de los límites normales. Dicha aceleración se ha atribuido al hiperinsulinismo presente en las niñas con PP, mucho más evidente en niñas con antecedente de bajo peso al nacimiento. Estudios prospectivos aleatorizados demuestran que la administración de metformina durante 4 años normaliza el *timing* pu-

beral y la edad de la menarquia, y aumenta la talla final en 4-5 cm⁷.

1.4. Evolución pospuberal

El seguimiento de las niñas con PP ha demostrado mayor incidencia de SOPQ después de un periodo silente de unos 3 años posmenarquia, que se acompaña de mayor número de ciclos anovulatorios, mayor cantidad de masa grasa abdominal de disposición central y dislipemia⁸. Las alteraciones endocrinometabólicas asociadas al SOPQ se citan en el apartado “Hiperandrogenismo en la adolescencia: hirsutismo y trastornos menstruales”.

La incidencia de SOPQ en la población general es del 0,3% y en las chicas con PP asciende a un 45%, especialmente si presentan un bajo peso al nacimiento y una rápida recuperación de peso en la primera infancia. En estas circunstancias, es conveniente establecer un seguimiento clínico y un pronóstico lo más preciso posible. El tratamiento prepuberal con metformina disminuye el riesgo de desarrollar SOPQ⁹.

1.5. Laboratorio

La mayoría de los pacientes con PP presentan niveles circulantes de andrógenos en los límites de la adrenaquia fisiológica. El sulfato de DHEA (DHEAS), de origen casi exclusivamente suprarrenal, es el marcador bioquímico del proceso, y supera concentraciones de 40 µg/dl, lo cual se considera alto para la edad, pero adecuado al estadio de vello pubiano. En algunos pacientes con PP se detectan otros andrógenos ligeramente elevados (A y T), y en tales ocasiones hablamos de la presencia de adrenaquia exagerada. En niñas, se han detectado concentraciones más elevadas de insulina y un incremento de los ni-

veles circulantes de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 en la fase prepuberal que puede persistir durante la pubertad y puede favorecer el curso rápido del proceso.

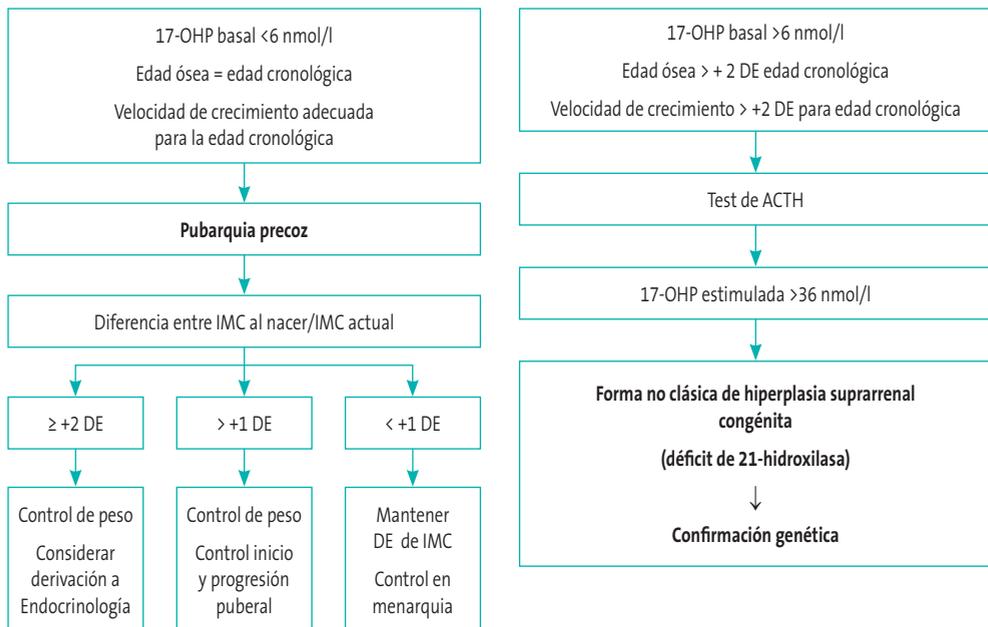
Recientemente se han publicado pacientes con mutaciones en heterocigosis del gen *PAPSS2*, que codifica la enzima sulfotransferasa (*SULT2A1*), cuya función es sulfatar la DHEA y, por consiguiente, reducir su bioactividad. En estos pacientes los niveles circulantes de DHEAS son bajos¹⁰.

1.6. Diagnóstico

El algoritmo diagnóstico de la PP se resume en la **Figura 1**. El diagnóstico de PP se realizará cuando se haya descartado una pubertad precoz progresiva o una forma tardía de HSC. La pubertad precoz debe acompañarse de otros signos,

tales como desarrollo mamario, aumento del volumen testicular, aumento de la velocidad de crecimiento, etc. Con respecto a las formas tardías de HSC (principalmente por deficiencia de 21-OH, y excepcionalmente por deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa), se recomienda la práctica de un test de ACTH si se demuestra clínicamente una marcada aceleración de la maduración ósea y de la velocidad de crecimiento, y analíticamente (en la situación más habitual por deficiencia de 21-OH) si los niveles de 17-OH-progesterona (17-OHP) basal, en periodo prepuberal superan los 100 ng/dl (3 nmol/l) y en fase pospuberal superan los 200 ng/dl (6 nmol/l). La determinación de los metabolitos previos al bloqueo enzimático tras la estimulación con ACTH establecerán el diagnóstico, que es preciso confirmar por biología molecular. Situaciones de hiperandrogenismo

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la pubarquia precoz aislada



17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; **DE:** desviación estándar; **IMC:** índice de masa corporal.

clínico de rápida progresión con otros signos de virilización obligan a descartar procesos tumorales productores de andrógenos.

1.7. Conclusiones

- La PP es la causa más frecuente de hiperandrogenismo en la infancia.
- La PP puede ser la primera manifestación de patología congénita, específicamente de una forma tardía de HSC.
- El bajo peso al nacimiento, seguido de una recuperación posnatal rápida y marcada, se utiliza como marcador de progresión hacia un cuadro de SOPQ en la adolescencia.

2. HIPERANDROGENISMO EN LA ADOLESCENCIA: HIRSUTISMO Y TRASTORNOS MENSTRUALES

El hirsutismo es el exceso de crecimiento de vello corporal en la mujer en zonas androgénicas. En general, se debe a un aumento de la producción de andrógenos o a una mayor sensibilidad cutánea a los andrógenos. La hipertriosis es el aumento de pelo corporal en zonas donde ya existe normalmente en la mujer; habitualmente no se debe a un exceso de andrógenos, sino que depende de factores raciales y familiares.

Las irregularidades menstruales son fisiológicas en los 2 años que siguen a la menarquia; para algunos, estas irregularidades sin significado patológico pueden prolongarse hasta los 5 años posmenarquia. Las irregularidades menstruales pueden ser en forma de oligomenorrea (ciclos >45 días), amenorrea (ausencia

de ciclos >3 meses), o polimenorrea (ciclos <21 días o ciclos de duración >7 días).

La causa más frecuente de hirsutismo en adolescentes es el hiperandrogenismo ovárico o SOPQ, y suele asociarse a trastornos menstruales que típicamente se inician entre 2 y 3 años después de la menarquia.

2.1. Síndrome del ovario poliquístico

2.1.1. Fisiopatología

El SOPQ es un trastorno prevalente que afecta aproximadamente al 3-5% de la población femenina en edad fértil, con una prevalencia en aumento.

La compleja fisiopatología del SOPQ implica la interacción de cambios genéticos y epigenéticos, alteraciones ováricas primarias, disfunción neuroendocrina, y modificadores metabólicos como la hormona antimülleriana (AMH), resistencia a la insulina y exceso de adiposidad hepática y visceral¹¹⁻¹³. Los estudios de gemelos indican una heredabilidad moderada del SOPQ. Por el contrario, los estudios epidemiológicos remarcan la importancia de factores de riesgo y de procesos biológicos que actúan a lo largo de la vida en la fisiopatología del SOPQ, entre otros, el bajo peso al nacer y la exposición fetal a andrógenos, la ganancia de peso posnatal rápida con un desequilibrio entre el índice de masa corporal (IMC) al nacimiento y el IMC posnatal¹², el desarrollo de adrenergia precoz, la pubertad temprana y el aumento de peso y cambio de estilo de vida en la edad adulta. El desequilibrio de IMC favorece la hipertrofia de los adipocitos subcutáneos para almacenar el exceso de lípidos de la ingesta, que acaban depositándose de forma ectópica, en el hígado y

otras vísceras, determinando resistencia a la insulina, hiperinsulinismo compensador y un estado de inflamación crónica con alteración de los marcadores de inflamación y de proteínas producidas por el tejido adiposo^{8,13}. El aumento de la grasa hepática y el hiperinsulinismo favorecen la síntesis de andrógenos.

Los estudios genómicos han destacado genes que regulan la esteroidogénesis ovárica (*DENND1A*), y la secreción de gonadotropinas (*βFSH*), así como diversos genes que se asocian a fenotipos con mayor IMC, mayor resistencia a la insulina y concentraciones bajas de la proteína transportadora de las hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin* [*SHBG*])¹¹.

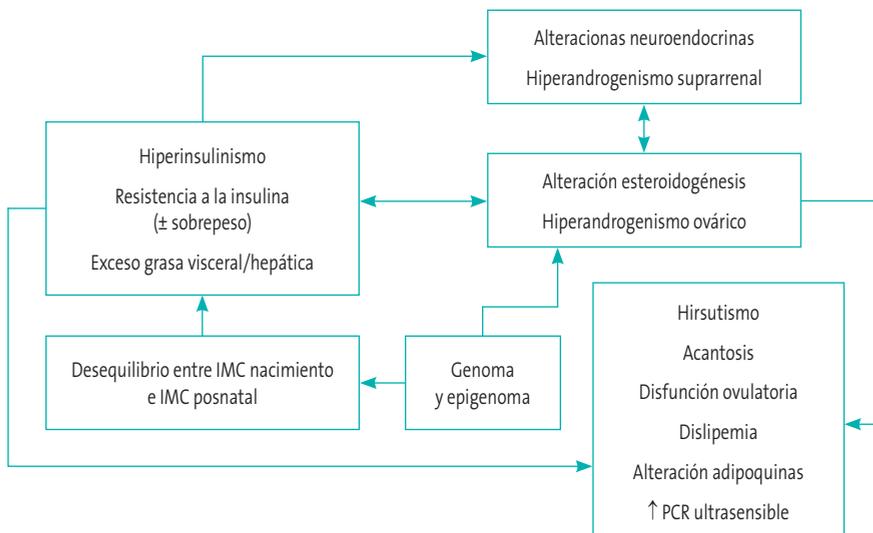
Los estudios epigenéticos destacan cambios en la metilación (y secundariamente en la expresión) del receptor de hormona luteinizante (LH), aromatasas, *peroxisome-proliferator-activated-receptor-γ* (*PPAR-γ*) y de otros genes que regulan la foliculogénesis, la esteroidogénesis ovárica,

el metabolismo del tejido adiposo y la respuesta inmunitaria, tanto en tejido ovárico como en leucocitos en sangre periférica.

La producción excesiva de andrógenos ováricos está presente en la mayoría de los casos de SOPQ, pero en ocasiones este exceso es mixto con aumento también de andrógenos suprarrenales (**Figura 2**). En el SOPQ, el equilibrio entre los andrógenos y la AMH y hormona foliculoestimulante (FSH) (necesarias para la maduración folicular) está alterado, determinando una falta de desarrollo folicular. El exceso de LH estimula la producción androgénica en las células de la teca, pero las concentraciones de AMH, FSH y la conversión de andrógenos a estradiol es insuficiente, lo que no permite la selección de un folículo dominante, causando anovulación crónica.

Aunque no es un criterio diagnóstico (ver más adelante), la secreción alterada de gonadotropinas (LH y FSH) es un sello distintivo del SOPQ. Es característico el aumento de las concentra-

Figura 2. Fisiopatología del síndrome del ovario poliquístico



IMC: índice de masa corporal; **PCR:** proteína C reactiva.

ciones circulantes de LH, del cociente LH:FSH y de los pulsos de LH, así como una disminución relativa de las concentraciones de FSH. Estas alteraciones parecen ser secundarias al aumento de pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que favorecen la liberación de LH hipofisaria. A su vez, la alteración en los pulsos de GnRH está mediada por el aumento de andrógenos e insulina que conducen a menor retroalimentación negativa de los estrógenos y progesterona sobre las neuronas productoras de kisspeptina en el hipotálamo.

2.1.2. Grupos de riesgo

En base a los mecanismos fisiopatológicos determinantes del SOPQ, las entidades de riesgo para su desarrollo incluyen: 1) la obesidad de inicio precoz asociada a resistencia a la insulina e hiperinsulinismo; 2) el bajo peso al nacer seguido de recuperación rápida y marcada en el periodo posnatal, asociado o no a pubarquia precoz o pubertad adelantada rápidamente evolutiva; 3) la HSC y otros trastornos virilizantes. Las pacientes con PP y antecedentes de bajo peso al nacer presentan al diagnóstico de la entidad un perfil de riesgo caracterizado por hiperinsulinismo, dislipemia, y alteración de marcadores de inflamación, con disminución de la SHBG. Estas adolescentes presentan con frecuencia pubertad adelantada rápidamente evolutiva con menarquia temprana, talla final por debajo de la talla diana e hiperandrogenismo ovárico subclínico en los primeros meses posmenarquia, que evoluciona a SOPQ clínico en un porcentaje significativo de casos en dos a tres años.

2.1.3. Presentación clínica y diagnóstico

El SOPQ es una entidad con gran heterogeneidad clínica y biológica, lo que ha originado con-

troversia en cuanto a los criterios diagnósticos. Recientemente, expertos de las sociedades mundiales de endocrinología pediátrica han acordado que los criterios originales del National Institutes of Health (NIH) de 1992 son los adecuados para el diagnóstico de SOPQ en adolescentes. Estos criterios incluyen la presencia de hiperandrogenismo (clínico o bioquímico) e irregularidades menstruales, después de descartar otras entidades¹³.

La combinación de hirsutismo moderado iniciado después de la menarquia y de progresión lenta, asociado a irregularidades menstruales al menos 2 años posmenarquia, es la forma de presentación clínica más común del SOPQ en adolescentes. Las irregularidades menstruales pueden ser en forma de oligomenorrea, amenorrea o polimenorrea. Algunas pacientes presentan acné, con sobrepeso u obesidad. Suele evidenciarse un aumento de la adiposidad de distribución central, sugestiva de exceso de grasa visceral, incluso en adolescentes sin obesidad. En casos excepcionales, el SOPQ puede presentarse como amenorrea primaria en pacientes con edad ósea adulta (y, por tanto, con talla final)¹³.

En el examen clínico se recogerá el peso y la talla para calcular el IMC, así como la presión arterial. Se constatará la presencia y el grado de hirsutismo, de acuerdo con la escala modificada de Ferriman y Gallwey¹⁴. Una puntuación superior a 8 es diagnóstica de hirsutismo en adolescentes de raza caucásica o africana, mientras que una puntuación de 5 ya se considera patológica en la raza asiática. Puntuaciones superiores a 30 son sospechosas de un tumor secretor de andrógenos o de administración exógena de derivados androgénicos y suelen acompañarse de otros signos de virilización. El cociente cintura cadera elevado (>0,80) sugiere la existencia

de exceso de grasa visceral (adiposidad central); la presencia de acantosis *nigricans* se asocia a resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa¹⁵.

2.1.4. Exámenes de laboratorio: determinaciones basales

La analítica inicial debe incluir la determinación de T total y de SHBG, para el cálculo del índice de andrógenos libre [IAL, T total (nmol/l × 100/SHBG (nmol/l))—equivalente a la testosterona libre—, y de las concentraciones séricas de 17-OHP. Las determinaciones se realizan en ayunas, a primera hora de la mañana, en la fase folicular del ciclo menstrual (días 5.º a 8.º del ciclo) o después de al menos 2 meses de amenorrea. Se recomienda determinar la testosterona por cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS). Utilizando esta metodología, concentraciones de testosterona total ≥ 45 -50 ng/dl se consideran elevadas en adolescentes, aunque cada laboratorio debe tener sus valores de referencia. Un IAL moderadamente elevado (>5) es típico de SOPQ, mientras que un IAL muy elevado (>30) o concentraciones muy altas de T total (>200 ng/dl) asociados al desarrollo de hirsutismo grave de rápida evolución sugieren la existencia de un tumor productor de andrógenos. En estos casos, se recomienda determinar otros andrógenos ováricos (A) o suprarrenales (DHEAS). Concentraciones basales de 17-OHP >200 ng/dl requieren la práctica de un test de estimulación con ACTH para descartar una forma no clásica de déficit de 21-OH (ver más adelante). Si los niveles de andrógenos, SHBG y gonadotropinas son normales, se puede excluir la causa suprarrenal u ovárica del exceso de andrógenos. En un porcentaje de estas pacientes, la determinación de 3 α -androstenediol permitirá demostrar el origen exógeno del hi-

perandrogenismo. La determinación de prolactina y de TSH permite descartar entidades específicas. Otras entidades, como el síndrome de Cushing, presentan habitualmente signos y síntomas que orientan al diagnóstico. En el resto, la causa del hiperandrogenismo no se podrá catalogar, y se habla de hirsutismo idiopático. En la **Figura 3** se muestra el diagrama de diagnóstico diferencial.

En pacientes con SOPQ, es frecuente encontrar alteraciones de marcadores de inflamación, por ejemplo, un aumento de la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), y de salud cardiovascular, como la disminución de la adiponectina de alto peso molecular, proteína producida por el tejido adiposo subcutáneo. Sin embargo, estas determinaciones no son necesarias para el diagnóstico.

2.1.5. Test dinámicos para el diagnóstico etiológico y valoración de la resistencia a la insulina

En adolescentes está indicado realizar el test de ACTH cuando las concentraciones basales de 17-OHP en fase folicular son ≥ 200 ng/dl. Si los niveles de 17-OHP postestimulación son >1000 ng/dl se debe descartar la HSC por déficit de 21-OH mediante estudio genético.

El test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) (1,75 g/kg de glucosa, máximo 75 g) está indicado en pacientes con mayor riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa; por ejemplo, las pacientes obesas y aquellas con desequilibrio entre IMC neonatal e IMC en la adolescencia. El diagnóstico de resistencia a la insulina vendrá condicionado por el hallazgo de niveles basales de insulina superiores a 18 μ U/ml, de un cociente glucosa/insulina inferior a 7, o de un pico de insulina >150 μ U/ml durante el

TTOG. Con mucha menos frecuencia, el TTOG revelará intolerancia a la glucosa (glucosa ≥ 140 y < 200 mg/dl a los 120 minutos) o diabetes tipo 2 (glucosa ≥ 200 mg/dl a los 120 minutos)¹⁵.

2.1.6. Pruebas de imagen

La presencia de ovarios poliquísticos no es criterio diagnóstico de SOPQ en la adolescencia, por lo que no es preciso realizar una ecografía abdominal. EL volumen ovárico es mayor en la adolescencia que en la edad adulta, y hasta un 10% de las adolescentes asintomáticas tienen ovarios con morfología poliquística.

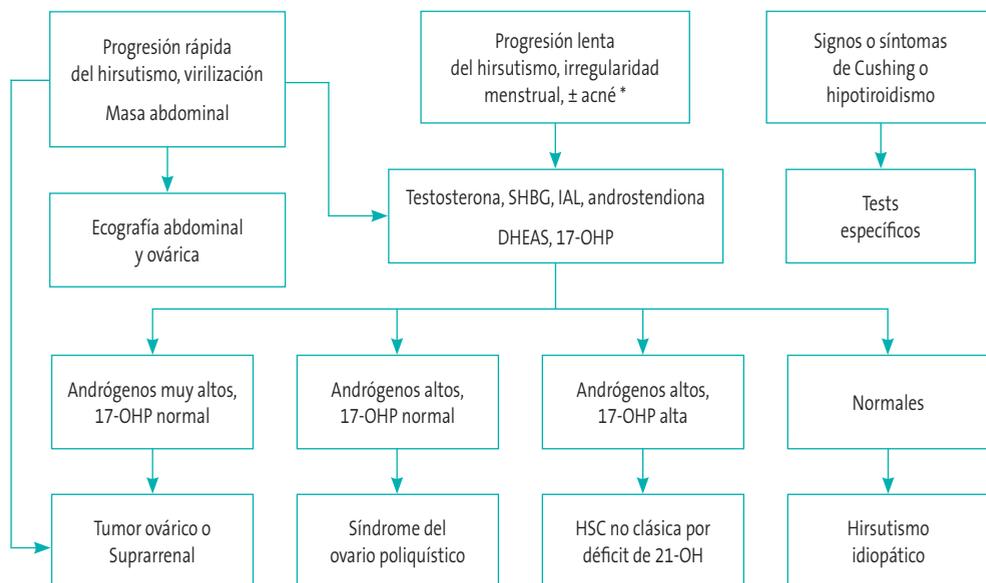
La valoración del grosor de la íntima-media carotídea por ecografía, de la composición corporal por absorciometría de doble energía, y de la grasa visceral y hepática mediante resonancia magnética es útil para valorar los resultados terapéuticos, pero debido a su coste se reserva para estudios de investigación. La tomografía

computarizada puede ser útil en caso de sospecha tumoral.

2.1.6. Comorbilidades asociadas al SOPQ

El SOPQ es la causa más frecuente de infertilidad por anovulación, ya que puede afectar hasta al 70% de las mujeres con esta entidad. La coexistencia de obesidad –que implica mayor cantidad de grasa hepatovisceral– tiene un impacto negativo sobre la fertilidad. Las mujeres con SOPQ tienen más complicaciones durante el embarazo, con mayor riesgo de hipertensión, preeclampsia, diabetes gestacional y prematuridad¹⁶. Aproximadamente el 7,8% de las mujeres con SOPQ desarrollan diabetes tipo 2, en comparación con menos del 2% de la población general¹⁷. La arteriosclerosis subclínica es detectable en etapas precoces de la vida, y la arteria carótida “envejece” con mayor rapidez. El riesgo de tromboembolismo venoso y de enfermedad coronaria es superior al de la

Figura 3. Diagnóstico diferencial del hirsutismo en la adolescencia



población general. El SOPQ es una entidad de riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio, sobre todo en mujeres premenopáusicas y obesas. Estas comorbilidades tienen gran impacto en la calidad de vida de estas pacientes, y favorecen el desarrollo de trastornos psicológicos como ansiedad y depresión¹⁸.

2.2. Tratamiento del hiperandrogenismo

El objetivo principal del tratamiento es reducir la grasa hepática y visceral, es decir, los factores determinantes de la resistencia a la insulina y de la hipersecreción de andrógenos, lo que determinará la mejoría de los signos y síntomas de hiperandrogenismo: el hirsutismo y las irregularidades menstruales.

La dieta equilibrada rica en fibra (vegetales, legumbres y frutas) y el ejercicio físico regular son los pilares del tratamiento fundamentalmente en pacientes con sobrepeso/obesidad. Una reducción modesta del IMC mejora significativamente los marcadores de riesgo cardiovascular¹⁹.

No existe ningún fármaco autorizado para el tratamiento del SOPQ¹³. Los anticonceptivos orales (ACO) se han utilizado clásicamente de forma empírica ya que mejoran los signos y síntomas que acompañan al hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, irregularidades menstruales). Los ACO con progestágenos no andrógénicos como la drospirenona son los más usados, aunque son más trombogénicos; los que contienen levonorgestrel son menos trombogénicos pero reducen más lentamente el hiperandrogenismo. Los ACO suprimen las gonadotropinas y, por consiguiente, la secreción de andrógenos. Sin embargo, no reducen la grasa hepática, no mejoran la resistencia a la insulina ni los parámetros de inflamación y de

riesgo cardiovascular como la adiponectina de alto peso molecular. Al dejar el tratamiento, los andrógenos aumentan a concentraciones similares a las basales y los ciclos menstruales vuelven a ser irregulares y anovulatorios²⁰.

La metformina es una biguanida que inhibe la producción de glucosa hepática y aumenta la sensibilidad periférica a la insulina. En adolescentes hiperandrogénicas, reduce los niveles de insulina y andrógenos y la adiposidad corporal, y restablece la ciclicidad menstrual y la ovulación. El tratamiento con metformina en niñas prepuberales con PP –que presentan mayor riesgo de desarrollar SOPQ en la adolescencia–, parece disminuir la prevalencia de esta entidad a los 18 años, es decir, 6 años después de suspender la terapéutica^{8,9}. La metformina, sin embargo, tiene un efecto limitado sobre el hirsutismo en adolescentes con SOPQ. El efecto secundario más frecuente son las alteraciones gastrointestinales transitorias, que se evitan iniciando gradualmente el tratamiento.

La flutamida es un antiandrógeno puro que bloquea la unión de los andrógenos a su receptor; es más efectiva para el hiperandrogenismo que para el hiperinsulinismo. Los estudios en adolescentes son limitados, debido a su hipotética hepatotoxicidad (ausente a dosis bajas) y a su no disponibilidad en determinados países⁸.

La espironolactona es un antagonista de la aldosterona. Compite con los andrógenos en su receptor, y también bloquea el receptor de mineralocorticoides en tejido adiposo. Se utiliza desde hace décadas en monoterapia en pacientes con hirsutismo y acné, con o sin hiperandrogenismo. Es en general bien tolerada; al inicio del tratamiento pueden producirse irregularidades menstruales transitorias^{8,13}.

La pioglitazona es un insulinosensibilizador que actúa activando el PPAR- γ , que se expresa fundamentalmente en tejido adiposo y vascular, y que regula la diferenciación de los adipocitos. La pioglitazona normaliza los andrógenos y la ovulación y aumenta la sensibilidad a la insulina; sin embargo, a las dosis habitualmente utilizadas en monoterapia, aumenta el peso corporal. A dosis bajas, la pioglitazona no actúa como agonista PPAR- γ , sino que inhibe la fosforilación de PPAR- γ a través de la quinasa dependiente de ciclina 5 (Cdk5)^{8,13}. Este efecto modifica la expresión de diversos genes, entre otros la adiponectina, y aumenta la sensibilidad a la insulina. Algunos estudios sugieren que la pioglitazona podría aumentar el riesgo de cáncer de vejiga en individuos con diabetes. Sin embargo, diversos metaanálisis demuestran que este hipotético efecto solo se observa en ancianos del sexo masculino, después de tratamientos muy prolongados, y con dosis acumulativas superiores a 28 000 g²¹.

En la **Tabla 1** se indican los fármacos utilizados en el tratamiento del hirsutismo y el hiperandrogenismo en la adolescencia.

En los últimos 15 años se han estudiado los efectos aditivos de combinaciones a dosis bajas de sensibilizantes de la acción de la insulina y antiandrógenos en pacientes sin riesgo de embarazo, y se ha demostrado su superioridad frente a los ACO^{8,13}. El tratamiento con la combinación de espironolactona (50 mg/d), pioglitazona (7,5 mg/d) y metformina (850 mg/d) (SPIOMET) durante un año tiene eficacia similar a la de los ACO sobre los signos y síntomas de hiperandrogenismo y eficacia muy superior sobre la resistencia a la insulina, marcadores de riesgo cardiovascular (como el grosor de la íntima carotídea), marcadores de inflamación

(PCRus), concentraciones de adiponectina de alto peso molecular y depósitos de grasa hepatovisceral; estos efectos persisten al suspender el tratamiento²⁰. El SPIOMET también normaliza la frecuencia ovulatoria postratamiento y, por tanto, podría revertir la evolución a subfertilidad secundaria a anovulación (**Figura 4**)²⁰. Las terapias combinadas ofrecen la ventaja de un amplio espectro de efectos y potencial de toxicidad menor debido a que se administran a dosis bajas. Si hay riesgo de embarazo, la terapia combinada puede asociarse a métodos anticonceptivos de larga duración, como los dispositivos intrauterinos, considerados aptos y seguros para adolescentes.

En el hirsutismo idiopático pueden administrarse antiandrógenos a dosis parecidas a las utilizadas en el hiperandrogenismo ovárico. Los inhibidores de la 5 α -reductasa, como la finasterida, se han utilizado con relativo éxito en adultas, pero no existe experiencia suficiente en adolescentes.

Las medidas cosméticas para eliminar el vello como la depilación eléctrica o el láser pueden ser de utilidad al inicio del tratamiento farmacológico cuando existe hirsutismo marcado, ya que la terapéutica farmacológica no es efectiva sobre el vello corporal hasta transcurridos 6-12 meses.

2.3. Comentarios finales

- El SOPQ es la causa más frecuente de hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescencia.
- El SOPQ es el resultado de la interacción de múltiples factores, entre los que destacan el exceso de adiposidad hepatovisceral, resultado de la desproporción entre el IMC neonatal y el IMC al diagnóstico de la entidad.

Tabla 1. Fármacos utilizados en el tratamiento del hirsutismo/hiperandrogenismo en la adolescencia

Fármaco	Dosis	Mecanismo de acción	Indicaciones
Dexametasona ^a Decadran® 0,5 mg	0,25 mg/d	Suprime andrógenos Suprarrenales	Hiperplasia suprarrenal congénita
Metformina Metformina® 850 mg	850 mg/d	Aumenta sensibilidad a la insulina Induce ovulación	Síndrome del ovario poliquístico sin riesgo de embarazo
Flutamida ^b Flutamida® 250 mg	62,5-125 mg/d	Bloquea receptor de andrógenos	Síndrome del ovario poliquístico sin riesgo de embarazo Hirsutismo idiopático
Espironolactona Aldactone® 25 y 100 mg	50-100 mg/d	Antagonista de la aldosterona Bloquea el receptor de andrógenos y el receptor mineralcorticoides en tejido adiposo	Síndrome del ovario poliquístico sin riesgo de embarazo Hirsutismo idiopático
Pioglitazona Actos® 15 y 30 mg	15-30 mg/d	Aumenta sensibilidad a la insulina y las concentraciones de adiponectina	Síndrome del ovario poliquístico sin riesgo de embarazo
Combinación de espironolactona, pioglitazona y metformina (SPIOMET)	850 mg/d 50 mg/d 7,5 mg/d	Reduce la grasa hepática y visceral Aumenta sensibilidad a la insulina y concentraciones de adiponectina Induce ovulación	Síndrome del ovario poliquístico sin riesgo de embarazo
Estroprogestágenos orales (Loette Diario) ^c (Yasminelle Diario) ^d	1 comp./d	Supresión gonadotrofinas Sustituyen estroprogestágenos endógenos	Riesgo de embarazo
Finasteride (Proscar® 5 mg)	5 mg/d	Inhibe la 5α-reductasa y la síntesis de dihidrotestosterona	Hirsutismo idiopático

^aSolo en pacientes con talla definitiva.

^bNo disponible en algunos países europeos y en EE. UU.

^cEtinil-estradiol (20 µg) + levonorgestrel (100 µg).

^dEtinil-estradiol (20 µg) + drospirenona (3 mg).

Figura 4. Porcentaje de ciclos ovulatorios en pacientes con síndrome del ovario poliquístico, después de un año de tratamiento con anticonceptivos orales (ACO) o espironolactona + pioglitazona + metformina a dosis bajas (SPIOMET)



La ovulación se cuantificó midiendo la progesterona salival en muestras recogidas a los 3 meses y a los 9 meses de la finalización del tratamiento durante dos periodos de 12 semanas consecutivas. * $p < 0,001$ frente a ACO.

- Las pacientes con SOPQ tienen mayor riesgo de subfertilidad y de desarrollar precozmente diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.
- El tratamiento combinado con sensibilizantes a la acción de la insulina y antiandrogénos a dosis bajas reduce la grasa hepatovisceral, mejora el perfil endocrinometabólico y los factores de riesgo cardiovascular, y restablece la ciclicidad menstrual y los ciclos ovulatorios. El tratamiento con ACO en monoterapia incrementa la resistencia a la insulina y el riesgo de tromboembolismo venoso, por lo que debe limitarse a casos seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Premature adrenarche – a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(4):221-31.
2. Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10(1):63-76.
3. Ibáñez L, Ong KK, Mongan N, Jääskeläinen J, Marcos MV, Hughes IA, *et al.* Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3333-8.
4. De Zegher F, García-Beltrán C, López-Bermejo A, Ibáñez L. Metformin for rapidly maturing girls with central adiposity: less liver fat and slower bone maturation. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(2):136-40.
5. Sebastiani G, Díaz M, Bassols J, Aragonés G, López-Bermejo A, de Zegher F, *et al.* The sequence of prenatal growth restraint and postnatal catch-up growth leads to a thicker intima-media and more pre-peritoneal and hepatic fat by age 3-6 years. *Pediatr Obes.* 2016;11(4):251-7.
6. Livadas S, Dracopoulou M, Dastamani A, Sertedaki A, Maniati-Christidi M, Magiakou AM, *et al.* The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clin Endocrinol.* 2015;82(4):543-9.
7. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Metformin treatment for 4 yr to reduce total and visceral fat in low-birthweight girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1841-5.
8. Ibáñez L, Ong KK, López-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(8):499-508.
9. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12 yr) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):E1262-7.
10. Oostdijk W, Idkowiak J, Mueller J, House FJ, Taylor AE, O'Reilly MW, *et al.* PAPSS2 deficiency causes androgen excess via impaired DHEA Sulfation – in vitro and in vivo studies in a family harboring two novel PAPSS2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):672-80.
11. Jones MR, Goodarzi MO. Genetic determinants of polycystic ovary syndrome: progress and future directions. *Fertil Steril.* 2016;106(1):25-32.
12. De Zegher F, Reinehr T, Malpique R, Darendeliler F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Reduced prenatal weight gain and/or augmented postnatal weight gain precede polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Obesity.* 2017;25(9):1486-9.
13. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel SF, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, *et al.* An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):371-95.
14. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.
15. Ibáñez-Toda L, Ferrer-Rodríguez A, Marcos-Salas MV. Hirsutismo e hiperandrogenismo. En: Cruz M. *Manual de Pediatría.* 3.ª ed. Madrid: Ergon; 2013. p. 592-594.

16. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):575-92.
17. Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3848-57.
18. Berni TR, Morgan CL, Berni ER, Rees DA. Polycystic ovary syndrome is associated with adverse mental health and neurodevelopmental outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jun 1;103(6):2116-2125.
19. Lass N, Kleber M, Winkel K, Wunsch R, Reinehr T. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3533-40.
20. Ibáñez L, del Río L, Díaz M, Sebastiani G, Pozo OJ, López-Bermejo A, *et al*. Normalizing ovulation rate by preferential reduction of hepato-visceral fat in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health*. 2017;61(4): 446-53.
21. Hampp C, Pippins J. Pioglitazone and bladder cancer: FDA's assessment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(2):117-8.

