

Endocrinología **Ginecológica**: Claves para la práctica en la actualidad

Compiladoras

María Patricia Hormaza Ángel

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo



I Autores

Álvaro Ignacio Arango Villa

Carlos Arturo Buitrago Duque

Claudia Yesenia Monsalve Arango

Daisy C. Buenaventura Collazos

Diana Catalina Jaramillo González

Eliana Carolina Saldarriaga Hernández

Elizabeth Cataño Muñoz

Emmanuel Sánchez Díaz

Hernando Restrepo Payán

Juliana Tamayo Muñoz

Laura Becerra Ruiz

Laura Hurtado Martínez

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo

Lina María Martínez Sánchez

Manuela Jiménez Obando

María Alejandra Mejía Carmona

María Patricia Hormaza Ángel

Mónica Restrepo Moreno

Natalia Aristizábal Henao

Yulis Fernanda Lobo Salas

Endocrinología **Ginecológica:**

Claves para la práctica
en la actualidad

Compiladoras

María Patricia Hormaza Ángel
Laura Isabel Jaramillo Jaramillo

618.1
H812

Hormaza Ángel, María Patricia, Jaramillo Jaramillo, Laura Isabel, Compiladoras / Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad / María Patricia Hormaza Ángel, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Compiladoras -- Medellín: UPB, 2024
317 p.; 16,5x23,5 cm.
ISBN: 978-628-500-147-5

1. Endocrinología – 2. Ginecología – 3. Ciclo Menstrual – 4. Síndrome del Ovario Poliquístico – 5. Endometriosis – 6. Disfunciones Sexuales Psicológicas

CO-MdUPB / spa / rda
SCDD 21 / Cutter-Sanborn

© Varios autores
© Editorial Universidad Pontificia Bolivariana
Vigilada Mineducación

Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad

ISBN: 978-628-500-147-5 (versión digital)
Primera edición, 2024
Escuela Ciencias de la Salud

Gran Canciller UPB y Arzobispo de Medellín: Mons. Ricardo Tobón Restrepo

Rector General: Padre Diego Marulanda Díaz

Vicerrector Académico: Álvaro Gómez Fernández

Decano de la Escuela de Ciencias de la Salud y Director de la Facultad de Medicina: Marco Antonio González Agudelo

Coordinadora (e) Editorial: Maricela Gómez Vargas

Producción: Ana Milena Gómez Correa

Corrección de Estilo: Alexis Arbey Ramírez López

Diagramación: María Isabel Arango Franco

Imagen portada: Shutterstock 2231112609

Dirección Editorial:

Editorial Universidad Pontificia Bolivariana, 2024

Correo electrónico: editorial@upb.edu.co

www.upb.edu.co

Medellín - Colombia

Radicado: 2314-18-06-24

Prohibida la reproducción total o parcial, en cualquier medio o para cualquier propósito sin la autorización escrita de la Editorial Universidad Pontificia Bolivariana.



Contenido

Prólogo.....	7
Medición y valores hormonales en endocrinología ginecológica.....	9
Yulis Fernanda Lobo Salas, Lina María Martínez Sánchez	
Eje hipotálamo-hipófisis-ovario, ciclo ovárico y ciclo menstrual.....	20
Laura Isabel Jaramillo Jaramillo	
Enfoque de los trastornos puberales en las niñas.....	30
Álvaro Ignacio Arango Villa, Manuela Jiménez Obando	
Enfoque de la amenorrea primaria desde su etiología.....	52
Laura Hurtado Martínez	
Enfoque diagnóstico y manejo de amenorrea secundaria.....	65
María Patricia Hormaza Ángel	
Amenorrea hipotalámica funcional.....	79
María Patricia Hormaza Ángel, María Alejandra Mejía Carmona	
Trastornos de la secreción de prolactina.....	89
María Patricia Hormaza Ángel, Eliana Carolina Saldarriaga Hernández	
Síndrome de ovario poliquístico.....	110
Diana Catalina Jaramillo González	
Hiperplasia suprarrenal congénita.....	129
Eliana Carolina Saldarriaga Hernández	
Insuficiencia ovárica prematura.....	144
María Patricia Hormaza Ángel, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo	
Enfoque de la paciente premenopáusica con hemorragia uterina anormal..	153
Eliana Carolina Saldarriaga Hernández, Elizabeth Cataño Muñoz, Laura Hurtado Martínez	



Síndrome disfórico premenstrual.....	176
Diana Catalina Jaramillo González, María Alejandra Mejía Carmona	
Abordaje de la paciente en la menopausia.....	188
María Patricia Hormaza Ángel, Eliana Carolina Saldarriaga Hernández	
Enfoque de la anticoncepción hormonal.....	213
Elizabeth Cataño Muñoz, Mónica Restrepo Moreno, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo	
Osteoporosis en la posmenopausia.....	228
Natalia Aristizábal Henao, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo	
Endometriosis.....	243
Mónica Restrepo Moreno	
Tiroides en la mujer.....	255
Daisy C. Buenaventura Collazos, Natalia Aristizábal Henao	
Enfoque de paciente con disforia de género.....	271
Claudia Yesenia Monsalve Arango, Manuela Jiménez Obando	
Estudio de la pareja infértil.....	282
Juliana Tamayo Muñoz	
“No siento ganas... ¿qué será doctor/a? Deseo sexual hipoactivo: aportes prácticos para su enfoque.....	293
Hernando Restrepo Payán, Laura Becerra Ruiz	
Anormalidades en el desarrollo de los conductos müllerianos.....	304
Carlos Arturo Buitrago Duque, Emmanuel Sánchez Díaz	



Prólogo

La endocrinología es una rama de la medicina que se centra en el estudio de los sistemas hormonales del ser humano, su funcionamiento, alteraciones y su relación con todos los otros sistemas del organismo.

Para el campo específico de la mujer, la endocrinología ginecológica es esa ciencia enfocada específicamente en el funcionamiento normal y anormal del sistema hormonal femenino y lo relacionado con el eje hipotálamo-hipófisis-ovario-endometrio, fundamental no solo en la producción de hormonas, sino también para la reproducción. Estudia, además, la relación que tiene dicho eje con todos los demás sistemas hormonales y no hormonales en el cuerpo femenino. Permite comprender el funcionamiento específico de las hormonas a lo largo de las diferentes etapas de la vida de la mujer, ya que cada una de estas se caracteriza por sus propias particularidades y difiere del funcionamiento de las otras a pesar de ser un mismo organismo.

Este libro, "Endocrinología Ginecológica: Claves para la Práctica en la Actualidad", es una representación del esfuerzo y trabajo en equipo de un grupo de especialistas apasionados por el tema, que han dedicado sus carreras a cuidar la salud y el bienestar de las mujeres a través de la endocrinología, ginecología y sexología; y mediante esa unión de conocimiento, buscan llevar al lector un libro académico que se pueda convertir en una herramienta a la mano en la consulta ginecológica.

El texto está estructurado en una serie de capítulos que abarcan tanto las condiciones normales como las anormales que afectan a las mujeres en las diferentes etapas de su vida. Parte desde el entendimiento y evaluación de ese eje hipotálamo-hipófisis-ovario-endometrio, que como se mencionó anteriormente, funciona de forma particular en la mujer. Se abordan temas desde la pubertad hasta la menopausia y más allá, cada fase está marcada por cambios hormonales significativos que pueden influir profundamente en la salud física y emocional de una mujer. Este libro ofrece una guía detallada para abordar estas condiciones, proporcionando soluciones prácticas y basadas en la evidencia para los desafíos clínicos que enfrentan los médicos en su práctica diaria.



Dirigido a médicos generales, ginecólogos, otros médicos especialistas, residentes y estudiantes de medicina, "Endocrinología Ginecológica: Claves para la Práctica en la Actualidad" es una herramienta esencial para quienes buscan profundizar en este campo y mejorar su práctica clínica. Los autores han unido fuerzas para crear una obra que no solo educa, sino que también inspira a sus lectores a aplicar sus conocimientos en beneficio de la salud femenina. Así mismo, como un medio para compartir con el lector no solo el conocimiento, sino el amor por la atención y cuidado de la salud de la mujer.

Uno de los aspectos centrales de este libro es la importancia del eje hormonal en la salud de la mujer. Los autores destacan cómo los desequilibrios hormonales pueden llevar a una variedad de condiciones, desde problemas reproductivos hasta trastornos metabólicos, y ofrecen estrategias prácticas para su manejo.

En un mundo donde la salud de la mujer a menudo no recibe la atención necesaria, "Endocrinología Ginecológica: Claves para la Práctica en la Actualidad" se erige como un faro de conocimiento y una herramienta indispensable para aquellos comprometidos con el bienestar de sus pacientes.

Esperamos que este libro no solo enriquezca su comprensión de la endocrinología ginecológica, sino que también los motive a seguir explorando y mejorando este campo vital de la medicina, y este mundo tan especial, complejo y particular que es la salud de la mujer.

Los autores.



Medición y valores hormonales en endocrinología ginecológica

Yulis Fernanda Lobo Salas

Estudiante de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Lina María Martínez Sánchez

Especialista en Hematología, Magíster en Educación de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

De forma común una hormona se define como aquella sustancia producida y liberada por un tejido especializado hacia el torrente sanguíneo, en el cual viaja hacia células distantes donde induce una respuesta; esta es la forma de funcionamiento de las hormonas que se describe de forma clásica, pero es importante tener en cuenta que no es la única forma de actuar de una hormona. Esta puede también participar en la comunicación celular en una forma paracrina, autocrina o intracrina¹.

Para que el sistema reproductivo funcione de manera adecuada no es solo necesario la participación el eje hipotálamo-hipófisis-ovario², sino también hormonas de otros sistemas cómo el eje tiroideo o, también, el de la suprarrenal puede influir y sus alteraciones pueden alterar el ciclo ovárico.

En la endocrinología ginecológica, medir los niveles en sangre de las diferentes hormonas es útil para evaluar el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Además, podemos medir las hormonas de otros ejes que pueden afectar también el ciclo ovárico de la mujer y nos ayuda para hacer el diagnóstico de las diferentes patologías. El objetivo de este capítulo es hacer una revisión acerca de las hormonas más utilizadas para evaluar el eje reproductivo y de los diferentes ejes hormonales, para aplicarlas en las clínica y hacer el diagnóstico correcto de las diferentes patologías y transtornos hormonales del ciclo reproductivo más comunes en la clínica³.



■ Hipotálamo

Se localiza en la base del cerebro, pesa aproximadamente 10 gramos y entre sus funciones se encuentra mantener la homeostasis del cuerpo regulando diferentes sistemas, incluyendo el endocrino⁴. Hace parte del sistema nervioso central (SNC), lugar donde inicia el proceso reproductivo con la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual promueve la secreción de gonadotropinas por la hipófisis².

En el hipotálamo también se secretan otros factores de control de los diferentes ejes hormonales: la hormona liberadora de la tirotrópina (TRH), la hormona liberadora de la corticotropina (CRH), la hormona liberadora y la hormona inhibitoria de la hormona del crecimiento (GHRH) y factores que favorecen o inhiben la secreción de la prolactina como la dopamina y el factor inhibidor de liberación de prolactina (PIF). Se ha propuesto en diferentes estudios que la secreción autónoma de dopamina en las neuronas hipotalámicas es el principal inhibidor de la secreción de prolactina (PRL), por lo que algunos medicamentos con efecto dopaminérgico podrían alterar esta interacción⁵.

Por lo general, en la práctica clínica estas hormonas liberadoras producidas en el hipotálamo no se miden, ya que su vida media es más bien corta.

La mayoría de las neuronas secretoras de GnRH se encuentran en el núcleo arcuato, esta se secreta de forma intermitente por pulsos, los cuales se dan por intervalos de horas; su vida media en la circulación oscila entre los 2 y los 4 minutos, por lo que no se mide en laboratorios de forma clínica^{2,6}.

■ Hipófisis

La hipófisis es una glándula en forma de saco que se encuentra en la base del cráneo, más específicamente en la silla turca y se divide en dos porciones: neurohipófisis o hipófisis posterior que es una continuación del hipotálamo y, la adenohipófisis o hipófisis anterior, en la cual se producen y liberan las gonadotropinas, la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la hormona liberadora de la corticotropina (ACTH), la hormona de crecimiento y la prolactina. Es importante resaltar que la vascularización proviene del sistema portal hipotalámico en el cual se secreta directamente las hormonas Liberadoras, incluyendo la GnRH^{2,4,5}.

Las gonadotropinas son la hormona foliculo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), las cuales se activan por estímulo de la GnRH, una vez liberadas en la circulación estas cumplen con su función en estimular los ovarios. La FSH se encarga de fomentar la esteroidogénesis en las células de la granulosa de folículos antrales y preovulatorios, así como de estimular el crecimiento y desarrollo de los folículos ováricos. Por otro lado, la LH se ocupa de promover la producción de andrógenos en las células de la teca que luego pasan a las células de la granulosa y, por medio de la enzima aromatasa, se convertirán en estrógenos, principalmente estradiol^{2,7,8}.

Para ambas, tanto la FSH y la LH, se pueden medir los niveles sanguíneos. Hay que tener en cuenta que sus niveles durante el ciclo reproductivo son muy variables, dependiendo del día del ciclo que se mida, como se aprecia en la Tabla 1. En general, tanto la FSH como la LH presentan valores que fluctúan entre los 5 a 20 mUI/ml durante los años fértiles. Por esta variabilidad que presentan estas hormonas en edad fértil, no es práctico estar midiendo en mujeres con ciclos menstruales regulares o con leves irregularidades. Su mayor utilidad radica en ayudar a diagnosticar el origen de la amenorreas, sobretodo midiendo la FSH. Valores de FSH mayores de 20 mUI/ml en etapa reproductiva nos indican que esa mujer puede estar iniciando una falla ovárica. Valores menores de 5 mUI/ml tanto de FSH como de LH en contexto de amenorrea junto con un estradiol bajo, puede estar indicando un hipogonadismo hipogonadotrópico y es una obligación determinar la causa, siendo las más comunes la hiperprolactinemia, los trastornos de la alimentación asociados a bajo peso y ejercicio extremo, el uso de anticonceptivos o trastornos hipofisarios. En estos cuadros, es frecuente encontrar FSH con valores normales bajos con LH hasta muy bajas, incluso menor de 1 mUI/ml. Valores normales de gonadotropinas, entre 5 a 20 mUI/ml, en cuadros de amenorreas o ciclos ováricos de más de 35 días pueden indicar que se trate una anovulación crónica y se debe complementar el diagnóstico con una buena historia clínica y otros exámenes que nos ayuden a aclarar el diagnóstico^{2,7,8}.

La prolactina, otra hormona hipofisaria es secretada y sintetizada por las células lactotropas de la hipófisis anterior; al igual que con las gonadotropinas su secreción es controlada por el hipotálamo con la distinción de que se encuentra en inhibición hipotalámica constante por la dopamina y el PIF^{5,6}. La PRL tiene un papel fundamental en la lactancia y la reproducción, se secreta por pulsos y sus concentraciones aumentan de forma continua durante el embarazo, secundario a la acción que realizan los estrógenos secretados por la placenta



con el objetivo de inducir hiperplasia fisiológica de los conductos lactotropos en preparación para la lactancia⁴.

Sus niveles son constantes entre 5 a 25 ng/ml y no fluctúan con el ciclo menstrual, pero en condiciones de liberación patológica de la PRL, por diferentes causas, la más típica, por un adenoma hipofisario en mujeres no embarazadas, puede influenciar en el funcionamiento del hipotálamo, la hipófisis y los ovarios, ya que puede afectar la liberación de las gonadotropinas^{4,6}. Aunque lo más frecuente es una hiperprolactinemia, puede haber déficit de PRL en pacientes con masas en la silla turca o con macroadenomas por destrucción del tejido hipofisario (también se ha descrito en síndrome de Sheehan en pacientes con hemorragia postparto), el cual se manifiesta con fallas en la lactancia y amenorrea postparto. La utilidad clínica entonces va más allá del estudio de la hiperprolactinemia, es fundamental cuando se está abordando una paciente con amenorrea, subfertilidad y en los hipogonadismos⁴.

De igual manera, se tienen otras hormonas hipofisarias que son útiles en el enfoque de la paciente con patologías ginecológicas, la hormona estimulante de la tiroides (TSH) promueve la producción de hormonas tiroideas y, por sus efectos biológicos, juega un papel en el estudio de las hemorragias uterinas y las amenorreas^{2,4,6}. La hormona adrenocorticotropa (ACTH) a través de su efecto sobre las glándulas suprarrenales controla la producción de cortisol y aunque no es muy frecuente su medición, cobra utilidad en el contexto del estudio de trastornos suprarrenales y síndrome de Cushing^{2,4,5}. La hormona de crecimiento (GH) se encarga en el periodo de la infancia de estimular el crecimiento y en la adultez favorece la síntesis proteica, su utilidad clínica fundamentalmente está dada durante el crecimiento en la infancia y la pubertad.

Cuando se hace el diagnóstico de un hipogonadismo hipogonadotrópico por alguna alteración en el hipotálamo-hipofisario deberían evaluarse todos los ejes hipofisarios, midiendo la hormona hipofisaria y, al mismo tiempo, la hormona que estimula, es decir, TSH-T4libre, ACTH-cortisol y FSH-estradiol.

Para ampliar respecto a los puntos de corte de las mediciones hormonales mencionadas se sugiere ver la Tabla 1. Se debe tener en cuenta que los cortes pueden variar en ocasiones de acuerdo con el laboratorio.

Tabla 1. Hormonas hipofisarias y su aplicación clínica.

Hormona	Valores de referencia
FSH	Fase folicular: 3,5 - 12,5 mUI/mL Fase ovulatoria: 4,7 - 21,5 mUI/mL Fase lútea: 1,7 - 7,7 mUI/mL Postmenopausia: 25,8 - 134,8 mUI/mL
LH	Fase folicular: 2,4 - 12,6 mUI/mL Fase ovulatoria: 14,0 - 95,6 mUI/mL Fase lútea: 1,0 - 11,4 mUI/mL Postmenopausia: 7,7 - 58,5 mUI/mL
PRL	No embarazadas: 5 - 25 ng/mL
TSH	0,1 - 4,5 uU/L En medicina reproductiva y consulta preconcepcional se busca tener valores inferiores a 2,5 mU/L
ACTH	10 a 80 pg/mL

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias^{2,6,8-13}.

■ Glándulas suprarrenales

Las glándulas suprarrenales son dos órganos de forma triangular que se encargan de producir tanto hormonas esteroideas como hormonas que se derivan de los aminoácidos, se localizan en el polo renal superior y pesan entre 4 y 5 gramos aproximadamente. La principal función de la suprarrenal es la producción de cortisol (glucocorticoides) y la aldosterona (mineralcorticoides) y en menor cantidad la producción los andrógenos. Su relación con la endocrinología ginecológica, es que las patologías de la suprarrenal, como el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal y los tumores productores de andrógenos, pueden alterar el ciclo hipotálamo-hipófisis-ovárico, provocando alteraciones en el ciclo menstrual y hasta amenorreas. Las glándulas suprarrenales son las encargadas de producir el 25% de la testosterona presente a nivel sanguíneo y el 50% de la androstenediona. Además, secretan el 90% de dehidroepiandrosterona (DHEA) y el 100% de la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), andrógenos que se consideran débiles, pero que en presencia de alteraciones de la suprarrenal pueden aumentar significativamente su producción, como sucede en las hiperplasias suprarrenales con déficit de la 21 hidroxilasa o en casos de tumores o carcinomas. La DHEA-S es un andrógeno exclusivo de dicha glándula, por lo



que se considera como un marcador de esta, y la presencia de altos niveles en sangre prácticamente dirige el diagnóstico a que la causa de la hiperproducción de andrógenos es de origen suprarrenal.

Otra hormona relacionada con la suprarrenal es la 17 OH progesterona, compuesto que se aumenta significativamente en los casos de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de la 21 hidroxilasa y que prácticamente confirma el diagnóstico. Siempre se debe medir como uno de los diagnósticos diferenciales de las anovulaciones producidas por síndrome de ovario poliquístico.

En la tabla 2 está el resumen de las medidas de estos andrógenos en la mujer en edad reproductiva. Puede variar según el kit que use el laboratorio y las medidas que utilicen.

Tabla 2. Andrógenos suprarrenales en ginecología.

Hormona	Valores de referencia	Utilidad clínica
Androstenediona	60 – 300 ng/dl	En la práctica clínica se utiliza la 17 OH progesterona para diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita y la DHEAS como marcador de producción de andrógenos de origen suprarrenal. La androstenediona y la DHEA no se miden de rutina, ya que con la testosterona total y las anteriores mencionadas se hace el diagnóstico de las diferentes trastornos hormonales.
DHEA	Adultas: 1,65 - 13,50 ng/mL	
DHEA-S	80 – 350 ug/dl	
17-hidroxiprogesterona	1 a 3 ng/ml	

Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Ovarios

Los ovarios tienen dos funciones esenciales: la primera es que a partir de un folículo primordial es capaz de ir creciendo, convirtiéndose en folículo primario, luego preantral y antral, hasta crecer lo suficiente para llegar a hacer un folículo preovulatorio capaz de producir un óvulo que puede ser fecundado si es el caso. Este proceso va a estar

estimulado y controlado por las gonadotropinas, FSH y LH y autoregulado por las mismas hormonas producidas en el folículo principalmente estradiol¹.

La otra función de los ovarios, igual de importante, es la síntesis de hormonas esteroideas, esto es, estrógenos: estradiol y estrona; andrógenos: principalmente testosterona, androstenediona, DHEA y progesterona si hay ovulación y se forma el cuerpo lúteo¹.

El principal estrógeno que produce el ovario es el estradiol, que es el más potente. La estrona es el segundo estrógeno que se produce no solo en el ovario, sino también en el tejido periférico, hígado y grasa a partir de los androstenediona y del mismo estradiol. Las células de la granulosa, principalmente del folículo dominante preovulatorio, son las que más estradiol producen a partir de los andrógenos que vienen de las células de la teca y por la presencia de la enzima aromatasa. Los niveles de estradiol en sangre son muy variables de acuerdo con el día del ciclo, pero puede oscilar desde 40 pg/ml en los primeros días de la menstruación hasta 300 a 400 pg/ml en el momento del pico ovulatorio que se tiene antes del pico de la LH para la ovulación. Por eso medir estradiol en la mayoría de los trastornos menstruales no se justifica por la variabilidad en sus niveles. Solo en el estudio de una amenorrea y junto a la medición de FSH podría ayudar a aclarar el diagnóstico, si se trata de un hipogonadismo hipogonadotrópico o un hipogonadismo hipergonadotrópico. La medición de los niveles de la estrona no se justifica en la práctica clínica. El estradiol juega un papel importante en el crecimiento folicular, favorece el crecimiento endometrial durante la primera mitad del ciclo menstrual, se encarga de intervenir en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios e induce cambios secretores en el endometrio en la segunda mitad del ciclo¹.

El ovario produce el 25% de la testosterona sanguínea, el otro 25% de la suprarrenal y el 50% proviene de la androstenediona que se convierte en testosterona en los órganos periféricos como son grasa, hígado y músculo. La testosterona total es el principal andrógeno sanguíneo de la mujer y suele medirse sus niveles sanguíneos para realizar los diagnósticos diferenciales de los trastornos que producen hiperandrogenismo en la mujer como son el SOP, hiperplasia suprarrenal, Cushing y tumores productores de andrógenos, ya sea del ovario o de la suprarrenal¹.

Los valores sanguíneos de testosterona en la mujer en su edad reproductiva varían entre 20 a 80 ng/dl. La presencia de niveles de testosterona en sangre



mayor a 200 ng/dl es prácticamente patognomónico de tumor de ovario o de la suprarrenal y se asocia a signos de virilización en la mujer¹.

Aunque la testosterona es el andrógeno principal circulante, no es el más activo. La dehidrotestosterona es el andrógeno más activo, pero debido a su vida media corta y que se encuentra principalmente en el órgano blanco y no en la circulación, no se justifica medirlo. En cuanto a la DHEA el ovario produce muy poco, 10%, es un andrógeno leve y no se justifica estar cuantificando sus valores séricos. Se puede medir testosterona libre, aunque esta es muy variable en sus resultados, su medición no está estandarizada, debido a la dificultad en la técnica de laboratorio requerida; por lo cual se realiza medición de la testosterona total, y se usan cálculos como el índice de andrógenos libres. Otras hormonas secretadas por el ovario, pero en menor cantidad son la pregnenolona, la estrona, la DHEA y la 17-hidroxiprogesterona^{2,6}.

La secreción de progesterona se da en mayor proporción en el ovario, seguido por las suprarrenales esta tiene un papel importante, principalmente en la segunda mitad del ciclo cuando es secretada por el cuerpo lúteo¹. Es útil su medición cuando se desea hacer una confirmación de la ovulación, el estándar es la medición de progesterona en el día 21 del ciclo que debe estar por encima de 6 ng/mL, en ocasiones, para términos de fertilidad se aceptan valores tan bajos como 3 ng/mL. No se justifica medir en cualquier día del ciclo, porque en la fase folicular va a estar ausente y en la fase secretora lo ideal sería medirla en el día 21 del ciclo para evaluar si hubo o no ovulación^{2,6}.

Si hay fecundación se secreta β -HCG por el corion de forma inicial, seguido de la placenta con el objetivo de preservar al cuerpo lúteo para mantener la liberación de progesterona^{2,5}.

Adicional a las hormonas mencionadas con anterioridad, las células de la granulosa de los folículos antrales pequeños también producen la hormona antimulleriana (AMH), la cual disminuye la sensibilidad de los folículos a la acción de la FSH; esta se emplea principalmente en la medición de la reserva ovárica, no obstante, también podría ser un examen alternativo en el síndrome de ovario poliquístico y en la insuficiencia ovárica prematura¹⁴⁻¹⁶.

El estudio de estas hormonas es fundamental en la práctica médica relacionada con la ginecología, puesto que son de utilidad para el diagnóstico e incluso seguimiento de diversas patologías (ver Tabla 3).

Tabla 3. Hormonas ováricas en ginecología.

Hormona	Valores de referencia
Estradiol	20 a 400 pg/ml
Progesterona	Fase folicular: < 3 ng/mL Fase secretora: 15 a 30 ng/mL
Testosterona total	20 a 80 ng/dl
Testosterona libre	1 a 2 pg/dl
AMH	13-45 años: 1 a 10 ng/mL > 45-50 años: < 1 ng/ml
β-HCG	Negativo: 0 - 5,3 mUI/mL En la mayoría de los laboratorios presentan un rango de acuerdo con las semanas de edad gestacional, se sugiere correlación con la clínica conforme al escenario en el que solicite la medición.

Fuente: Elaboración propia con base en las referencias^{2,4,6,8,9,14-17}.

Conclusiones

Las hormonas juegan un papel importante en el funcionamiento adecuado del cuerpo y la interacción entre estas en las mujeres debe ser estrecha y coordinada dentro del eje hipotálamo-hipófisis-ovario; además de esto, son muy importantes en la valoración endocrinológica de las pacientes en el ámbito de ginecología, por lo cual es relevante conocer su función y su utilidad clínica y aprender a interpretar los resultados frente al contexto de alguna alteración en su ciclo menstrual.

Referencias bibliográficas

1. Taylor H, Pal L, Seli E. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
2. Gershenson D, Lentz G, Valea F, Lobo R. Comprehensive Gynecology. 8a ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.



3. Arzac JP, Rodríguez VL, Benitez SL. Concepto e integración del laboratorio ginecológico especializado; su utilidad y progresos recientes en este campo. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79(04):239-56.
4. Strauss J, Barbieri R, Gargiulo A. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology.* 8a ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
5. Hacker N, Gambone J, Hobel C. *Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology.* 6a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
6. González E. *González-Merki. Ginecología.* 10a ed. Barcelona: Elsevier España; 2020.
7. Wide L, Eriksson K, Sluss PM, Hall JE. Determination of Half-lives of Circulating FSH and LH Glycoforms in Women During GnRH Receptor Blockade. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):e4058-62. doi: 10.1210/clinem/dgac434.
8. Bosch E, Alviggi C, Lispi M, Conforti A, Hanyaloglu AC, Chuderland D, et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1469-80. doi: 10.1093/humrep/deab065.
9. Prieto J, Yuste J. *Balcells. La clínica y el laboratorio.* 23a ed. España: Elsevier; 2019.
10. Chen MJ, Yi YC, Guu HF, Chen YF, Kung HF, Chang JC, et al. A retrospective, matched case-control study of recombinant LH versus hMG supplementation on FSH during controlled ovarian hyperstimulation in the GnRH-antagonist protocol. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi: 10.3389/fendo.2022.931756.
11. Diagnostics A. *Micropartículas FSH CLIA.* [Internet]. Bruselas: OBELIS; 2018. [citado 09 agosto 2024]. Disponible en: <https://reactlab.com.ec/wp-content/uploads/2022/11/Inserto-Autobio-FSH.pdf>
12. Monobind Inc. *Sistema de Prueba Hormona Luteinizante.* [Internet]. Lake Forest: MONOBIND INC; 2024. [citado 09 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://reactlab.com.ec/wp-content/uploads/2024/01/LH-ELISA.pdf>
13. Gómez-Hernández AE, García-MacGregor EJ, Ggarcia-Montiel GA. Evaluación de los valores séricos de prolactina en lupus eritematoso sistémico. *Invest Clin.* 2016;57(3):237-45. doi: S0535-51332016000300002.
14. Qiu X, Gao Y, Guo T. Decomposition of Clinical Significance of FSH, LH, E2, AMH, and AFC Standards in Females at Lofty Elevation Based on HIF1 α . *Contrast Media Mol Imaging.* 2022. doi: 10.1155/2022/6112659.
15. Racoubian E, Aimagambetova G, Finan RR, Almawi WY. Age-dependent changes in anti-Müllerian hormone levels in Lebanese females: correlation with basal FSH and LH levels and LH/FSH ratio: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):134. doi: 10.1186/s12905-020-00998-4.
16. Islam RM, Bell RJ, Skiba MA, Davis SR. Testosterone and androstenedione are positively associated with anti-Müllerian hormone in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(5):752-9. doi: 10.1111/cen.14592.

17. Hawley JM, Adaway JE, Owen LJ, Keevil BG. Development of a total serum testosterone, androstenedione, 17-hydroxyprogesterone, 11 β -hydroxyandrostenedione and 11-ketotestosterone LC-MS/MS assay and its application to evaluate pre-analytical sample stability. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(5):741-52. doi: 10.1515/cclm-2019-0959.



Eje hipotálamo-hipófisis-ovario, ciclo ovárico y ciclo menstrual

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo

Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana.
Unidad Maternoinfantil Clínica Universitaria Bolivariana.
Unidad de Ginecología del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Introducción

El eje hipotálamo-hipófisis-ovario se compone de una compleja interrelación fisiológica de diferentes estructuras anatómicas. El hipotálamo es una región localizada hacia la base del cerebro, este no posee estructuras nerviosas que lo conecten de forma directa con la glándula hipófisis, por lo que requiere de otro mecanismo, que es conocido como la circulación hipotálamo-hipofisiario-portal. Esta consiste en una densa red de capilares que drenan desde la eminencia media del área del hipotálamo y descienden a lo largo de la glándula pituitaria, llevando así todas las señalizaciones neuro-hormonales requeridas para el adecuado funcionamiento del eje^{1,2}.

A nivel del hipotálamo, para efectos de entender el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, es necesario tener en consideración los núcleos arcuato y preóptico, esto debido a que las células productoras de GnRH se localizan a nivel del núcleo arcuato y, adicionalmente, tienen proyecciones axonales que se dirigen por la eminencia media hasta llegar al núcleo preóptico¹.

Hay una interrelación entre diferentes sustancias que se encargan de realizar un feedback en el eje, las cuales son estimulantes e inhibitorias. Se conocen entonces tres tipos de feedback¹:

- **Largo:** el efecto de las hormonas circulantes de las glándulas blanco.
- **Corto:** el efecto negativo de las hormonas hipofisarias sobre su propia secreción.
- **Ultracorto:** inhibición de la hormona liberadora por su propia síntesis.

La GnRH tiene una vida media que oscila entre los 2 a 4 minutos, a causa de esto se requiere de una liberación constante de dicha hormona, esta se debe dar de una forma pulsátil y las variaciones en la frecuencia y amplitud serán el factor que definirá si la estimulación por parte de la GnRH llevará más hacia la síntesis de LH o de FSH. Se describe que cuando son pulsos rápidos de alta frecuencia se estimula la hipófisis para la producción de LH, caso contrario para la producción de FSH. Ambas hormonas, se dirigen hacia la glándula efectora que es el ovario, si bien ambas actúan tanto en las células de la teca como en las células de la granulosa, cada una de estas tiene cierta predilección por un tipo de células y esto es lo que permite que se dé el ciclo de manera adecuada y se logre la esteroidogénesis¹.

Con base en lo anterior, se sabe que el cambio en la pulsatilidad de la liberación dependerá también de la fase del ciclo en la que se esté, durante la fase folicular hay una alta frecuencia y baja amplitud en comparación con la fase lútea, la baja frecuencia de los pulsos en la fase lútea tardía favorece la síntesis de FSH que permite el pico de esta, esencial para el siguiente ciclo; de modo contrario el incremento en la frecuencia hacia la mitad del ciclo, favorece el pico de LH necesario para la ovulación y el inicio de la fase lútea¹ (Ver figura 1).

El proceso entonces, como se mencionó anteriormente, comienza con la secreción pulsátil de GnRH, que a través de un mecanismo que incluye la proteína G, dependiente de calcio y que emplea inositol trifosfato 1,4,5 (IP₃ por su sigla en inglés) y 1,2-diacilglicerol (1,2-DG por su sigla en inglés) como segundos mensajeros para estimular el AMP cíclico (AMPc). Todo este proceso busca la liberación de iones de calcio de sus reservas intracelulares y la apertura de canales transmembrana para permitir el ingreso de calcio extracelular. Es por esto que la calmodulina, protein quinasa y AMPc son medidores a la baja¹.

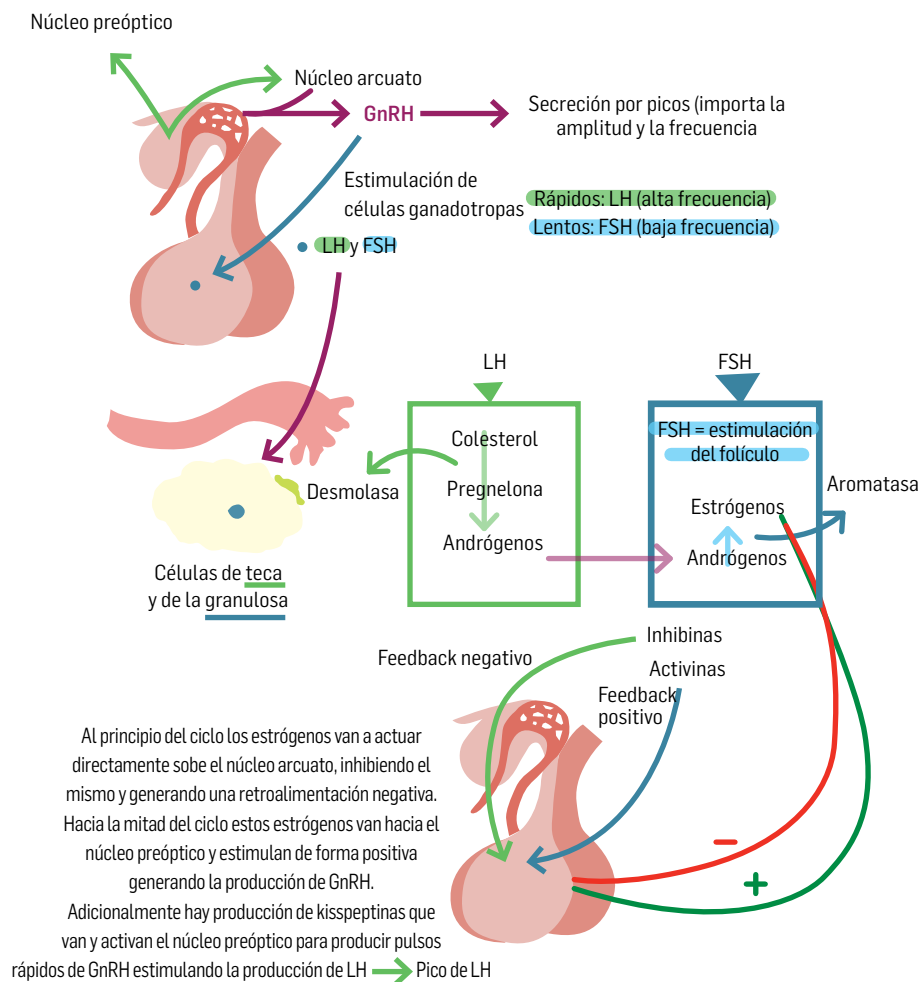
Cabe resaltar que existen mecanismos autocrinos y paracrinos que se combinan para modular la secreción hipofisaria hormonal más allá de los mecanismos de *feedback* antes mencionados y que, de igual manera, serán profundizados más adelante. Aquí se tienen dos péptidos de la familia del factor de crecimiento transformante beta (β), la activina e inhibina¹.

- **Inhibina:** secretada por las células de la granulosa, se encarga de inhibir selectivamente la FSH, pero no la LH, de hecho, puede estimular la secreción de LH. Su mecanismo se da a través de competir con la FSH.



- **Activina:** de igual manera, se deriva de las células de la granulosa, se encarga de estimular la secreción de FSH e inhibir la respuesta de la prolactina. Su mecanismo se da a través de la estimulación de formación de receptores de GnRH.

● **Figura 1.** Eje hipotálamo-hipófisis-ovario.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

Asociado al mecanismo de estos dos péptidos, se encuentra también la folistatina, otro péptido secretado por las células hipofisarias y que se conoce por su actividad supresora sobre la producción de FSH a través de la unión a la activina y, por tanto, reduciendo su actividad¹.

Si retomamos nuevamente el proceso de secreción de GnRH, como se mencionó anteriormente en la fase lútea tardía, la baja frecuencia favorece la secreción de FSH y la alta frecuencia en la fase folicular tardía la de LH. Durante este proceso también se tienen otros factores que permiten el adecuado funcionamiento del eje, los niveles altos de estrógenos inducen el pico de LH, mientras que los niveles bajos de progesterona van a nivel hipofisario y promueven la respuesta de la LH a la GnRH, contribuyendo así a la liberación de FSH. Contrariamente, los altos niveles de progesterona inhiben la liberación hipofisaria de gonadotropinas a través de la inhibición de los pulsos hipotalámicos de GnRH, la alteración en este proceso puede derivar en algunas patologías (Ver figura 2)¹.

● **Figura 2.** Alteración de la LH en el síndrome de ovario poliquístico.



Los niveles altos persistentes de estrógenos llevan a una secreción sostenida elevada de LH, eliminando el pico ovulatorio. Este escenario es el que se presenta en algunas pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Una vez entendido como funcionan las hormonas dentro de la fisiología del eje, para entender el ciclo es importante resaltar que se habla tanto de ciclo ovárico como de ciclo menstrual, el primero se compone de todos los eventos foliculares que llevan el folículo primordial hasta la ovulación, mientras que el segundo son todos los eventos endometriales que van desde la fase proliferativa hasta la secretoria. De igual manera, hay que reconocer que el ciclo ovárico se divide en tres fases que son: folicular, ovulatoria y lútea; la primera y última coinciden con la proliferativa y secretoria respectivamente, del ciclo³.



■ Fase folicular

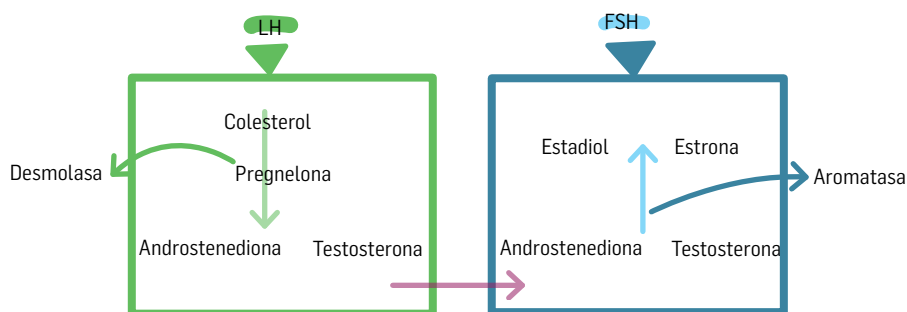
Dentro de esta fase se da una secuencia de eventos que buscan la selección de un único folículo, es decir, el folículo dominante, dentro de un pool o cohorte de folículos inmaduros, con el fin de tener este preparado para el momento de la ovulación⁴. Esta cohorte entonces, de forma semisincrónica, comienza un crecimiento desde aproximadamente dos o tres ciclos previos al ciclo en el que uno será seleccionado y se ovulará².

Para este proceso es fundamental una acción secuencial de hormonas y péptidos auto y paracrinos sobre el folículo, que permiten una transición de este desde el folículo preantral hasta preovulatorio².

Los folículos empiezan su proceso de atresia desde las 16-20 semanas de gestación en la vida fetal, cuando se tiene una reserva máxima que oscila entre los 6 a 7 millones de folículos, desde este momento comienzan a perderse; al nacimiento se estima que solo queda un aproximado de 2 millones de folículos, 300 mil cercanos a la pubertad y solo se ovularán cerca de 400 – 500 folículos durante toda la vida. Como ya se mencionó, la preparación del folículo que se va ovular empieza un par de meses antes, y es el estímulo de la FSH el que logra rescatarlo de la atresia, proceso que se conoce como reclutamiento folicular y sucede precisamente en los primeros tres días del ciclo ovárico. El proceso de crecimiento continua y se acelera, llevando al folículo primordial a convertirse en uno preantral, alargado, rodeado por la membrana de la zona pelúcida, así mismo, las células de la granulosa se ubican en una capa múltiple y las de la teca se localizan alrededor del estroma⁴.

Este folículo preantral contiene células de la granulosa con la habilidad de sintetizar en mayor medida estrógenos y en menor medida andrógenos y progestinas. De igual manera, se cuenta con un sistema de aromatasas que convierte andrógenos en estrógenos, que está mediado por la acción de la FSH. Este folículo va creciendo y va desarrollando cada vez más el sistema de las dos células, como se puede ver en la Figura 3; este sistema es fundamental para la esteroidogénesis, proceso por el cual a partir del colesterol se producen las hormonas esteroideas sexuales. Bajo la influencia de los estrógenos y de la FSH se incrementa la producción de líquido folicular que se acumula en los espacios intercelulares, llevando este a la etapa de folículo antral, en este punto todas esas células de la granulosa que rodean el ovocito pasan a llamarse cúmulo ooforo⁴.

● Figura 3. Sistema de las dos células.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

La actividad de la aromatasa a nivel de las células de la granulosa es muchísimo mayor que en la teca, los folículos preantrales y antrales contienen fundamentalmente a nivel de las células de la teca y de la granulosa receptores de LH y FSH respectivamente. Los receptores de LH a nivel de la teca son estimulados para producir andrógenos que van hacia las células de la granulosa y se convierten en estrógenos a través de la aromatización mediada por el estímulo de FSH en estas células⁴.

Finalmente se da el proceso de selección del folículo dominante, que es la conversión a un folículo estrógeno-dominante, lo cual se logra por dos acciones fundamentalmente guiadas por el efecto de los estrógenos que son la interacción local estrógenos-FSH en el folículo, y el efecto de los estrógenos en la secreción hipofisiaria de FSH. Aquí es donde se da un efecto particular que tienen los estrógenos, ya que ejercen un efecto positivo sobre la acción de la FSH en el folículo en maduración, haciendo que crezca y se vaya a convertir en folículo preovulatorio y, a su vez, esa producción mayor de estrógenos tiene un efecto negativo a nivel hipotálamo-hipofisiario que genera una reducción de las gonadotropinas de soporte en los otros folículos menos desarrollados. Esto último se logra, ya que la reducción de la FSH lleva a una menor actividad de la aromatasa, limitando así la producción en los folículos menos maduros y llevándolos inevitablemente a la atresia folicular y logrando entonces que solo un folículo crezca para luego ovularse⁴.



En este momento la hormona antimulleriana (AMH por sus siglas en inglés) tiene un papel relevante, si bien su función principal es causar la regresión de los ductos mullerianos durante el proceso embrionario, durante el ciclo folicular tiene actividad paracrina e inhibe el crecimiento folicular estimulado por FSH, suprimiendo así el crecimiento de los folículos más pequeños y permitiendo al folículo dominante seleccionarse. Este efecto mencionado hace que los niveles séricos de AMH sean un reflejo del número de folículos crecientes y, por tanto, de la reserva folicular⁴.

Ya hacia el final del ciclo folicular, las células de la granulosa aumentan de tamaño y adquieren inclusiones lipídicas, la teca se convierte vacuolada y muy vascularizada, dando al folículo, ahora preovulatorio, una apariencia hiperémica. Casi al final del proceso de meiosis y la madurez, se da un incremento en el folículo en la producción de estrógenos. Se busca entonces un pico de estrógenos que se alcanza entre 24-36 horas previo a la ovulación y que junto con el pico de LH que se da posterior al previamente mencionado, llevan a la ruptura del folículo y finalmente a la ovulación. En conclusión, se requiere de un nivel de estrógenos >200pg/ml por más de 50 horas y con un folículo idealmente de alrededor de 18mm para que se dé el pico de LH y la ovulación⁴.

■ Fase lútea

Dentro de los cambios que sufre el folículo antes de la ruptura está el incremento en el tamaño de las células de la granulosa y vacuolización, generando acumulación de pigmento (luteína), lo que conlleva a la formación del cuerpo lúteo. La función principal del cuerpo lúteo es la producción de progesterona para poder sostener el embarazo hasta que la placenta se forme y se encargue de la esteroidogénesis necesaria. La fase lútea inicial se caracteriza por una mayor angiogénesis, proceso que es mediado por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y por un crecimiento de nuevos vasos controlado por la angiopoyetina 1. La regresión del cuerpo lúteo se da por una disminución de los VEGF y de la angiopoyetina 1. Alrededor del día 8 a 9 post-ovulatorio se da un pico máximo de niveles de progesterona principalmente, estradiol e inhibina A, que actúan de manera central para suprimir la FSH y LH. La iniciación de un nuevo crecimiento folicular durante la fase lútea se inhibe gracias a los bajos niveles de gonadotropinas por el *feedback* negativo. Del día 9 al 11 post-ovulatorio, empieza la regresión del cuerpo lúteo que implica la acción luteolítica de su propia producción de estrógenos,

mediada por una alteración de las concentraciones locales de prostaglandinas y factores de crecimiento. Cuando se da un embarazo, la gonadotropina coriónica humana (hCG por su sigla en inglés) rescata dicho cuerpo lúteo y mantiene la función hasta que se logra la esteroidogénesis placentaria⁴.

■ El ciclo menstrual normal

Las variaciones en el flujo menstrual y la duración de los ciclos son comunes en los extremos de la vida reproductiva, es decir, en la adolescencia y la perimenopausia. Ya en la edad reproductiva en general las características del ciclo menstrual no varían de forma apreciable, conformado por una fase proliferativa y una fase secretora a nivel endometrial. Con el fin de unificar los términos en la práctica clínica, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia estableció los parámetros de normalidad para un ciclo menstrual como se muestran en la Tabla 1. Es importante considerar que estos valores son para las mujeres en etapa reproductiva, en el primer año posterior a la menarca se considera anormal cualquier ciclo mayor a 90 días; y entre 1 a 3 años post menarca se considera normal entre 21-45 días⁴⁻⁶.

■ **Tabla 1.** Duración normal del periodo menstrual en la etapa reproductiva.

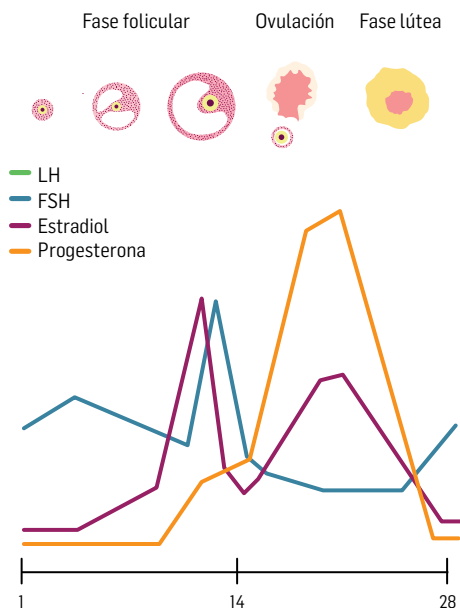
Frecuencia	Duración	Variación	Volumen
24-38 días	4,5-8 días	± 2-20 días	5-80 ml

Fuente: Elaboración propia de los autores.

A continuación, se presenta un esquema que resume de forma gráfica la interrelación de los niveles de gonadotropinas, esteroides sexuales y los eventos foliculares en el ciclo.



● Figura 4. Ciclo reproductivo.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Conclusión

El ciclo de la mujer es una interrelación e integración fisiológica de diferentes estructuras anatómicas y de mecanismos que permiten el desarrollo normal del ciclo ovárico y menstrual en la mujer. El entendimiento del funcionamiento de este es fundamental para comprender el sustento fisiopatológico de las diferentes patologías que pueden afectar a la mujer a lo largo de su vida.

■ Referencias bibliográficas

1. Taylor HS, Pal L, Seli E. Neuroendocrinology. En: Fisher A. Speroff's Clinical gynecologic endocrinology and fertility. 9th Ed. 2020.
2. Taylor HS, Pal L, Seli E. The Ovary, embryology and development. In: Fisher A, editor. Speroff's Clinical gynecologic endocrinology and fertility. New Haven: editorial Wolters Kluwer; 9th Ed. 2020. p. 159 – 91.

3. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JI. Capítulo 16 - Endocrinología de la reproducción. In: Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JI. *Williams Ginecología*. 4ed.
4. Taylor HS, Pal L, Seli E. The regulation of menstrual cycle. In: Fisher A, editor. *Speroff's Clinical gynecologic endocrinology and fertility*. New Haven: editorial Wolters Kluwer; 9th Ed. 2020. p. 159 – 91.
5. Fraser IS, Hilary C, Broder M, Munro M. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding. *Semin Reprod Med*. 2011;29:383–390.
6. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(2):G43-G64.



Enfoque de los trastornos puberales en las niñas

Álvaro Ignacio Arango Villa

Médico, Especialista en pediatría y Subespecialista en endocrinología pediátrica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Manuela Jiménez Obando

Médico, Especialista en pediatría y Subespecialista en endocrinología pediátrica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

La pubertad se define como el proceso de maduración en el que se adquieren las características sexuales secundarias y la capacidad reproductiva. En esta etapa se produce una rápida maduración ósea (aceleración del crecimiento), sin embargo, cuando esta aparece antes de lo esperado es llamada *pubertad precoz*, definida específicamente en las niñas cuando los cambios inician antes de los 8 años, lo que equivale a 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la edad media de inicio de la pubertad normal¹. Por el contrario, el *retraso puberal* es la ausencia de signos de desarrollo puberal más allá del rango normal de edad para la población a la que pertenece una niña, más exactamente a una edad 2 a 2,5 desviaciones estándar por encima de la edad media de aparición en la población de referencia².

En el presente capítulo se realizará un abordaje del enfoque clínico propuesto para los trastornos puberales en las niñas.

Pubertad precoz

Como ya se mencionó anteriormente, cuando en la pubertad se da una maduración ósea antes de lo esperado se denomina *pubertad precoz*, definida específicamente en las niñas cuando los cambios inician antes de los 8 años, lo que equivale a 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la edad media de inicio de la pubertad

normal¹. Cabe mencionar que el concepto relacionado de “pubertad temprana” se usa para clasificar el extremo de la normalidad cuando los cambios aparecen después de los 8 años, pero antes de los 10, teniendo en su mayoría un origen familiar y no siempre con requerimiento de tratamiento específico².

Estudios epidemiológicos calculan que la pubertad precoz afecta 1 hombre por cada 10 mujeres, estimándose una incidencia de 1/5.000 a 10.000 mujeres. En un 90% de los casos en las niñas es idiopática, a diferencia de los casos en niños en los que hasta en un 70% son secundarios a causas patológicas³.

Fisiológicamente el eje hipotálamo-hipófisis-ovario se comporta de la siguiente manera según la etapa de la vida⁴:

1. Nacimiento y primera semana vida: FSH (hormona folículo estimulante) y LH (hormona luteinizante) elevadas, que van haciendo un descenso progresivo.
2. Instauración de la minipubertad de la infancia, secundaria a la nueva activación del eje entre el primer y tercer mes de vida:
 - Con una LH que desciende nuevamente entre los 6 y 9 meses, pero con una FSH que persiste elevada hasta casi los 1,5 a 2 años de edad en niñas.
3. Posteriormente se ingresa en un período de latencia en la infancia debido a factores inhibidores como el GABA (ácido gamma aminobutírico) y el neuropéptido Y.
4. Se inicia la pubertad secundaria a la secreción pulsátil de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina), (activación del eje), lo que se traduce en la elevación subsecuente de FSH, LH, esteroides gonadales (estrógenos y andrógenos) y andrógenos suprarrenales. No obstante, resaltamos que quien indica inicio puberal es la actividad de la LH.

Cuando hay exposición bien sea a estrógenos o andrógenos aparecen los cambios físicos.

- **Cambios estrogénicos:** crecimiento mamario con endurecimiento y dolor, cambios en el moco vaginal, distribución de la grasa corporal y cambios en el comportamiento.
- **Cambios androgénicos:** dados por el estímulo de la unidad pilosebácea: sudor apocrino, aumento de la grasa en piel, acné, vello axilar y vello púbico.



Estos cambios físicos se clasifican según la tabla de desarrollo de Tanner para los cambios mamarios y en vello púbico, ver Tabla 1.

Tabla 1. Tanner en niñas.

Estadio	Características	Representación gráfica
1	Pecho infantil sin tejido mamario palpable, ausencia de vello púbico.	
2	Aparición de botón mamario y de vello púbico no rizado en labios mayores.	
3	Crecimiento de la mama sin separación del contorno areolar de la mama. Vello púbico rizado y grueso sobre el pubis.	
4	La areola y el pezón se proyectan por encima de la mama ("doble contorno"). Vello púbico rizado, grueso y denso que llena todo el triángulo púbico sin extenderse a los muslos ni el abdomen.	
5	Pecho adulto en el que la areola coincide con el contorno del seno y sobresale solo el pezón. Vello púbico rizado, grueso y denso que se extiende a los muslos en su cara interna y/o parte inferior del abdomen.	

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia⁵.



Se sugiere al lector escanear el código QR para encontrar el artículo original con la descripción de la escala de Tanner.

Todo lo anterior suena sencillo, pero para que ocurran todos estos cambios se requiere del funcionamiento adecuado de otros elementos que tienen un papel fundamental en la actividad del eje a nivel hipotalámico, dentro de los que se describen el complejo kisspeptina, neuroquinina D, GABA, Neuropeptido Y y dinorfina que actúan sobre la GnRH, y son regulados por múltiples genes y por la acción de otras hormonas como la leptina (producida en el tejido adiposo) y la ghrelina, sustentando de esta forma algunas teorías fisiopatológicas propuestas para la pubertad precoz relacionados al ambiente prenatal y al ambiente posnatal al que se exponen las niñas, como es el caso de condiciones que se sabe están estrechamente relacionadas con este desarrollo prematuro: obesidad, hiperinsulinismo, estrés psicosocial, glutamato y algunos disruptores endocrinos (pesticidas, plásticos, productos de higiene y de belleza)⁶.

■ Etiología

Según su etiología la pubertad precoz puede ser clasificada como dependiente de gonadotropinas (también llamada central o verdadera), es decir, originada en un inicio temprano de secreción pulsátil de GnRH o independiente de GnRH (periférica o no verdadera) si es secundaria al aumento de la producción de esteroides sexuales, que característicamente no depende del eje, pero sí puede activarlo¹. A continuación, se presenta una tabla 2 con las principales causas según su etiología:

■ **Tabla 2.** Etiología de la pubertad precoz en niñas.

Central	Periférica
Idiopática (90% de los casos): *** Factores genéticos y ambientales.	Tumores virilizantes *** Tumores ováricos o suprarrenales productores de andrógenos.



Central	Periférica
Relacionada con alteración del sistema nervioso central: *** Tumores que afectan el hipotálamo (hamartoma, glioma), hidrocefalia, craneofaringioma, ependimoma, malformaciones del hipotálamo, quistes aracnoideos, hipoplasia de la hipófisis, germinomas, otras lesiones que ocupan espacio, trastorno cerebral congénito, lesión adquirida como trauma o infección.	Hiperplasia suprarrenal congénita.
Síndromes genéticos: *** Neurofibromatosis tipo 1 y la esclerosis de Sturge-Weber y tuberosa.	Síndrome de McCune Albright: *** Causa genética: Quistes ováricos. Asociado con lesiones café con leche en piel con displasia fibrosa ósea y otras endocrinopatías.

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia¹.

■ Diagnóstico

El abordaje de las pacientes con sospecha de pubertad precoz inicia con una anamnesis dirigida a los padres y la paciente, la cual debe realizarse con preguntas específicas y bien formuladas, dado que suele ser un tema difícil de hablar y que se relaciona con sentimientos de vergüenza, preocupación y miedo excesivo, lo que se traduce en dificultad para manifestar con claridad de forma espontánea el motivo de consulta o los síntomas que se están presentando.

Dentro de las propuestas que existen para realizar las preguntas, les presentamos las sugeridas por el Doctor Bradley y colaboradores¹:

- Cuando los cuerpos de las niñas comienzan a cambiar, a veces ellas o sus padres se preocupan de que puedan desarrollarse antes que la mayoría de sus amigas. ¿Era algo que te preocupaba? ¿Y por qué te preocupaba eso?
- ¿Qué signos de la pubertad (p. ej., vello púbico, crecimiento rápido, acné, cabello grasoso, olor apocrino, desarrollo de los senos y los genitales) han notado en su hija y en qué orden?
- ¿Cuándo notaron por primera vez los cambios y con qué rapidez han progresado?

- ¿Han notado algún otro síntoma? Cefalea, poliuria, polidipsia o alteraciones en la visión, pensando en síntomas que sugieren patologías subyacentes graves como tumores cerebrales.
- ¿A qué edad experimentaron los padres la pubertad? Para indagar sobre la posibilidad de una pubertad precoz idiopática que suele ser más frecuente en pacientes cuyas madres tuvieron menarquia temprana.
- ¿Qué preocupaciones tiene la paciente (o sus padres)? Explicar y recalcar que las enfermedades graves como etiología subyacente son menos frecuentes. Se recomienda además explicar el impacto de la edad de la menarquia sobre potencial de crecimiento, ya que suele ser una duda común.

El examen físico debe realizarse en compañía y con ayuda de los padres, buscando realizar un abordaje sistemático que incluya las medidas antropométricas como primer paso y la exploración corporal total, buscando cambios de pubertad precoz¹.

El **primer indicador** de pubertad precoz en niñas es el **crecimiento mamario** (telarquia, secundaria al aumento de estrógenos), el cual se puede acompañar de la aparición progresiva de otros cambios androgénicos y cambios de adrenergia (actividad de la capa reticular de la suprarrenal) como el crecimiento del vello axilar y púbico, aparición de acné, sudor apocrino, cambio en la composición corporal, cambios en el estado de ánimo, o de la primera menstruación (menarquia)⁷.

Se consideran criterios diagnósticos clínicos de pubertad precoz central progresiva: el paso de un estadio al otro en el Tanner en un período de 3 a 6 meses, una velocidad de crecimiento acelerada de más de 6 cm/año, una edad ósea mayor a 1 año de la edad cronológica y una talla diana debajo de lo esperado según la talla parental⁸.

Pasos fundamentales en el examen físico^{2,7,9,10}:

1. Estatura y peso con cálculo del IMC (Índice de Masa Corporal): graficarlos en tablas de referencia, idealmente en las gráficas colombianas o en las gráficas de la OMS (Organización Mundial de la Salud). Es ideal ver la velocidad de crecimiento en la que se observa aumento de la estatura en 25 percentiles o más, por ejemplo, paso del percentil 50 al percentil 75.
2. Explorar características sexuales secundarias: evaluación de mamas y presencia y características del vello púbico o axilar.



- Tanner 2: determina el inicio de la pubertad y está definido la aparición del botón mamario y de vello púbico no rizado escaso en labios mayores.
3. Comparar el percentil de crecimiento con el percentil medio de los padres (MPC).
- Trazar en las tablas el percentil medio de los padres (trazando la estatura de ambos padres en la gráfica y uniendo estos dos puntos con una línea recta, considerando que el MPC está determinado por el percentil que cruza el centro de esta línea) y evaluar la tendencia y el estado actual de la paciente respecto al mismo.
 - Calcular la talla genética diana (TD) y evaluar si la predicción de la talla adulta en la paciente está inferior a la talla diana o se reduce en las predicciones seriadas de la misma.

Fórmula:

Niñas: $TD = (Talla\ del\ padre - 13cm) + Talla\ de\ la\ madre / 2 = TMP - 6,5cm (+/- 9cm)$

Recomendamos para el abordaje clínico consultar la curva colombiana de crecimiento (peso y talla para la edad) para niñas (Resolución MINSALUD 2465 del 14 de junio de 2016) disponible en la página del Ministerio de Salud (www.minsalud.gov.co). Al final de este capítulo podrá encontrar las tablas adaptadas del Ministerio que se emplean en diversas consultas.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder al artículo que presenta las gráficas colombianas.



■ Imágenes diagnósticas

La **edad ósea** medida con una radiografía carpo-falángica de la mano izquierda y evaluada bajo el método de Greulich y Pyle, se considera indispensable en el abordaje inicial y el seguimiento de la paciente, teniendo presente que una edad ósea acelerada (al menos un 20% por encima de la edad cronológica o un año) se relaciona con pubertad precoz^{1,2,10,11}.

Por su parte, la **ecografía pélvica transabdominal** ofrece una orientación clínica muy importante, permitiendo la evaluación de hallazgos relacionados con la pubertad precoz como lo son la presencia de línea endometrial, longitud uterina ≥ 35 mm, volumen uterino $> 3\text{mL}$ y la relación cuerpo/cuello ≥ 1 , volumen ovárico $> 1,5\text{ mL}^{1,2}$.

Otra ayuda diagnóstica para considerar según el criterio médico es la **resonancia magnética contrastada de SNC con énfasis en silla turca**, indicada en niñas con pubertad precoz central antes de los 6 años o después de los 6 años si hay síntomas del SNC para descartar lesiones tumorales como causas de pubertad precoz central^{1,2,12}.

Exámenes de laboratorio: dentro de los paraclínicos que ayudan al abordaje diagnóstico tenemos ^{1,10,11}:

- **LH basal:** en diferentes estudios se han correlacionado hasta en un 95% de los casos con test positivos de análogo de la GnRH, valores basales de LH $\geq 0,3$ UI/L, sin embargo, esto varía entre las diferentes publicaciones, encontrando referencias que hablan de otros puntos de corte, todo esto posiblemente relacionado con los picos y valles que hace esta hormona y que dificultan así la interpretación basal, además de los diferentes métodos de medición empleados. La sensibilidad estimada para el diagnóstico de pubertad precoz oscila entre 60 y 100%, dependiendo del punto de corte y el método empleado para la medición.
Debido a todo lo anterior es muy útil el uso del *test* de análogo de GnRH como herramienta diagnóstica confirmatoria en caso de duda.
- **Test con análogo de la GnRH (LHRH 100mcg SC o IV):** está disponible en nuestro medio. Es considerado el *Gold standard*.
Medición de LH basal, a los 30 minutos, 60 minutos y 90 minutos de la administración de LHRH.
Pico por encima de 4,5 UI/L en cualquiera de los picos hace el diagnóstico de actividad del eje puberal o una relación LH/FSH superior a 0,3.
- **Andrógenos séricos:** la medición de estos ayuda al diagnóstico de causas periféricas relacionadas a hiperandrogenismo. Se recomienda medir testosterona total, DHEA-SO₄ (dehidroepiandrosterona sulfato), androstenediona y 17 OH-progesterona.



La FSH es considerada la hormona de la prepubertad, por lo que se considera no es discriminativa para diagnóstico de pubertad precoz, lo mismo que la medición del estradiol que ofrece sensibilidad muy limitada, debido a que sus valores normales no permiten descartar una pubertad precoz; no obstante, valores muy altos ($> 100\text{pg/mL}$) pueden orientar hacia una causa periférica como un tumor ovárico productor de estrógenos¹².

■ Diagnósticos diferenciales según variantes benignas de la pubertad precoz^{3,5}:

- **Telarquia prematura:** aparece antes de los 8 años y no se acompaña de ningún signo puberal. Puede permanecer estable o desaparecer. Se asocia a historia familiar. El perfil hormonal es normal.
- **Telarquia residual:** es influenciada por la "minipubertad" postnatal que persiste hasta 2-3 años, pero no es progresiva y desaparece en los primeros años de vida.
- **Menarquia precoz aislada:** sangrado uterino o vaginal prepuberal, se conoce como una "menstruación sin signos de pubertad". Se relaciona a trauma, presencia de un objeto extraño, abuso sexual, infecciones o tumores vaginales. El perfil hormonal es normal.
- **Lipomastia o adipomastia:** es secundaria a la obesidad, se origina en la presencia excesiva de tejido graso bajo la areola. Se evidencia al examen físico más frecuentemente en la sedestación, debido a la distribución de la grasa corporal por lo que suele desaparecer en decúbito supino.
- **Vello púbico infantil:** presencia de vello aislado, liso y delgado en los labios mayores.
- **Adrenarquia prematura:** cambios androgénicos antes de los 8 años en las niñas sin cambios mamarios por actividad adrenal. Su etiología se debe al aumento de la DHEA-SO₄ (dehidroepiandrosterona sulfato), lo que lleva a la aparición de vello púbico, acné y sudor apocrino. No debe asociarse con clitoromegalia ni otros cambios virilizantes. No hay elevación de otras hormonas diferentes a la DHEA-SO₄ en los paraclínicos. Se debe solicitar siempre perfil de andrógenos, edad ósea y prueba de estimulación con ACTH (hormona adrenocorticotropa) si se sospecha hiperplasia o lesión adrenales.

■ Tratamiento

El tratamiento depende de la etiología^{1,5,8}:

- Si se trata de una causa periférica el tratamiento será dirigido a la causa identificada (por ejemplo, resección de tumor y manejo posterior). En el síndrome de McCune Allbright se utilizan inhibidores de aromataza y SERM (moduladores selectivos de los receptores de estrógenos).
- En caso de etiología central la primera línea son los análogos de GnRH que están indicados en niñas con cambios puberales antes de los 8 años y de Tanner 3 del desarrollo. El objetivo de dar estos medicamentos es evitar la fusión prematura de las epífisis y así lograr el menor impacto negativo posible sobre la talla adulta final, además de mejorar el entorno psicosocial y familiar. A continuación, se presentan los medicamentos disponibles y aprobados en nuestro medio y sus dosis:
 - Leuprolide: uso mensual o trimestral IM. La mensual inhibe más rápido el eje por lo que se indica su uso por 3 meses (dosis 0,175 a 0,3 mg/kg) y luego se hace el cambio por la trimestral (11,25 mg).
 - Triptorelina: uso mensual o trimestral IM. Mensual a dosis de 3,0-3,75 mg y trimestral 11,25 mg. Mismos criterios para uso mensual o trimestral que el leuprolide.
 - Goserelina: implantes de 3,6 mg (mensual) o 10,8 mg (trimestral). Mismos criterios para uso mensual o trimestral que el leuprolide.

Durante el tratamiento se recomienda un aumento del consumo de lácteos (4-6 porciones al día) y pescado, la medición de 25-OH-Vitamina D (suplementar si es necesario) y tener una adecuada exposición al sol^{1,5,8}. Además, se debe insistir en mantener un peso sano con buena actividad física y dieta baja en calorías.

El seguimiento se debe hacer cada tres meses vigilando que se tenga una adecuada velocidad de crecimiento, controlar el peso (evitar la ganancia excesiva de peso, pues esto empeora la condición clínica) y revisar que los cambios mamarios involucionen y no progresen^{1,5,8}. Cuando hay actividad de la adrenal (adrenarquia), los cambios androgénicos pueden seguir, pero no se debe interpretar como falla en el tratamiento.

Además, se debe medir LH, FSH y Estradiol al otro día de la tercera dosis mensual y luego cada seis meses. Se controla la edad ósea a los seis meses de tratamiento procurando no pasar de 11,5 años.



■ Signos de alarma para la remisión urgente al endocrinólogo pediatra

Clitoromegalia, avance en crecimiento en tabla de percentiles en 3 a 6 meses, menarquia antes de los 8 años, crecimiento mamario progresivo por un período de 4 a 6 meses, asociación a síntomas como polidipsia o poliuria, cefalea, alteraciones visuales o signos indirectos de aumento de la presión intracraneana, ya que sugiere patología subyacente en hipófisis/hipotálamo, manchas café con leche, asimetría facial, signos de Cushing o hipertiroidismo, la presencia de vello púbico con o sin desarrollo mamario en la infancia, antecedente de enfermedad o trauma a nivel de sistema nervioso central¹.

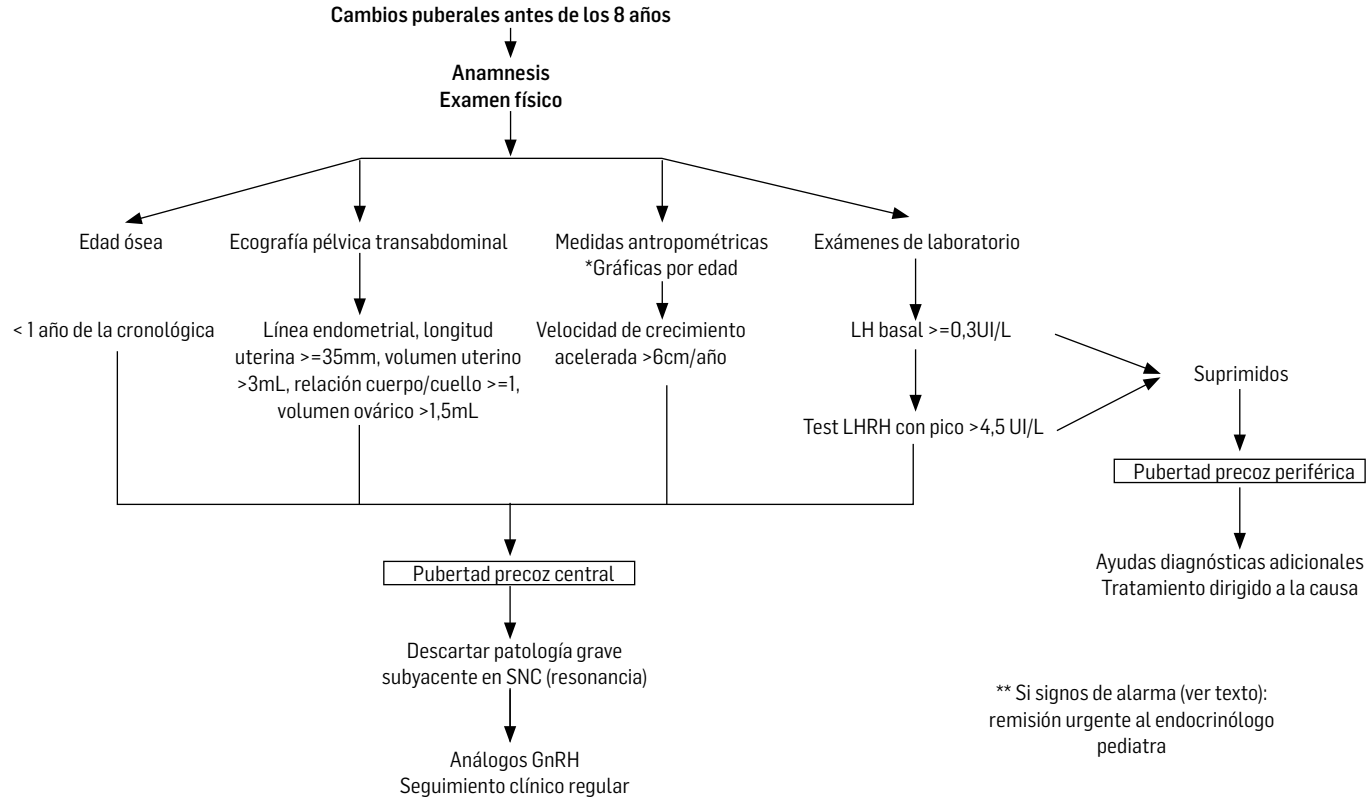
■ Conclusiones

La pubertad precoz es una condición que afecta más frecuentemente a las niñas, teniendo en su mayoría una etiología idiopática, sin embargo, se trata de una alteración del desarrollo que acarrea un gran impacto en la vida de las pacientes y sus familias, especialmente por el gran temor frente a las consecuencias clínicas y sociales a corto y largo plazo. El papel del médico general, del ginecólogo y del pediatra sin duda, se centra en hacer el diagnóstico y remisión oportunos al subespecialista, para así lograr un inicio de tratamiento dirigido según la causa y un seguimiento riguroso, buscando con esto impactar de forma positiva en todos los desenlaces (Ver algoritmo 1).

■ Retraso puberal

El retraso puberal, como se mencionó previamente, es la ausencia de signos de desarrollo puberal más allá del rango normal de edad para la población a la que pertenece una niña, más exactamente a una edad 2 a 2,5 desviaciones estándar por encima de la edad media de aparición en la población de referencia^{2,13}. Sin embargo, esa definición es poco práctica, por lo que se puede definir de forma más sencilla como la ausencia de telarquia a los 13 años². Su relevancia clínica radica en el impacto que tiene en el desarrollo social y físico de las pacientes, pues se ha relacionado con conductas depresivas, aislamiento social, mal desempeño escolar, baja masa ósea e impacto negativo en la talla final².

● **Algoritmo 1.** Enfoque general pubertad precoz en niñas.



Fuente: Elaboración propia de los autores.



Un aspecto que cobra especial importancia al hablar de este tema, es su diferenciación con el concepto de "pubertad estancada, pubertad detenida o arresto puberal", que es el escenario de las pacientes que inician normal o tardíamente su pubertad, pero no la completan en un período de 4 a 5 años (en niñas, entendiendo esta culminación como la aparición de la menarquia), posiblemente secundario a varias entidades (tumor en la región hipotálamo-hipófisis, síndrome de resistencia a andrógenos, alteraciones anatómicas de órganos pélvicos)^{2,14}.

El retraso puberal tiene una prevalencia del 5% en poblaciones aparentemente sanas, y a diferencia de la pubertad precoz es más frecuente en hombres que en mujeres. La fisiopatología de esta condición consiste básicamente en una alteración en el eje puberal (hipotálamo – hipófisis – ovario)^{2,14}.

■ Etiología

Se pueden tener cinco posibles clasificaciones y etiologías^{14,15,16}:

1. **Presentaciones idiopáticas** (conocidas como retraso "constitucional"), forma más frecuente de presentación, 35% de los casos, y muy relacionado a componente familiar.
2. Presentaciones secundarias a enfermedades crónicas o endocrinopatías que afectan el eje hipotálamo-hipófisis (**hipogonadismo hipogonadotrópico**, 20% de los casos).
3. Presentaciones secundarias a fallo gonadal (**hipogonadismo hipergonadotrópico**), también llamado falla gonadal primaria, 25% de los casos, siendo el síndrome de Turner, 45X y sus variantes, con incidencia de 1 por 2500 niñas, la causa más frecuente subyacente.
4. La presentación clínica del **síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos** en pacientes con cariotipo 46XY, pero fenotipo femenino.
5. Presentación con **alteración en el desarrollo de órganos pélvicos** como en el Síndrome Mayer-Rokitansky-Küster-Huaser.

A continuación, presentamos las causas relacionadas a cada grupo:

Tabla 1. Etiologías del retraso puberal.

Forma de presentación	Patologías subyacentes		
<p>Hipogonadismo hipogonadotrópico</p> <p>FSH y LH bajas Estradiol bajo</p> <p>FSH <0,2 UI/L (ICMA) o <1,0 UI/L (IFMA)</p> <p>LH <0,2 UI/L (ICMA) o <0,6 UI/L (IFMA)</p> <p>Nota: Este es el mismo comportamiento hormonal en el retraso puberal constitucional</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Secundarios a enfermedad crónica: • Trastornos de la conducta alimentaria. • Desnutrición. • Ejercicio excesivo. • Enfermedad oncológica. • Inmunodeficiencias • Síndromes de malabsorción (enfermedad celíaca). • Enfermedad inflamatoria intestinal. • Hepatopatías. • Enfermedad renal crónica. • Fibrosis quística. • Endocrinopatías (hiperprolactinemia, hipercortisolismo, deficiencia de hormona del crecimiento, enfermedad tiroidea, diabetes mellitus). • Enfermedades hematológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Congénito: • Síndrome de Kallman (Deficiencia GnRH + anosmia). • Asociado a diferentes mutaciones. • Asociado a síndromes genéticos como Prader Willi (Deficiencia GnRH). 	<ul style="list-style-type: none"> • Adquirido: • Secundario a lesión hipofisaria (tumores, apoplejía, lesión infecciosa, lesión quirúrgica). • Sobreviviente de cáncer tratada o no con quimio y/o radioterapia.
<p>Hipogonadismo hipergonadotrópico</p> <p>FSH y LH altas Estradiol bajo</p>	<p>Congénito:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Turner. • Disgenesia gonadal. 	<p>Adquirido:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falla ovárica prematura • Galactosemia • Hemocromatosis • Ooforectomía bilateral 	
<p>Síndrome de insensibilidad a los andrógenos</p>	<p>Fenotipo femenino con cariotipo 46 XY. Testosterona normal o ligeramente elevada para un hombre con LH elevada, FSH normal o elevada y estradiol elevado.</p>		
<p>Síndrome de Rokitansky</p>	<p>Fenotipo femenino con inicio puberal normal, pero no aparece menarca por no desarrollo uterino debido a alteración del desarrollo mülleriano.</p>		

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en las referencias^{2,15-17}.

*Ensayos inmunoquimioluminométricos (ICMA), Ensayos inmunofluorométricos (IFMA).



■ Diagnóstico

El abordaje inicia con una anamnesis muy completa y con preguntas claras y dirigidas que permitan recolectar los datos necesarios para establecer la sospecha diagnóstica. Para esto les presentamos una serie de preguntas para los padres y las pacientes que pueden ayudar a orientar el interrogatorio^{13,15,16}:

- ¿El desarrollo puberal está totalmente ausente o comenzó y luego se "detuvo"?
- ¿La paciente tiene hábitos nutricionales especiales, tiene antecedente de alguna enfermedad crónica o síntomas de alguna, o realiza ejercicio intenso?
- ¿Tiene alguna alteración en el olfato?
- ¿Tiene antecedente de alguna anomalía congénita o alteración neurológica de base ya diagnosticada, o presenta síntomas neurológicos anormales (cefalea, alteraciones visuales, alteraciones en la marcha, etc)?
- ¿La paciente tiene antecedente de quimioterapia o radioterapia?
- ¿Hay antecedentes familiares de retraso puberal o ausencia de pubertad?

Al examen físico se deben tomar las medidas antropométricas y evaluar la presencia de características sexuales secundarias y su nivel de desarrollo según Tanner (se recomienda ver tabla con escala Tanner en capítulo de pubertad precoz), además de otras alteraciones al examen físico que pudieran sugerir alguna etiología de base como signos de desnutrición, galactorrea, anosmia, hallazgos sugestivos de patología tiroidea, alteraciones al examen neurológico o alteraciones fenotípicas sugestivas de síndrome de Turner (talla baja, cuello corto y alado, implantación baja del cabello, pabellón auricular rotado, estrabismo, ptosis, epicanto, micrognatia, paladar ojival, hipertelorismo mamario, *pectus excavatum*, desproporción de las extremidades superiores en relación con las inferiores, *cubitus valgus*, metacarpianos cortos, *genu valgo*, escoliosis, hallazgos a la auscultación que hagan sospechar cardiopatías, hipertensión arterial, hipoacusia, entre otros)^{16,18,19}. Por último, cabe mencionar la importancia de un examen ginecológico cuidadoso (según pertinencia) y en compañía de los padres, que permita descartar la presencia de alteraciones anatómicas en el sistema reproductivo (himen imperforado, tabiques o alteraciones müllerianas como en el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)².

Posterior al examen físico y dependiendo de los hallazgos encontrados, el paso a seguir es definir las ayudas diagnósticas complementarias pertinentes:

- **Edad ósea (radiografía de la mano y muñeca izquierdas):** lo más frecuente es encontrar un retraso de entre 1 y 4 años en la edad ósea respecto a la edad cronológica. El retraso constitucional de la pubertad usualmente se asocia con un retraso del 20% (1 año o más) en la edad ósea en relación con la cronológica. Su interpretación se realiza según el método de Greulich y Pyle¹⁵.
- **Exámenes de laboratorio:** hemoleucograma, velocidad de sedimentación globular, pruebas de función tiroidea (TSH – hormona estimulante de la tiroides y T4 - tiroxina libre), pruebas de función hepática, pruebas de función renal, glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), LH – hormona luteinizante, FSH – hormona folículo estimulante, estradiol, prolactina y marcadores enfermedad celíaca se considera pertinente (anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA (tTG-IgA))^{2,15}.
- **Cariotipo:** buscando descartar síndrome de Turner, síndrome de insensibilidad a los andrógenos o alguna otra alteración genética relacionada^{2,17,18}. Los demás estudios genéticos se solicitan según acompañamiento y concepto del genetista.
- **Ecografía pélvica:** es un examen sencillo, fácil de realizar, de bajo costo, pero de gran importancia en el enfoque del retraso puberal por que permite descartar la presencia de alteraciones anatómicas de órganos pélvicos. Idealmente lo debe realizar un ginecólogo experto en ecografía².
- **Otros:**
 - En caso de confirmarse un síndrome de Turner con cariotipo se recomienda complementar los estudios básicos con ecografía renal, electrocardiograma, ecocardiografía, estudios audiológicos, radiografías de columna para estudio de cifosis/escoliosis y pruebas de función tiroidea si no fueron solicitados antes^{2,15,18}.
 - En caso de sospecharse alguna alteración en sistema nervioso central se recomienda solicitar resonancia magnética cerebral².

■ Tratamiento

El tratamiento va dirigido a la causa de base, específicamente en caso de enfermedad crónica subyacente o hipogonadismo hipogonadotrópico funcional (secundario a trastorno de la conducta alimentaria o ejercicio/estrés excesivo).

En el caso de pacientes con retraso constitucional del desarrollo donde el diagnóstico es respaldado por una edad ósea retrasada y antecedente familiar



relacionado (además de exámenes de protocolo normales), se propone el seguimiento clínico acompañado del inicio de terapia hormonal a una edad cronológica y ósea adecuada con lo siguiente^{16,19}:

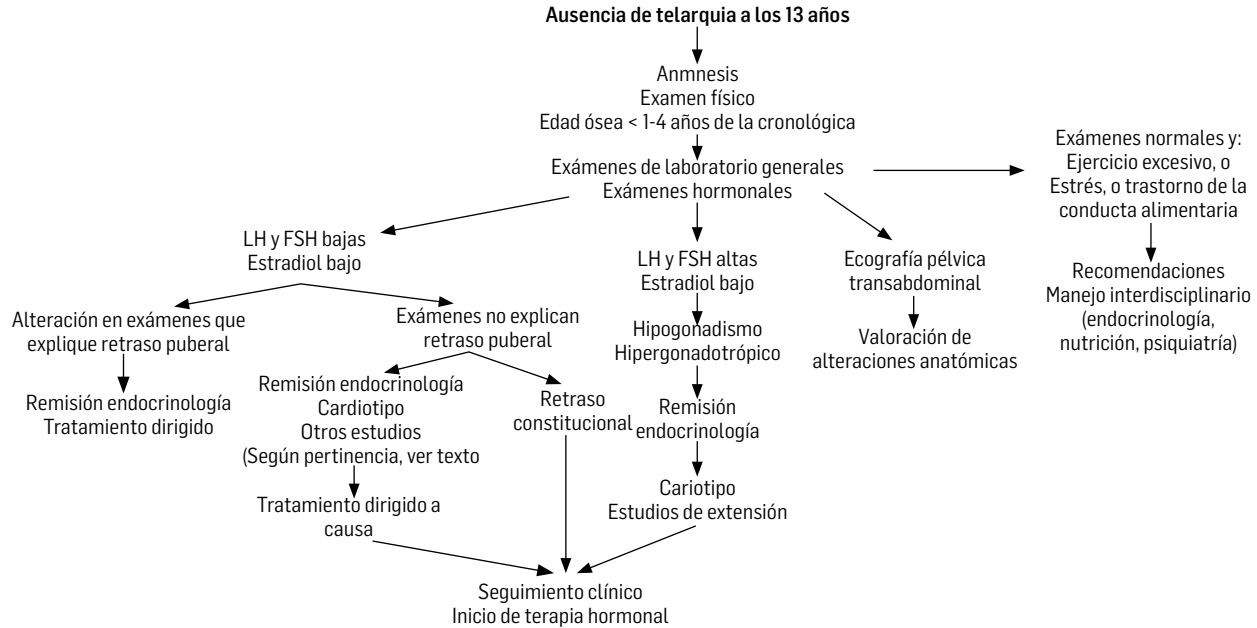
- Estradiol transdérmico en la noche (6,25 mcg, es decir, una cuarta parte del parche de 25 mcg) durante 3 a 6 meses.
- Etilnilestradiol oral con dosis inicial de 2 mcg diarios por 3 a 6 meses (presentación que no se consigue en Colombia).
- Estrógenos conjugados, en caso de no disponer de los anteriores, a una dosis de 0,3125 mg diario por 3 a 6 meses.

Estas conductas las debe iniciar y controlar el Endocrinólogo Pediatra, idealmente para definir pertinencia de conductas adicionales y continuar la terapia con dosis del estrógeno en ascenso progresivo (parche de estradiol hasta 25 mcg/día, aumentando de 3,1 a 6,2 mcg/24 horas cada 6 meses, o etilnilestradiol oral hasta 5 mcg diarios o estrógenos conjugados 0,625 mg a 1,25 mgs diarios), y adición al tratamiento de progesterona cíclica (usualmente a los 12-24 meses del inicio de la terapia, o cuando la paciente espontáneamente inicie con sangrado, o cuando su útero alcance un tamaño de 35 mm con presencia de línea endometrial, idealmente usando progesterona micronizada oral a dosis de 200 mg/día durante 10 a 12 días del ciclo o medroxiprogesterona 5 a 10 mg/día)^{16,19}.

Es importante aclarar que esta terapia hormonal no se recomienda iniciarla antes de los 13 años de edad cronológica y de los 11 a 11,5 años de edad ósea².

El tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes en las que no se evidencia deficiencia de esta es controvertido, recordando que la interpretación de sus niveles en este contexto debe ser cuidadosa, ya que suelen ser bajos para la edad cronológica, pero ubicarse dentro del rango normal para la edad ósea de la paciente^{2,19} (Ver algoritmo 2).

● Algoritmo 2. Enfoque clínico.



Fuente: Elaboración propia de los autores.



■ Conclusiones

El retraso puberal tiene un impacto importante en el desarrollo físico y social de las pacientes, por lo que requiere de un diagnóstico pertinente y tratamiento adecuado y oportuno bajo la vigilancia del Endocrinólogo Pediatra, todo esto con el objetivo de instaurar de forma controlada el inicio y progresión de la pubertad en las pacientes, según sea su escenario clínico o el tratamiento y control de las patologías subyacentes asociadas, logrando así los mejores desenlaces acorto y largo plazo.

■ Bibliografía recomendada

Mauras N, Ross J, Mericq V. Management of Growth Disorders in Puberty: GH, GnRH α , and Aromatase Inhibitors: A Clinical Review. *Endocr Rev.* Ene 2023;;44(1):1-13. doi: 10.1210/endrev/bnac014. PMID: 35639981.

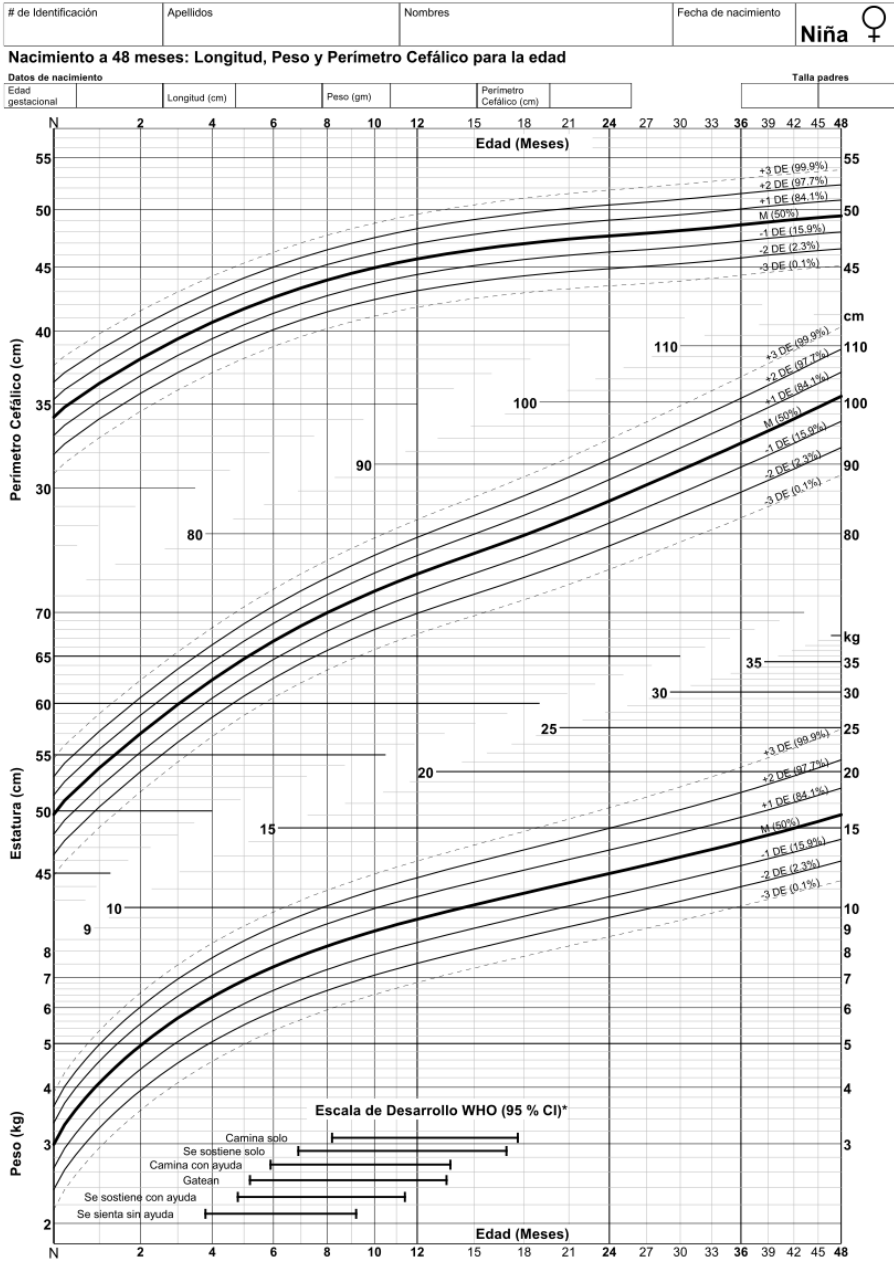
■ Referencias bibliográficas

1. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ.* 2020;368:l6597.
2. Pozo J, Muñoz MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatr Integral.* 2015;19(6):389-410.
3. Kaplowitz P, Bloch C. Section on endocrinology, Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics.* 2016;137(1):e20153732.
4. Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(1):44-54.
5. Bakhtiani P, Geffner M. Early Puberty. *Pediatr Rev.* 2022;43(9):483-92.
6. Livadas S, Chrousos G. Molecular and environmental mechanisms regulating puberty initiation: an integrated approach. *Front Endocrinol.* 2019.
7. Silva GE. Pubertad precoz: actualización con una visión desde la pediatría. *Precop SCP.* 2015;14(3):57-70.
8. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366-77.
9. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):1-16.

10. Labarta JI, López M, de Arriba A, Ferrer M. Determinaciones bioquímicas basales y tras estímulo de utilidad en el diagnóstico de patología puberal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2017;8:35-41.
11. Jaramillo C, Campuzano G, Balthazar V, Alfaro JM. Pruebas dinámicas en endocrinología pediátrica: pubertad precoz central. *Medicina & Laboratorio.* 2009;15(7-8):311-27.
12. Latronico AC, Brito VN. Causes, diagnosis and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):265-74.
13. Rosenfield RL. Clinical review 6: Diagnosis and management of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(3):559-62.
14. Argente J. Diagnosis of late puberty. *Horm Res* 1999; 51(3): 95-100.
15. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed Puberty. *Pediatr Ann.* 2018;47(1):e16-e22.
16. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* Nov 2017;96(9):590-599.
17. Cochs B, Costa L, Martí L, Guitart M, Cos R, Abad C, et al. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos como causa de amenorrea primaria. *Prog Obstet Ginecol.* 2011;54(11):592-595.
18. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* Oct 2019;15(10):601-614.
19. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med.* 2012 2;366(5):443-53.
20. Duran P, Marker A, Briceño G, Colón E, Line D, Abad V, et al. Colombian reference growth curves for height, weight, body mass index and head circumference. *Acta Paediatr.* 2016;105(3):e116-25. doi: 10.1111/apa.13269.



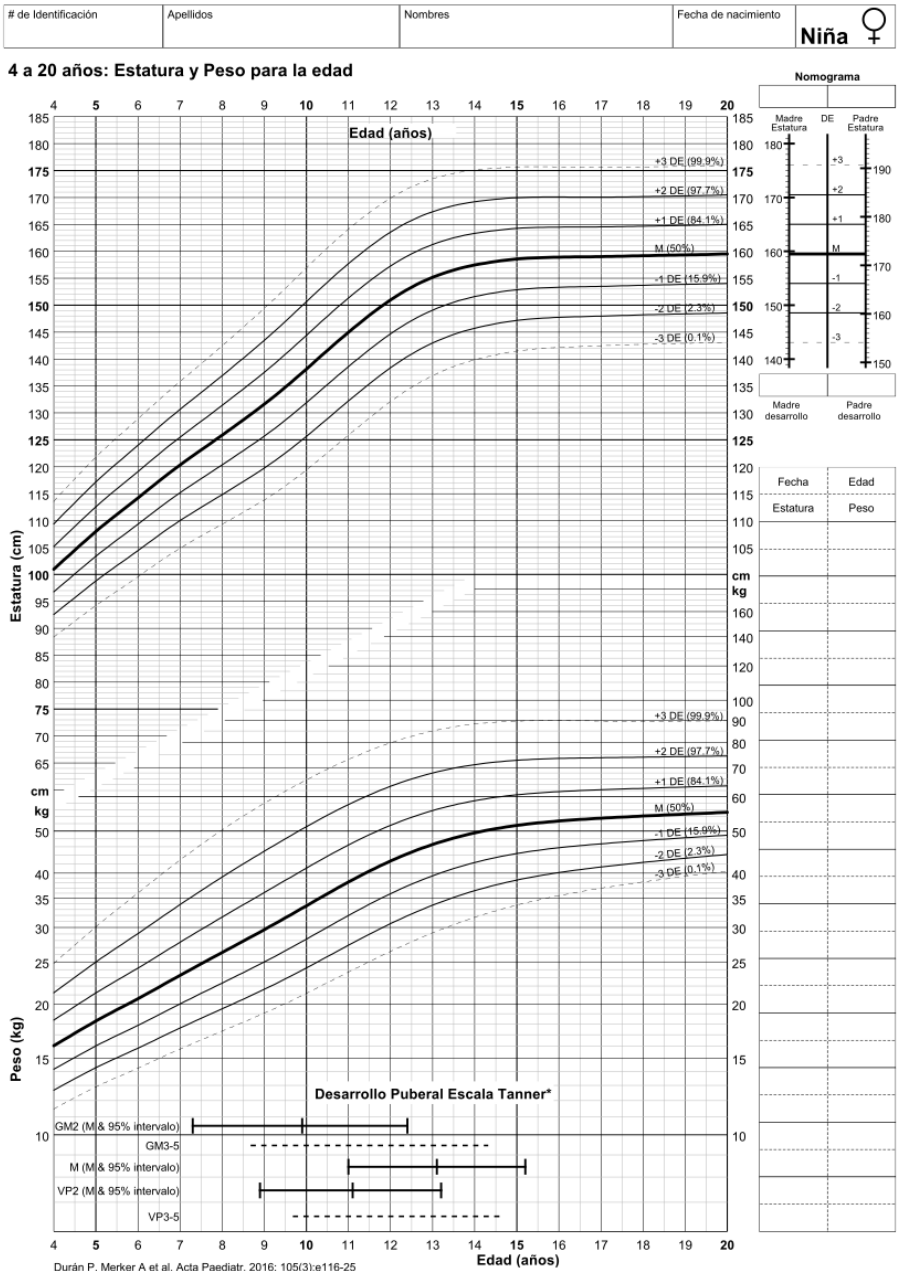
● Figura 1. Gráfica de longitud, peso y perímetro cefálico para la edad.



Durán P, Merker A et al. Acta Paediatr. 2016; 105(3):e116-25
 *WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Acta Paediatrica Supplement 2006;450:86-95.

Fuente: Elaborado por la Organización Mundial de la Salud con base en referencia ²⁰.

● **Figura 2.** Gráfica de estatura y peso para la edad.



Durán P, Merker A et al. Acta Paediatr. 2016; 105(3):e116-25
*Aksglaede et al Pediatrics 2009; 123:e932

Fuente: Elaborado por la Organización Mundial de la Salud con base en referencia²⁰.



Enfoque de la amenorrea primaria desde su etiología

Laura Hurtado Martínez

Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia
de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

El término amenorrea se define como la ausencia de menarquia en mujeres en edad reproductiva. La amenorrea no es un síndrome ni un diagnóstico, es la manifestación de múltiples causas. En algunos períodos de la mujer son fisiológicas, como en la infancia, el embarazo, el puerperio, la lactancia y la menopausia. Sin embargo, si se presenta en otras circunstancias durante el período reproductivo, se considera patológica. La amenorrea primaria se define como la imposibilidad de llegar a la menarquia o la ausencia de menstruación de por vida¹. Está presente en aproximadamente el 0,1% de la población femenina, es poco frecuente, pero con potenciales consecuencias para la paciente si no se hace un adecuado diagnóstico. Se recomienda realizar una evaluación médica si no hay características sexuales secundarias a los 13 años, si la menarquia no ha ocurrido tres años después del desarrollo mamario inicial, o si la paciente tiene 15 años o más².

La amenorrea secundaria se define como el cese de las menstruaciones anteriores durante más de seis meses³. Es importante realizar un adecuado enfoque, ya que la amenorrea puede ser la manifestación inicial de muchas otras entidades. El objetivo de este capítulo es dar a conocer el enfoque clínico que se debe realizar en las pacientes con sospecha de amenorrea primaria.

Etiología

La ausencia de la menarquia puede ocurrir por múltiples causas; el clínico debe estar familiarizado con todas las posibles etiologías para poder obtener un adecuado enfoque y diagnóstico. Epidemiológicamente se resalta que la

mayoría de los casos de amenorrea primaria son causados por alteraciones genéticas, disgenesia gonadales, insuficiencias ovéricas primarias, defectos anatómicos, amenorreas hipotalámicas por déficit de la GnRH. Causas como hiperprolactinemia, amenorrea hipotalámica funcional o síndrome de ovario poliquístico (SOP) también puede manifestarse, inicialmente con amenorrea primaria, aunque su presentación más frecuente es como causa de amenorrea secundaria. La disgenesia gonadal incluye más comúnmente el síndrome de Turner, que constituye hasta el 43% de los casos de amenorrea primaria^{1,2}. A continuación, enmarcaremos las principales etiologías de la amenorrea primaria en cuatro grupos.

1. **Amenorrea primaria por alteración anatómica:** cuando el útero y la vagina están parcial o completamente ausentes en presencia de características sexuales femeninas normales, el diagnóstico se enmarca en el espectro de anomalías mullerianas, que representan aproximadamente el 10% de los casos de amenorrea primaria. Otros defectos anatómicos incluyen himen imperforado o tabique vaginal transversal, los cuales crean un bloqueo vaginal parcial o completo, limitando la salida de la sangre menstrual⁴ y generando la presentación de hematocolpos; en estas pacientes hay dolor abdominal cíclico característico de la ovulación, pero no hay menstruación.
2. **Amenorrea por insuficiencia ovárica primaria:** los niveles elevados de la hormona folículo estimulante (FSH) pueden indicar disfunción gonadal. En las personas cuyo cariotipo es XX, la insuficiencia gonadal se refiere a la insuficiencia ovárica primaria; esta entidad puede ser adquirida (causas autoinmunes, quimioterapia o radiación) o congénita (disgenesia gonadal, síndrome de Turner)^{1,2}.
3. **Trastornos hipotalámicos o hipofisarios:** este escenario es amplio y abarca la presencia de enfermedades autoinmunes, radiación cerebral, síndrome de la silla turca vacía, amenorrea funcional (trastornos alimentarios, estrés, actividad física excesiva, pérdida de peso), deficiencia de gonadotropinas (síndrome de Kallmann), hiperprolactinemia (adenoma, prolactinoma, enfermedad renal crónica, uso de medicamentos como antipsicóticos, opiáceos), enfermedades infiltrativas como sarcoidosis, infección como meningitis o tuberculosis o la presencia de tumores (primarios o metástasis)^{1,2}.
4. **Otros trastornos de las glándulas endocrinas:** insuficiencia adrenal, tumor secretor de andrógenos, síndrome de Cushing, diabetes no controlada, hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío y un fenotipo de síndrome de ovario poliquístico¹, aunque son causas más frecuentes de amenorrea secundaria.



5. **Secuelas de enfermedades crónicas:** enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades crónicas².

■ Enfoque de primer paso: historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio

- **Historia clínica:** cuando una paciente consulta a su médico por amenorrea primaria es fundamental iniciar el enfoque con un adecuado interrogatorio que le permita al clínico, según la historia clínica y el examen físico, abordar las posibles etiologías. Se debe realizar una historia clínica detallada que incluya historial general, historia personal de desarrollo puberal, edad de desarrollo mamario y salida de vello púbico y corporal; presencia de comorbilidades, indagar por síntomas de virilización, presencia de galactorrea; cambios en estilos de vida, hábitos alimenticios y de ejercicio, factores estresantes psicosociales, uso de medicamentos o sustancias, y presencia de enfermedades crónicas; no se debe olvidar incluir los antecedentes familiares de edad de la menarquia, cualquier antecedente de enfermedad crónica o hereditaria en la familia, indagar por la estatura de las mujeres en su familia (que puede indicar síndrome de Turner o enfermedad hipotalámica hipofisaria) ⁵.

La galactorrea, cefalea, defectos del campo visual y la anosmia pueden indicar una enfermedad hipotalámica o hipofisaria⁶ y el acné o el hirsutismo pueden orientar sobre hiperandrogenismo en casos de síndrome de ovario poliquístico⁷. Los síntomas vasomotores, como sofocos o sudores nocturnos son raros en mujeres con amenorrea primaria, es más frecuente en insuficiencia ovárica primaria que se manifiesta como amenorrea secundaria⁸. La presencia de dolor abdominal cíclico o hematocolpos puede indicar la presencia de alteraciones anatómicas, principalmente tabique vaginal transversa⁹.

- **Examen físico:** se debe realizar un examen físico completo que incluya antropometría: estatura, peso, medición de cintura, cadera, índice de masa corporal, relación de segmentos superior-inferior, coeficiente intelectual, palpación de tiroides. Asimismo es necesario llevar a cabo un examen cuidadoso de los genitales, evaluar el tamaño del clítoris, aspecto de los labios mayores y menores, orificio himeneal, realizar un examen de la piel en búsqueda de hirsutismo, acné, estría, hiperpigmentación o vitiligo. El desarrollo mamario normal indica la presencia de estrógenos circulantes. Las mucosas vaginales atróficas sugieren niveles bajos de estrógenos y una vagina acortada puede indicar obstrucción del tracto de salida o agenesia de

Müller como en casos de síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser⁹. Los signos de virilización sugieren condiciones hiperandrogénicas^{2,8}.

- **Pruebas de laboratorio:** el apoyo en perfil de laboratorio es fundamental después de realizar un adecuado enfoque clínico. Se recomienda inicialmente enfocar según el examen físico y el historial personal de la paciente la probable etiología de la amenorrea primaria y, según esto, solicitar el perfil hormonal acorde al escenario; no obstante, los niveles de FSH, la hormona luteinizante (LH), el estradiol, la prolactina y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) identifican la mayoría de las causas endocrinas de amenorrea y pueden ser consideradas importantes⁵. Se pueden obtener los niveles séricos de testosterona libre y total y de sulfato de dehidroepiandrosterona en casos que exista evidencia de hiperandrogenismo clínico. Un nivel de 17-hidroxiprogesterona recolectado a las 8 am y con un adecuado protocolo según el laboratorio evalúa la aparición tardía de hiperplasia suprarrenal congénita. La hormona antimülleriana baja se correlaciona con la reserva ovárica y puede indicar insuficiencia ovárica primaria en casos donde se sospeche esta etiología. Se debe recordar la importancia de realizar cariotipo para descartar síndromes específicos donde se deba diferenciar si se trata de sujetos con cariotipo XX o XY, identificar mutaciones, mosaicismos^{2,8}.

■ Enfoque de segundo paso: diagnóstico

Después de implementar el primer paso, procedemos entonces a la aplicación del segundo, que consiste en realizar un enfoque diagnóstico y según este poder proceder a las opciones de tratamiento. Para el segundo paso, nos basamos en las recomendaciones dadas en el año 1981 por Mashchak CA y colaboradores; ellos clasificaron la amenorrea de forma clínica según cuatro categorías, de acuerdo con la presencia o ausencia de desarrollo mamario y de la presencia o no de útero.

A continuación, se hace una descripción de las diferentes causas, teniendo en cuenta esta clasificación¹⁰.

1. Mamas ausentes y útero presente (este grupo es el segundo en frecuencia)

Falla hipotalámica:

Falla hipotalámica causada por la secreción inadecuada de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); originando la presencia de hipogonadismo



hipogonadotrópico (con bajos niveles de gonadotropinas) y es de causa hipotalámica, porque cuando se intenta realizar un estímulo exógeno con GnRH se presenta una adecuada liberación de gonadotropinas; demostrando la integridad de la hipófisis para responder a la elevación de la GnRH, este grupo de falla hipotalámica está compuesto por un espectro de síndromes poco frecuentes y escasos reportes en la literatura, pero que es importante conocer y tener presente como posibilidad¹⁰. A continuación se presentan los principales.

- Síntesis inadecuada de GnRH idiopática por talasemia mayor.
- Neoplasias como craneofaringioma, estos son tumores raros, con una presentación aproximada de 0,5-2 casos por millón de personas/año, son tumores epiteliales con manifestaciones clínicas principalmente entre los 5 y 15 años de edad, dadas por retardo en el crecimiento, defectos en campos visuales, ceguera permanente por efecto de masa sobre el nervio óptico, y a nivel endocrinológico se ha asociado con diabetes insípida, hipogonadismo y amenorrea primaria¹¹.
- Síndrome de Kallman, ocurre de 1 en 10000 a 1 en 86000 nacidos vivos, genera, como ya mencionamos, hipogonadismo hipogonadotrópico y su característica es que está asociado con anosmia y agenesia del bulbo olfatorio. Hay algunos genes investigados como mutación y son principalmente KAL1, NSMF, FGFR1 y FGF8, se diferencia hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático por la presencia de anosmia¹².
- Síndrome de Prader-Labhart-Willi: es un trastorno genético raro que resulta de la falta de expresión del cromosoma paterno 15q11-q13. Es muy poco frecuente y no está bien establecida su etiología ni su epidemiología exacta; la entidad fue descrita por primera vez por Andrea Prader, Alexis Labhart y Heinrich Willi en 1956 y se denominó síndrome de Prader-Labhart-Willi. Las manifestaciones clínicas van desde los primeros meses de vida con hipotonía, pobre succión, pobre crecimiento, letargia durante los primeros años; en la vida adulta se presenta reducción del tono muscular, baja estatura, osteoporosis, estrabismo, escoliosis, cifosis, discapacidad intelectual, problemas de conducta, disfunción hipotalámica y dismorfismos específicos. La disfunción hipotalámica provoca una desregulación del equilibrio energético y deficiencias endocrinas, incluido el hipogonadismo¹³.
- Síndrome Laurence-Moon-Biedl: se caracteriza por talla baja, retinitis pigmentosa, sordera, paraplejía espástica, polidactilia, sindactilia, obesidad, hipogonadismo y retardo mental. Hasta el año 1973 se han descrito aproximadamente 400 casos¹⁴.

Falla hipofisiaria como causa de amenorrea primaria:

Estas pacientes no tienen una adecuada respuesta de secreción de LH y FSH al realizar estimulación con GnRH. En este grupo se identifican principalmente la insuficiencia aislada de gonadotropinas que pueden ser heredadas con un gen autosómico dominante, autosómico recesivo o rasgo ligado al cromosoma X¹⁵.

Falla gonadal:

En este grupo se presenta principalmente el hipogonadismo hipergonadotrópico.

- **Síndrome de Turner**

El síndrome de Turner es una condición rara que afecta a 1 de cada 2500 nacimientos de mujeres, sin embargo, es la anomalía cromosómica sexual más común en esta población. Descrito por primera vez en 1930 por el pediatra alemán Otto Ullrich y en 1938 por el endocrinólogo estadounidense Henry Turner. Se caracteriza por la ausencia o la falta parcial de un cromosoma X (principalmente 45 X), la relevancia de los casos donde el cariotipo incluye un cromosoma Y (como mosaicismo 45, X / 46, XY) radica en un mayor riesgo de gonadoblastoma¹⁶. Este síndrome puede heredarse del óvulo o el espermatozoide, pero en su mayoría es un evento aleatorio con una prevalencia similar en todos los grupos étnicos y países. Lo que ocurre a nivel ovárico es una apoptosis acelerada de los ovocitos y los folículos, asimismo, los ovarios son reemplazados por tejido fibroso y pierden la capacidad de secretar estrógenos, induciendo entonces hipoestrogenemia generalizada; los genitales externos, el útero y las trompas de Falopio se desarrollan normalmente hasta la pubertad, cuando no se produce la maduración inducida por los estrógenos. Las manifestaciones clínicas son cuello palmeado, pezones muy espaciados, cubito valgo, línea de implantación de pabellones baja, paladar arqueado alto, nevus pigmentados, metacarpianos cortos¹⁷.

- **Síndrome de Noonan**

Consiste en un síndrome predominantemente hereditario que afecta a 1:1000 a 1:2500 nacidos vivos. El fenotipo varía en severidad y puede involucrar múltiples sistemas de órganos a lo largo de la vida del paciente. El diagnóstico se basa en una combinación de características, que incluyen rasgos faciales típicos, baja estatura, anomalías esqueléticas, presencia de defectos cardíacos, retraso leve en el desarrollo, displasia linfática y antecedentes familiares de síndrome nefrótico¹⁸.

- **Disgenesia gonadal pura**

Este término se refiere a las mujeres cuyo cariotipo es 46, XX o 46, XY y tienen bandas gonadales. Estas pacientes tienen características sexuales



infantiles, estatura normal y no presentan anomalías adicionales. Cuando ocurre disgenesia gonadal en individuos 46, XY, se denomina síndrome de Swyer-James, fue descrito por primera vez en 1955 y se han reportado 62 pacientes en la literatura hasta 1994¹⁹. Este puede heredarse como rasgo autosómico recesivo o ligado al cromosoma X, en caso de disgenesia gonadal XY o síndrome de Swyer-James; la importancia de diagnosticar este síndrome consiste en poder ofrecer tempranamente la gonadectomía, ya que se sabe que existe un riesgo importante de malignización de dicha gónada primitiva. Los tumores más frecuentes son el gonadoblastoma en el 75% de los casos y el disgerminoma²⁰.

- **Deficiencia de 17-hidroxilasa con cariotipo 46, XX**

Esta enzima se encarga de la conversión de pregnenolona en 17 hidroxipregnenolona y de progesterona en 17-hidroxiprogesterona. Esta alteración cursa con disminución de cortisol, que causa aumento de ACTH y de la producción de mineralocorticoides, ocasionando retención de sodio, hipertensión y pérdida de potasio. Las pacientes con déficit de esta enzima presentan niveles bajos de 17-alfa hidroxiprogesterona (menor de 0,2 ng/mL) a pesar de la administración de ACTH¹⁵.

2. Mamas presentes y útero ausente

- **Síndrome de insensibilidad a los andrógenos**

En 1953, el ginecólogo John Morris proporcionó la primera descripción completa de lo que denominó "síndrome de feminización testicular", basada en 82 casos compilados de la literatura médica, en este escenario se hace referencia a la presencia de testículos y fenotipo femenino, ausencia de vello púbico y axilar; y se presenta carencia de receptores androgénicos o defectos en el funcionamiento normal, presentes en el citosol o núcleo de las células blanco. Los ovarios, útero y trompas están ausentes, porque los testículos secretan normalmente factor inhibidor mülleriano (MIF), el cual no requiere receptores para su acción. El testículo produce normalmente testosterona y estradiol, por lo tanto, el perfil hormonal evidencia incremento de la LH con niveles de FSH normal y niveles bajos de estradiol (<30 pg/mL) debido a la oposición androgénica; la pequeña cantidad de estrógenos secretados por los testículos y adrenales son producidos por la conversión periférica de androstenediona a estrona y estradiol y la testosterona sérica está en valores masculinos (>3 ng/dl). Sus manifestaciones clínicas pueden variar y cubrir una amplia gama de síntomas clínicos. En su forma

más grave, el síndrome causa insensibilidad total a los andrógenos donde el recién nacido presenta genitales externos femeninos normales y pueden tener testículos abdominales, mientras que la insensibilidad parcial a los andrógenos da como resultado diversos grados de masculinización deficiente con desarrollo incompleto de los genitales externos masculinos. La afección es una de las causas más comunes de género poco claro al nacer. Se estima que la insensibilidad a los andrógenos ocurre en su forma completa con una incidencia de aproximadamente 1:20000 recién nacidos con cariotipo XY. Estas pacientes también requieren remoción gonadal por el aumento de malignidad, aunque esta se presenta más tardíamente, al contrario de la disgenesia gonadal pura XY²¹.

- **Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser**

Se define como la ausencia congénita de útero y tercio superior de la vagina en mujeres con características sexuales secundarias normales y un cariotipo femenino normal (46,XX), y tiene una prevalencia estimada de 1 en 5000 nacimientos de mujeres. Este síndrome se puede clasificar como tipo I (aplasia útero vaginal aislada) o tipo II (asociado a manifestaciones extragenitales dentro de las que se encuentran principalmente renales, esqueléticas, del oído o cardíacas). El objetivo terapéutico de estas pacientes es poder lograr la creación de un canal vaginal que les permita tener coito con normalidad, para esto se ofrecen métodos de tratamiento quirúrgicos como la neovagina o no quirúrgicos como las dilataciones; se debe individualizar según las expectativas de la paciente y el escenario clínico cuál alternativa ofrecer. El manejo quirúrgico debe mantenerse con dilatación durante toda la vida. Otro aspecto importante de estas pacientes es la fertilidad, el síndrome MRKH implica la infertilidad absoluta del factor uterino y, hasta hace poco tiempo, la única opción para que las pacientes logaran la maternidad biológica era a través de la subrogación gestacional, que está prohibida en algunos países. Se han descrito casos en la literatura de trasplante de útero, un equipo sueco logró el primer nacimiento vivo en septiembre de 2014; este procedimiento se encuentra en investigación actualmente y aun no hace parte de algún paradigma de tratamiento^{22, 23}.

3. Mamas y útero ausentes

Es uno de los grupos menos frecuente, el cariotipo es masculino y los niveles de gonadotropinas elevados.



En este se mencionan etiologías muy infrecuentes, con escasos datos reportados en la literatura, principalmente la deficiencia enzimática de la 17,20 desmolasa o la deficiencia de la 17 alfa hidroxilasa con cariotipo XY, la diferencia entre ambas es la presión arterial que está normal en el primer grupo y elevada en el segundo ²⁴.

4. Mamas y útero presentes

Es el grupo más frecuente y comprende entre un 40% de los casos de amenorrea primaria, de estos un 25% corresponden a adenoma hipofisiario (se diferencia por la presencia de galactorrea, prolactina elevada y tomografía de silla turca compatible) y el otro 75% corresponde a casos de síndrome de ovario poliquístico (se correlaciona dentro de uno de los fenotipos que reporta la literatura), hiperplasias suprarrenales y falla ovárica por ooforitis autoinmune, por quimioterapia o radioterapia¹¹.

■ Enfoque de tercer paso: Ítems a considerar para tratamiento

Al hablar de amenorrea primaria nos enfrentamos a una gran cantidad de posibles etiologías; cada una de ellas constituye un escenario de tratamiento que se debe individualizar, pero siempre se recomienda seguir los principios básicos de beneficencia para la paciente.

Recordemos que es fundamental realizar un adecuado enfoque diagnóstico porque de esto van a depender las opciones de tratamiento a ofrecer.

- Todas las pacientes deben ser vistas por un grupo multidisciplinario con el objetivo de velar por su salud general, deben ser instruidas en implementación de estilos de vida saludables, actividad física, control de peso y salud general.
- El acompañamiento por psicología siempre debe ofrecerse y psiquiatría en casos de ser necesario y se debe evitar implementar términos como hermafroditismo u otros adicionales que la literatura actual no menciona. Es necesario implementar herramientas para que la paciente conozca su enfermedad y pueda entenderla; de esta forma se mejorará positivamente la adherencia al tratamiento y la salud mental general.

- La recomendación de llevar estilos de vida saludables con realización de actividad física regular; evitar el consumo de drogas de abuso, el tabaquismo, y el cuidado de la salud mental debe ser integral para estas pacientes.
- Para los casos más frecuentes de anomalías müllerianas, por ejemplo, tabiques vaginales transversos, su resección es fundamental para permitir el paso de la sangre menstrual y evitar la presentación de hematocolpos o dolor abdominal cíclico; la resección histeroscópica constituye una opción de tratamiento eficaz.
- En casos de pacientes con ausencia congénita del útero y el tercio superior de la vagina o síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser; el tratamiento va enfocado a la reconstrucción vaginal que permita a la paciente tener actividad sexual con penetración vaginal placentera; la neovagina se recomienda como opción de manejo quirúrgico y esta debe mantenerse a lo largo del tiempo, ya sea con el coito o con dilatadores artificiales para evitar su estenosis. La subrogación gestacional constituye una opción para los casos donde se desee fertilidad²⁵.
- Para las pacientes con síndrome de insensibilidad a los andrógenos y la disgenesia gonadal XY o síndrome de Swyer-James; el tratamiento va enfocado a garantizar la realización de gonadectomía, para prevenir la transformación a neoplasias con malignidad de la gónada primitiva²⁶.
- Para los casos de síndrome de Turner e insuficiencias ováricas se debe siempre, según sea el escenario, considerar la administración de terapia de reemplazo hormonal como principio fundamental de tratamiento para impactar sobre la salud ósea, evitar la osteoporosis a temprana edad, así como impactar la salud general, el estado de ánimo y el riesgo cardiovascular²⁷.
- A las pacientes que tienen ovarios normales y útero, como el síndrome de Kallman y el déficit aislado de GnRH, y desean quedar embarazadas, se les puede ofrecer la inducción de la ovulación con GnRH en los países donde está disponible o se hace la inducción con FSH recombinante o gonadotropinas menopáusicas humanas y gonadotropina coriónica¹².
- Las pacientes con disgenesia gonadal y útero pueden recurrir a la donación de oocitos para lograr un embarazo; las pacientes con ausencia de útero pueden considerar la subrogación gestacional. Deben recibir asesoría por un grupo experto en fertilidad¹⁵.



■ Conclusiones

La amenorrea primaria obedece a un espectro de etiologías que van desde causas como alteraciones anatómicas, insuficiencia ovárica primaria, trastornos hipotalámicos o hipofisarios y otras enfermedades endocrinológicas. Se recomienda a los lectores realizar un abordaje sistemático que inicia con la historia clínica y el examen físico y continuar con ayudas diagnósticas, según sea la sospecha clínica de la causa de la amenorrea; en este capítulo se brindan herramientas para un adecuado enfoque. Se recalca la importancia de ofrecer un tratamiento adecuado, según sea la etiología e individualizado acorde con los deseos de la paciente en cuanto a fertilidad futura, actividad sexual y salud general.

■ Referencias bibliográficas

1. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2013;87(11):781-788.
2. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):39-48.
3. Gasner A, Rehman A. Primary Amenorrhea [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 20/09/2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554469/>.
4. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. Nov 2008;90(5 Suppl):S219-25.
5. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413-1439.
6. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA*. 2017;317(5):516-524.
7. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1233-1257.
8. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):193-197.
9. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of puberty: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2017;96(9):590-599.
10. Mashchak AC, Kletzky OA, Davajan V, Mishell DR Jr. Clinical and laboratory evaluation of patients with primary amenorrhea. *Obstet Gynecol*. 1981;57:715-21.

11. Venegas E, Concepcion B, Martin T, Soto A. Guía práctica del manejo y tratamiento de los craneofaringiomas y otras lesiones paraselares. *Endocrinología y Nutrición*. 2015;62(1): e1–e13. doi:10.1016/j.endonu.2014.05.0
12. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:124-134. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.012.
13. Noordam C, Höybye C, Eiholzer U. Prader-Willi Syndrome and Hypogonadism: A Review Article. *Int J Mol Sci*. Mar 2021;22(5):2705. doi: 10.3390/ijms22052705.
14. Wilhelm V, Pacheco V. Síndrome de Laurence - Moon - Biedl. *Revista chilena de pediatría* [Internet] 1979 [Citado 24/09/23];50(1):77-80. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v50n1/art13.pdf>
15. Sepúlveda-Agudelo J, Alarcón-Nivia MA, Jaimes-Carvajal H. Artículo de revisión AMENORREA PRIMARIA. Primary amenorrea. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2009;60(1):57-67.
16. Jivraj S, Stillwell S. Turner syndrome through the lens of a gynaecologist. *Post Reprod Health*. Jun 2021;27(2):98-108. doi: 10.1177/2053369120958593.
17. Deligeorgiou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P, Dimopoulos KD, Vrachnis N, Creatsas G. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:23-32
18. Zenker M, Edouard T, Blair JC, Cappa M. Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. *Arch Dis Child*. Mar 2022:archdischild-2021-322858. doi: 10.1136/archdischild-2021-322858.
19. Villegas JD, Cuevas R, Barón G. Disgenesia gonadal pura: síndrome de Swyer-James. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 1998;49:41-5.
20. Patnayak R, Suresh V, Jena A, Rajagolap G, Vijayalakshmi B, Reddy AP, et al. Swyer syndrome: a case report with literature review. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2012;52(186):72-74.
21. Bianca S, Cataliotti A, Bartoloni G, Torrente I, Barrano B, Boemi G, et al. Prenatal Diagnosis of Androgen Insensitivity Syndrome. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2009; 26(3):167–169.
22. Herlin MK, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):214.
23. Dietrich JE, Millar DM, Quint EH. Obstructive reproductive tract anomalies. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(6):396-402. doi:10.1016/j.jpag.2014.09.001
24. Scherzer WJ, McClamrock H. Amenorrea. En: Berek J, Hillard PA, Adashi EY. *Ginecología de Novak*. 12a ed. México DF: McGraw-Hill. Interamericana; 1997. p. 809-32.



25. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian Agenesis: Diagnosis, Management, And Treatment. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):e35-e42.
26. Omar M, Saeed MA, Patil A. Swyer-James-Macleod Syndrome: Case Report and Brief Literature Review. *S D Med.* 2019;72(11):518-520.
27. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(10):601-614.



Enfoque diagnóstico y manejo de amenorrea secundaria

María Patricia Hormaza Ángel

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Subespecialista de Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana de la Universidad Católica de Chile.

Introducción

La amenorrea es un síntoma muy frecuente que se presenta a diario en la consulta ginecológica. Se debe tener en cuenta que ante la presencia de este síntoma que manifiesta una mujer, es necesario considerarlo como un signo de que existe un motivo por el cual se ausenta el ciclo menstrual y nosotros como médicos estamos en la obligación de descubrir cuál es la causa para poderle dar el tratamiento adecuado. El objetivo de este capítulo es dar los parámetros necesarios para abordar de una forma práctica el enfoque de diagnóstico y tratamiento de las amenorreas secundarias que sea útil en la práctica diaria de la consulta ginecológica.

Definición

El término de amenorrea se ha utilizado para describir la ausencia de menstruación y su presencia se puede considerar como un signo de que existe una alteración o disfunción temporal o definitiva del eje hipotálamo-hipófisis-ovario-endometrio. Tradicionalmente se ha clasificado la amenorrea en primaria y secundaria, según el momento de aparición.

- **Amenorrea primaria:** cuando nunca se ha presentado la menarca. Para algunos autores la definición de amenorrea primaria es la ausencia de menstruación en mujeres mayores o iguales a 16 años con crecimiento normal y desarrollo de sus características sexuales secundarias, o en mujeres mayores o iguales a los 14 años sin ningún desarrollo de características



sexuales secundarias, ni crecimiento en su talla^{1,2}. Para otros autores, no es necesario esperar tanto para iniciar estudios, consideran que en mujeres de 15 años con desarrollo sexual o de 13 años sin características sexuales se deberían iniciar los estudios³. En general, cuando se sospecha la existencia de algún trastorno amerita el inicio de los estudios.

- **Amenorrea secundaria:** ausencia de menstruaciones en mujeres que previamente tuvieron menarca o ciclos menstruales previos. Se debe empezar a estudiar si esa ausencia de menstruación es por tres meses consecutivos en mujeres con ciclos previos regulares, o ausencia de menstruación de seis meses en mujeres con ciclos irregulares⁴.

El diagnóstico de amenorrea es muy variable, puede ser sencillo o difícil, muchas veces lo podemos realizar o sospechar desde la primera consulta con una buena historia clínica, pero otras veces es necesario tener paciencia y se necesitará más de una consulta. Lo importante es siempre tener en cuenta que la paciente que consulta por amenorrea, independiente del tiempo que lleve, refleja que hay una disfunción en alguna de las partes del eje, ya sea en hipotálamo-hipófisis, en el ovario o en el útero y su endometrio que sería el órgano blanco final^{2,5}. Nuestra obligación como médicos es precisar la causa y así instaurar el tratamiento adecuado, asimismo, explicar a la paciente el paso a seguir y si su problema va a hacer transitorio o definitivo.

La prevalencia de amenorreas secundarias, excluyendo el embarazo, la lactancia y la menopausia es del 3% al 4%⁶. Las causas más frecuentes son síndrome de ovario poliquístico (38%), amenorrea hipotalámica (18%), hiperprolactinemia por adenomas (10%) y falla ovárica (6%)⁷.

■ Clasificación de las causas de amenorreas

A través de los años han sido publicadas varias clasificaciones sobre las causas de las amenorreas para facilitar el enfoque diagnóstico⁸. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud ha sido la clásica, que todavía es mencionada en muchas de las publicaciones y, en esta, dividen las causas de amenorreas en siete grupos, pero no es fácil de recordar y, además, no incluye otros consensos más actuales y otras causas de anovulación crónica fuera del síndrome de ovario poliquístico (SOP), como son las enfermedades de la tiroides, hiperplasia suprarrenal, enfermedad de Cushing⁸. Asimismo, coloca al SOP como una

disfunción hipotalámica, algo que hoy en día se considera una alteración endocrino-metabólica, donde el ovario también participa en su fisiopatología. Otra clasificación es la de la Sociedad Americana Medicina Reproductiva, pero también es compleja, ya que se limita al listado de las posibles causas⁹. La clasificación más práctica para el enfoque de las causas es la denominada por compartimientos: hipotálamo, hipófisis, ovario y útero (Tabla 1)^{1,8,10}.

Tabla 1. Clasificación de amenorreas secundarias según compartimientos.

Compartimiento		Tipo	Causa
Central	Hipotálamo	Funcionales	Stress – Ejercicio intenso – Pérdida de peso.
			Desórdenes alimenticios. Anorexia- Bulimia.
			Pseudociesis.
		Infecciones	TBC – Encefalitis – Meningitis – Sarcoidosis.
	Tumores	Craneofaringioma – Hamartoma – Germinoma.	
	Hipófisis	Hiperprolactinemia	Adenoma hipofisario: prolactinomas. Otras causas: medicamentos.
		Otros tumores de la hipófisis	Tumor productor de hormona de crecimiento o de ACTH. Tumores no funcionantes de la hipófisis. Síndrome de silla turca vacía.
		Causa vascular	Síndrome de Sheehan.
		Cirugías	Panhipopituitarismo postcirugía de tumores.
		Enfermedades inflamatorias e infiltrativas	Sarcoidosis – Hemocromatosis. Hipofisitis linfocítica.



Compartimiento		Tipo	Causa
Ovario	Insuficiencia ovárica primaria	Disgenesia gonadal	Mosaïcismo – síndrome de Turner.
		Otras causas:	Idiopática. Quimioterapia. Radioterapia. Cirugía.
	Fisiológica	Menopausia	
	Anovulación crónica	Síndrome de ovario Poliquístico	
	Otras causas de anovulación crónica	Endocrinas	Enfermedades de la tiroides: hipo e hipertiroidismo. Síndrome de Cushing. Hiperpalsia suprarrenal. Tumores del ovario.
Otras causas		Enfermedad autoinmune. Obesidad. Pérdida de peso. Enfermedades crónicas debilitantes.	
Utero	Endometrio	Alteraciones estructurales y funcionales	Síndrome de Asherman. Atrofia endometrial severa. Endometritis crónica.
	Cervix	Alteraciones estructurales obstructivas	Estenosis cervical. Conizaciones. Cirugías del cervix.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Diagnóstico

Frente a un cuadro de amenorrea hay unos principios en el manejo que debemos tener en cuenta para hacer el enfoque correcto^{1,11,12}:

1. La presencia de menstruación cíclica que cumple con los parámetros entre cada 25 a 35 días y de una duración de 2 a 7 días, es un indicador que el eje Hipotálamo- hipófisis -ovario-endometrio está funcionando. Cuando se presenta una ausencia de la menstruación, ya sea primaria o secundaria es porque alguna de las partes de dicho eje no está funcionando correctamente.

2. La amenorrea no es un diagnóstico, no es una causa, es una consecuencia de que hay alguna alteración en ese eje hipotálamo-hipófisis-ovario-endometrio, por lo cual estamos obligados a buscar y determinar qué está produciendo dicha alteración.
3. Siempre se debe descartar en mujeres en edad reproductiva que la causa de la amenorrea no sea un embarazo. Por lo cual, a todas se les debería realizar una prueba de embarazo, incluso específica, como es la B-HCG cuantitativa.
4. El paso inicial para el buen enfoque de diagnóstico y su consecuente tratamiento es la realización de una buena historia clínica y examen físico completo.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder al artículo de revisión citado en la referencia número 3 donde puede ampliar la información sobre el enfoque de la amenorrea



■ Historia clínica completa

Interrogatorio

El deber ser en toda consulta médica y, aún más, con los problemas endocrinológicos, el enfoque diagnóstico en el estudio de las amenorreas debe comenzar con la realización de una buena historia clínica, interrogando sobre los siguientes aspectos ^{4, 13, 14}.

1. Edad de la paciente: es frecuente que las irregularidades menstruales, incluyendo las amenorreas, se presenten en los extremos de la vida reproductiva, esto es, en menores de 16 años y en las mayores de 40 años; se da, sobre todo, por los cambios hormonales perimenopáusicos o alrededor de la menarca que pueden presentarse con ausencia del ciclo.
2. Edad de la menarca: el retardo de la menstruación muchas veces lo podemos asociar con estados de hipoestrogenismo causante de amenorrea y por ello se debe buscar una causa.
3. Historia menstrual de la mujer: preguntar cómo han sido sus ciclos durante su edad reproductiva, desde cuándo menstruó, cómo iniciaron sus ciclos, cada



- cuánto, si han sido regulares o irregulares con o sin anticonceptivos, cuándo inició su planificación, con qué la inició y con qué la continua.
4. Presencia de síntomas: calores o síntomas vasomotores, sudoración, cefalea, alteraciones visuales.
 5. El uso de anticonceptivos desde cuándo, cuánto tiempo y con qué método planifica en el momento de la consulta.
 6. Cambios personales que haya presentado, hábitos alimenticios, cambios de peso, ya sea de perder o aumentar de peso, en forma rápida y en corto tiempo, si ha tenido situaciones de estrés personal y sicosocial, si hace ejercicio de alto rendimiento varias horas al día.
 7. Historias obstétricas: si ha tenido embarazos, complicaciones en el postparto o postcesárea que se haya expuesto a sangrados abundantes que requirió de transfusiones. Si ha tenido legrados que pudieron afectar el endometrio o cirugías del cérvix, como conización.
 8. Antecedentes quirúrgicos: si ha tenido cirugías pélvicas, del ovario, útero o del cérvix que pudieran afectar algunos de estos órganos.
 9. Antecedentes patológicos: presencia de otras enfermedades endocrinas que afectan la funcionalidad del eje: enfermedades de la tiroides, de la suprarrenal, enfermedades crónicas o enfermedades crónicas que afecten el peso.
 10. Antecedentes familiares: edad de la menopausia de familiares de primera línea de consanguinidad, principalmente la madre; la presencia de insuficiencia ovárica primaria en otros miembros familiares.
 11. Medicamentos que pueden afectar el ciclo: anticonceptivos, dispositivos, anticóncitos, etc.

■ Examen físico

Durante el examen físico tener en cuenta lo siguiente¹⁵:

1. Peso.
2. Talla.
3. Índice de masa corporal.
4. Evaluar, si es posible, el porcentaje de grasa corporal.
5. Palpar cuello buscando algún aumento de la glándula tiroides.
6. Evaluar presencia de signos de hiperandrogenismo: hirsutismo, acné o alopecia y signos de virilización: clitoromegalia, voz ronca y aumento de masa muscular.
7. Desarrollo de las mamas y presencia de galactorrea.

8. Examen ginecológico completo: aunque este es de suprema importancia más en las amenorreas primarias; presencia de atrofia vaginal.

Si hacemos una buena historia clínica y un buen examen físico con todos los parámetros enunciados, podemos hacer un acercamiento diagnóstico e ir sospechando en qué parte del eje está la alteración y así orientar mejor las ayudas diagnósticas que vamos a necesitar.

■ Ayudas Diagnósticas^{3,10}

En todos los casos de amenorrea se debe descartar primero un embarazo con una prueba y lo ideal sería una B-HCG cuantitativa.

Los exámenes básicos para hacer el diagnóstico de la causa de amenorrea son:

- TSH: Hormona estimulante de la tiroides.
- Prolactina.
- FSH: Hormona folículo estimulante.
- LH: Hormona luteinizante.
- Estradiol.
- Ecografía transvaginal.

Con la FSH, LH y estradiol prácticamente se evalúa el funcionamiento del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario y, con ellos, podemos determinar si estamos al frente de una paciente que tiene estrógenos (estradiol) o si está en hipoestrogenemia, lo cual con los datos de la historia clínica nos orienta a la causa de su amenorrea. La prolactina siempre se debe solicitar en el *pool* de exámenes iniciales, recordemos que es el 10% al 20% de las causas de amenorrea⁸. Las alteraciones tiroideas son las patologías más frecuentes de alteración endocrina de la mujer y pueden llegar a alterar el ciclo menstrual y ser la causa de anovulación crónica, por lo que se debe descartar siempre. Con estos exámenes iniciales podemos ubicar la característica endocrina de la amenorrea y si se trata de un hipogonadismo (ausencia de estrógenos) o de una anovulación crónica (ausencia de ovulación, de cuerpo lúteo y, por lo tanto, de progesterona, pero sí hay estrógenos)^{15,16}.

Con estos exámenes iniciales y los datos de una buena historia clínica terminamos de completar las ayudas diagnósticas necesarias para encontrar la



causa específica de la amenorrea y, de esta manera, poder ofrecer el tratamiento adecuado y determinar el pronóstico de fertilidad de la paciente. En la figura 1 se resume el enfoque de la paciente con amenorrea secundaria.

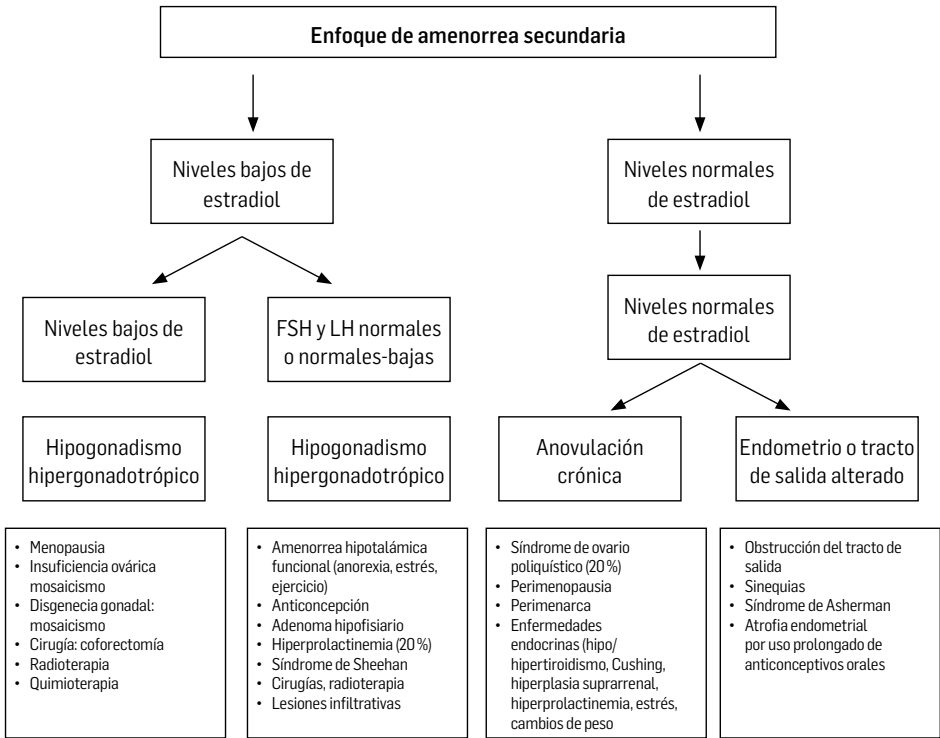
Otros exámenes endocrinos complementarios para precisar la causa de la amenorrea¹²:

- Testosterona total, dehidroepinandrosterona sulfato y 17 Oh progesterona: en presencia de signos de hiperandrogenismo. Para precisar causas de anovulación crónica: síndrome de ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal, tumores de ovario o suprarrenal.
- Cortisol libre en orina de 24 horas y prueba de supresión con dexametasona: ante la sospecha de un hipercortisolismo o síndrome de Cushing.
- Hormona antimulleriana: en mujeres con sospecha de insuficiencia ovárica primaria e interesadas en fertilidad.
- Perfil hipofisiario completo: fuera de la FSH, LH estradiol y prolactina, TSH, T4 libre, ACTH, cortisol y somatomedina C. En los casos de alteraciones hipotalámicas- hipofisarias: tumores, infecciones, cirugías o radioterapia que comprometan unas o todas las hormonas hipofisarias¹⁷.

Otras ayudas necesarias para precisar el diagnóstico^{3,15}:

- Cariotipo: como parte del estudio de la falla ovárica o insuficiencia ovárica primaria en mujeres menores de 40 años.
- Perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos y HDL colesterol) y perfil glicémico (glucosa, hemoglobina glicosilada y curva de tolerancia a la glucosa) para evaluar el riesgo metabólico asociado a algunas causas de amenorreas, como obesidad y síndrome ovario poliquístico y frecuentemente alterados en estas patologías.
- Resonancia magnética de hipófisis o silla turca: en caso de sospecha de patología hipofisaria o de adenomas hipofisarios.
- Resonancia magnética de pelvis: en caso de anomalías uterinas.
- Histeroscopia para evaluar cavidad endometrial.

● **Figura 1.** Enfoque de la amenorrea secundaria.



Fuente: Elaboración propia con base en referencias^{1,3,8}.

Otra ayuda diagnóstica que nos facilita la posible causa de amenorrea es la famosa prueba de progestágenos orales. Se trata de dar a una mujer en amenorrea acetato de medroxiprogesterona 10 mg vía oral por 5 a 10 días y esperar en los 7 días siguientes la respuesta endometrial^{12,18}. Si sangra confirma que sus niveles de estrógenos están bien, ya que sí hubo respuesta ese endometrio está bajo el influjo de estradiol. Si no sangra es por las siguientes razones: endometrio atrófico por niveles de estradiol bajo (hipoestrogenismo); endometrio atrófico por influjo de niveles altos de andrógenos (hiperandrogenismo) o daño endometrial que puede ser transitorio o permanente (endometritis crónica, TBC endometrial, síndrome de Asherman). Algunos para diferenciar estas últimas causas de daño endometrial vs. hipoestrogenismo, complementan la prueba de progesterona realizando un ciclo de estrógenos por 21 a 25 días más progesterona por 10 a 14 días. Si la mujer sangra después de este ciclo de hormonas significa que el endometrio está sano



y la causa de la amenorrea es por hipoestrogenismo, ya sea hipergonadotrópico o hipogonadotrópico. Si no sangra hay que evaluar el endometrio y el mejor método sería realizar una histeroscopia que lo evalúa directamente¹³.

En la figura 2 se propone una forma resumida para el enfoque de la amenorrea secundaria, partiendo de los datos de historia clínica y examen físico.

■ Tratamiento

Frente a una mujer con trastorno del ciclo menstrual, el objetivo principal como médicos es diagnosticar la causa por la cuál presenta la amenorrea o anovulación crónica. Hacer un buen diagnóstico de la causa es importante, porque de este dependerá el tratamiento y el pronóstico, principalmente desde el punto de vista de la fertilidad y si va a necesitar terapia hormonal.

Las amenorreas pueden ser transitorias, intermitentes o definitivas, según la causa y la afectación del eje hormonal^{19,20}.

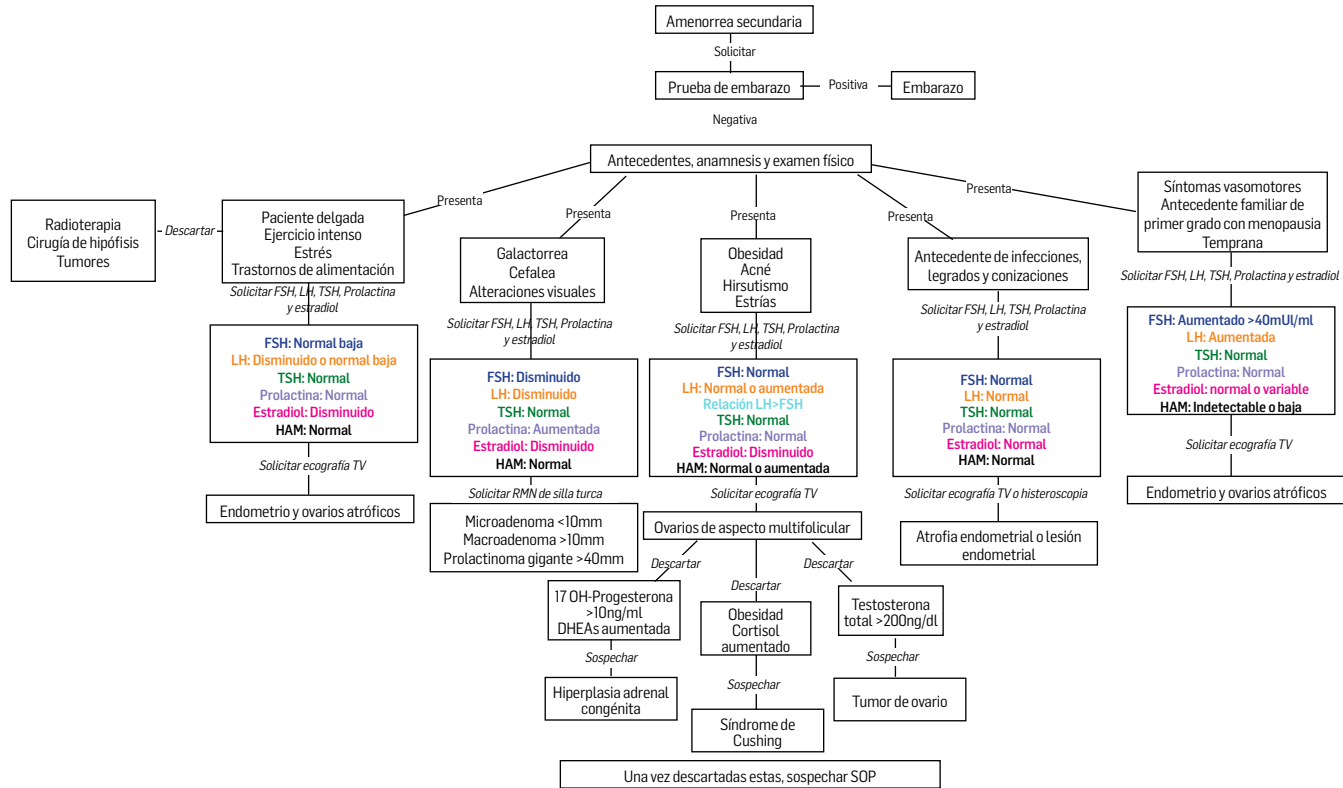
Patologías como amenorreas hipotalámicas por trastornos alimenticios, anorexia-bulimia, estrés o ejercicio intenso recuperan el eje y su ciclo menstrual siempre y cuando se controle y se recupere el motivo causante. Por lo general son amenorreas cuya recuperación es lenta y muchas veces necesitarán terapia hormonal cíclica de estrógenos y progesterona^{19,20}.

Causas como insuficiencia ovárica primaria por lo general deberán recibir terapia hormonal en forma definitiva hasta que lleguen a la edad equiparable a la mujer menopaúsica.

El tratamiento hormonal de las amenorreas en general comprendería²¹:

1. Si la causa es por anovulación crónica: primero manejar la causa específica.
2. Tratamiento hormonal en caso de necesitarlo: progestágenos cíclicos por 10 a 14 días cada mes o uso de anticonceptivos.
3. Si la causa es por un hipogonadismo hipergonadotrópico o falla ovárica.
4. Tratamiento hormonal: estrógenos más progestágenos en forma cíclica, estrógenos más progestágenos en forma continua o uso de anticonceptivos, dependiendo de la edad de la paciente, factores de riesgo y comorbilidades.

● **Figura 2.** Algoritmo diagnóstico de la amenorrea secundaria.



Fuente: Elaboración propia por Luisa Montoya Vargas y Diana Catalina Jaramillo.



5. Si la causa es por hipogonadismo hipogonadotrópico: manejar la causa específica. Si es por hiperprolactinemia el uso de medicamentos agonistas.
6. Dopaminérgicos, como la cabergolina, tienen muy buena respuesta con recuperación del eje rápidamente.
7. Tratamiento hormonal: estrógenos más progestágenos en forma cíclica (se prefiere en los casos de amenorrea hipotalámica funcional para recuperar el eje) o estrógenos más progestágenos en forma continua o uso de anticonceptivos, dependiendo de la edad, factores de riesgo, comorbilidades y deseo de la paciente.
8. Si la causa es uterina por alteración del endometrio o daño endometrial: manejar la causa y en los casos de atrofia severa el uso de estrógenos más progestágenos cíclicos para tratar de activar ese endometrio.

■ Conclusiones

La amenorrea secundaria es uno de los motivos más frecuente en la consulta ginecológica y de medicina general. Debemos tener en cuenta que siempre que se presente detrás hay una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario-endometrio. La clave para el buen diagnóstico está en realizar una buena historia clínica: un interrogativo detallado pensando en las diferentes causas y examen físico completo. Antes de iniciar cualquier tratamiento se debe buscar la causa específica del problema para así determinar el pronóstico y el manejo adecuado.

■ Referencias bibliográficas

1. Taylor HS, Pal L, Seli E. Amenorrhea. In: Speroff's L, editor. *Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility*. Philadelphia-Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokio: Wolters Cluwer; 2020. p. 821-939.
2. Skull J. Amenorrhoea. *Current Obstetrics & Gynecology*. Ago 2001;4:225 -232.
3. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):39-48. PMID: 31259490.
4. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, Pinkerton JV, Lumsden MA, Santen RJ. Approach to the patient with new onset secondary amenorrhea: is tis primary ovarian insufficiency?. *J of Clin Endoc & Metabolism*. 2022;107(3):825-35.
5. Heiman DL. Amenorrhea. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2009;36(1): 1-17. doi:10.1016/j.pop.2008.10.005
6. Bachmann GA, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 1982;144(1):98-102.
7. Mejía RJM, Giraldo EHA, Henao CG, Sánchez EF. Amenorrea secundaria, estudio y análisis de 124 casos. *Rev. colomb. obstet. ginecol*. 1982;33(3):151-58.
8. Pérez LE. Anovulación y amenorrea secundaria: enfoque fácity práctico. *Revista Med*. 2021;28(2):85-102. <https://doi.org/10.18359/rmed.4853>
9. Current evaluation of amenorrhea. *Fertility and Sterility*. 2008;90(5):S219-S225. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.038.
10. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2013;87(11):781-8. PMID: 23939500.
11. Pereira K, Brown AJ. Secondary amenorrhea: diagnostic approach and treatment considerations. *Nurse practitioner*. 2017;42(9):34-41.
12. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea: a committee opinion. *ASRM Pages*. Jul 2024;122(1):52-61.
13. Pitts S, DiVasta AD, Gordon CM. Evaluation and Management of Amenorrhea. *JAMA*. 2021;326(19):1962-1963. doi:10.1001/jama.2021.13312.
14. Protocolo sego. Amenorrea primaria y secundaria [Internet]. 2013 [citado 21/10/2023];56(7):387-392. Disponible en: [https:// www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-protocolo-sego-amenorrea-primaria-secundaria--S0304501313000988](https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-protocolo-sego-amenorrea-primaria-secundaria--S0304501313000988)
15. Lord M, Sahni M. Secondary Amenorrhea. *StatPearls* [Internet] 2024 [citado 21/10/2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431055/>
16. Saadedine M, Kapoor E, Shufelt C. Functional hypothalamic amenorrhea: recognition and management of a challenging diagnosis. *Clin Proc*. 2023;98(9):1376-85.



17. Shrestha S, Neupane S, Gautam N, Dubey RK, Jha AC, Doshi NR, Jayan A. Association of Thyroid Profile and Prolactin Level in Patient with Secondary Amenorrhea. *Malays J Med Sci.* 2016;23(5):51-56. doi: 10.21315/mjms2016.23.5.7
18. Nawaz G, Rogol AD. Amenorrhea. *StatPearls* [Internet] 2024 [citado 22/10/2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482168/>
19. Saldanha N, Fisher M. Menstrual disorders in adolescents and young adults with eating disorders. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022;52(8):101240.
20. Huhmann K. Menses Requires Energy: A Review of How Disordered Eating, Excessive Exercise, and High Stress Lead to Menstrual Irregularities. *Clin Ther.* 2020;42(3):401-7.
21. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas M C. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):7-19.



Amenorrea hipotalámica funcional

María Patricia Hormaza Ángel

Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Subespecialista en Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana Universidad Católica de Chile.

María Alejandra Mejía Carmona

Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

El ciclo menstrual regular es un marcador de bienestar físico y mental en todas las mujeres en edad reproductiva. Múltiples factores pueden actuar como disruptores de la fisiología del eje hipotalámico-pituitario-ovárico (HPO) y causar trastornos menstruales¹. Dentro de estos, la amenorrea hipotalámica funcional es uno de los trastornos endocrinos crónicos que causa una alteración en la secreción pulsátil de hormonas en el hipotálamo que, a su vez, da como resultado la supresión del eje hipotalámico-pituitario-ovárico. Es explicada predominantemente por el estrés, la disminución de la ingesta calórica, el ejercicio excesivo o una combinación de estos². Además, es una condición que afectará negativamente la salud de las mujeres en edad fértil sobre el sistema esquelético, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso, la función sexual y la salud mental. El tratamiento se guía principalmente en eliminar la causa subyacente y cambios en los estilos de vida, si no obtienen respuesta con el manejo conservador se debe iniciar manejo con terapia hormonal entre otras descritas en la literatura^{1,2}. Este capítulo tiene como objetivo realizar una amplia revisión sobre el tema y orientar el enfoque adecuado para el manejo de las pacientes con este diagnóstico.



Definición

Para definir la amenorrea hipotalámica es importante comprender el término amenorrea, esto es, la ausencia de menstruación. Esta a su vez puede ser categorizada como amenorrea primaria o secundaria. La primaria es la ausencia de menarca en las mujeres, que está dada por la edad y según el desarrollo de los caracteres sexuales; por lo tanto, se considera amenorrea primaria en mujeres mayores o iguales a 15 años con desarrollo sexual normal o mayores o iguales a 13 años sin desarrollo sexual normal. La amenorrea secundaria es el cese de la menstruación después de la menarca³.

Con base en los términos anteriores, la amenorrea hipotalámica funcional se define como una forma de hipoestrogenismo que se manifiesta durante al menos 6 meses y que no se debe a causas orgánicas ni anatómicas identificables⁴. Por lo general, es causada por una secreción deficiente de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que, a su vez, conduce a una falla en la liberación de gonadotropina pituitaria y esteroides gonadales^{1,2,4}. Esto puede ser explicado por diversos factores etiológicos, como la malnutrición o la restricción calórica, la depresión, el estrés psicógeno, el gasto energético excesivo relacionado con el ejercicio o una combinación de todos los anteriores. Es importante tener en cuenta, que esta condición es un diagnóstico de exclusión y siempre se deben descartar otras etiologías que explican la amenorrea secundaria.

Epidemiología

La amenorrea hipotalámica funcional es responsable de aproximadamente el 25% al 35% de los casos de amenorrea secundaria y también puede explicar el 3% de los casos de amenorrea primaria⁵. Es una condición que se describe en el 10% de mujeres que realizan ejercicio de alto rendimiento y hasta en el 4% de las mujeres adolescentes y adultas jóvenes con un diagnóstico de trastornos de la conducta alimentaria. El estrés emocional también está asociado con amenorrea hipotalámica y se ha considerado tanto una causa como un efecto de la enfermedad, aunque datos sobre la presentación de esta entidad en pacientes con estrés son limitados⁶.

Al scanear el código QR encontrará la guía de práctica clínica desarrollada por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, Sociedad Europea de Endocrinología y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica.



■ Etiopatogenia

El funcionamiento normal del eje hipotalámico-pituitario-ovárico es esencial para una adecuada función ovulatoria. Las gonadotropinas, es decir, la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH), son secretadas por la glándula pituitaria como consecuencia de la estimulación pulsátil de la GnRH generada en el hipotálamo⁷. La amenorrea hipotalámica se explica por una señalización anormal entre el hipotálamo y la glándula pituitaria donde se produce una secreción anormal de GnRH. Esta secreción reducida de GnRH conduce a niveles de LH y FSH que son insuficientes para mantener la foliculogénesis completa y la función ovárica normal, que resulta con la consiguiente deficiencia de estrógenos⁸. El patrón alterado de secreción de gonadotropinas impide la maduración de los folículos ováricos y la secreción de estrógenos, lo que da lugar a ciclos anovulatorios y amenorrea. Estos pulsos deficientes de GnRH se han asociado con diferentes procesos fisiopatológicos relacionados con pérdida de peso, ejercicio extremo o el estrés, en los cuales se han descrito alteraciones en diferentes neuromoduladores que cumplen funciones de estimulación o inhibición, alterando la función hipotalámica⁹, todos estos se presentan en la tabla 1. El grado de alteración del eje HPO depende de diferentes factores: la intensidad y gravedad de los factores estresantes, factores personales y ambientales, alteraciones genéticas o epigenéticas¹⁰.

■ **Tabla 1.** Mecanismos fisiopatológicos en amenorrea hipotalámica.

Neuromodulador	Relación con HPO	Etiología
IGF – 1	Disminuye	Estrés, ejercicio
T4 – T3	Disminuye	Estrés
LEPTINA	Disminuye	Trastornos alimentarios
KISSPEPTIN	Disminuye	Trastornos alimentarios, estrés, ejercicio
CORTISOL	Aumenta	Estrés, ejercicio
GRELINA	Aumenta	Trastornos alimentarios

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en las referencias^{9,10}.



La consecuencia final de esta alteración a nivel del eje HPO es el hipoestrogenismo sostenido, que a la larga es el responsable de la alteración a nivel de múltiples sistemas. Dentro de estos, el metabolismo óseo, al cual se le dificulta la consecución del pico de masa ósea, favoreciendo así una reducción de la densitometría mineral ósea (DMO) y exponiendo al paciente a un mayor riesgo de fracturas por fragilidad. A nivel del sistema cardiovascular se presenta una disfunción endotelial, un deterioro del sistema vasodilatador del óxido nítrico, actividad anormal del sistema nervioso autónomo, activación del sistema angiotensina-renina y aumento del colesterol total y triglicéridos, aumentando el riesgo de presentar enfermedades cardio metabólicas¹¹.

También se ha descrito un trasfondo genético, como lo demuestra la identificación de algunas mutaciones genéticas posiblemente relacionadas con el hipogonadismo hipogonadotrópico en hasta el 13% de las mujeres con amenorrea⁷.

■ Características clínicas

La principal manifestación clínica es ausencia de menstruación que por lo general es crónica (presentación de más de 6 meses). Debido a que las mujeres con amenorrea hipotalámica funcional tienen deficiencia de estrógenos, corren un mayor riesgo de sufrir las consecuencias de la deficiencia de esta hormona esteroidea y consultan por algunas de ellas: amenorrea o trastornos del ciclo menstrual, baja densidad ósea o fractura patológica, infertilidad, atrofia vaginal y disfunción sexual. Los sofocos rara vez ocurren en mujeres con amenorrea hipotalámica, a menos que hayan interrumpido recientemente la terapia con estrógenos; la presencia de sofocos debe sugerir otro diagnóstico, como insuficiencia ovárica primaria. También corren el riesgo de presentar comorbilidades psiquiátricas, como ansiedad y trastornos del estado de ánimo¹².

El examen físico es importante para evaluar el peso y la composición corporal, el índice de masa corporal, el hirsutismo, la hipotermia, la bradicardia, la piel delgada y los signos de otras causas de amenorrea (por ejemplo, acné, seborrea, galactorrea, cefalea y trastornos visuales).

Diagnóstico

Se basa esencialmente en una buena historia clínica. La evaluación inicial debe incluir la historia clínica de la paciente (antecedentes personales, aparición de la menarca, ciclos menstruales, tiempo y modalidad de la amenorrea), una evaluación psicológica detallada, así como una investigación de las actitudes del paciente, los hábitos de ejercicio y alimentación, las fluctuaciones de peso y la identificación de cualquier situación de estrés inducida por pérdidas, problemas familiares o laborales^{1,2,10}.

Como en toda mujer con amenorrea de inicio reciente, primero se deben descartar otras causas antes de diagnosticar esta condición. Los hallazgos de apoyo en el examen físico incluyen evidencia de disminución de los efectos del estrógeno y ausencia de otras enfermedades importantes. Adicionalmente, el perfil hormonal, el cual debe incluir estudios de gonadotropinas, función tiroidea, prolactina y hormonal sexuales; estos son de gran ayuda para el estudio de los principales diagnósticos diferenciales^{4,12} y se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales.

	Amenorrea hipotalámica	Insuficiencia ovárica prematura	Síndrome de ovario poliquístico	Hiperprolactinemia
LH	< 10	> 25	< 15	< 10
FSH	< 10	> 25	< 10	< 10
LH/FSH	1 o < 1	FSH > LH	LH > FSH	LH < FSH
Estradiol	< 50	< 50	50 o más	< 50 o Normal
Prolactina	Normal baja	Normal	Normal o Normal alta	Alta
TSH	Normal baja	Normal	Normal	Normal o alta
DHEAS	Normal	Normal baja	Normal alta	Normal
Testosterona	Normal o Normal baja	Normal baja	Alta o Normal alta	Normal Normal baja
17 OHP	Normal baja	Normal baja	Normal	Normal

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia⁴.



Por lo general, también se debe solicitar un hemograma completo, la evaluación de su perfil de lípidos y el metabolismo de la glucosa, la tasa de sedimentación o la proteína C reactiva y un panel metabólico básico para excluir afecciones inflamatorias y también pruebas serológicas para excluir la enfermedad celíaca¹².

Algunas guías y expertos recomiendan realizar una densidad mineral ósea (DMO) basal, medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), si la amenorrea está presente durante más de seis meses o incluso antes en aquellas con antecedentes o sospecha de deficiencia nutricional grave¹³. No hay evidencia o recomendaciones claras en cuanto a la periodicidad del seguimiento. La solicitud de densitometría ósea, a todas, no deja de ser controversial, debido a que a veces puede producir más angustia y estrés a la paciente y al propio médico, motivando a iniciar tratamiento para mejorar masa ósea, tipo bifosfonatos, que no están indicados. Lo mejor es individualizar a la paciente y solicitarle el examen a aquellas pacientes que lleven más tiempo en amenorrea sin mejoría o en las que presentan varios factores de riesgo. Muchas veces estas pacientes con solo tratar la causa adyacente mejoran, en otras ocasiones es necesario iniciar la terapia hormonal hasta que el eje hormonal reinicie labores.

■ Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la amenorrea hipotalámica incluyen la restauración de la función ovárica ovulatoria, la fertilidad y la reducción de las consecuencias nocivas a largo plazo (mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis, depresión y otras afecciones psiquiátricas)¹⁴. El tratamiento se basa principalmente en eliminar la causa subyacente y cambios en los estilos de vida. Si no obtienen respuesta con el manejo conservador se debe iniciar manejo con terapia hormonal entre las descritas en la literatura, mientras se recupera de la causa que a veces se demora meses o años. Por ejemplo, una paciente con amenorrea por trastornos alimentarios o anorexia, hasta que no recupere su peso y su porcentaje de grasa adecuadamente, puede durar varios meses sin menstruación.

Los tratamientos se pueden dividir en tratamiento no farmacológico, el cual se considera como pilar del tratamiento y, el farmacológico, si no hay respuesta al anterior^{1,14}.

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento inicial es el no farmacológico y debe orientarse al abordaje de la causa primaria (por ejemplo, abordaje del estrés, reducción del ejercicio, corrección de la pérdida de peso). Se ha demostrado en un considerable número de pacientes la recuperación espontánea de la función menstrual mediante la modificación del estilo de vida, orientación psicológica o acomodación al estrés ambiental. Dentro de estas se recomienda lo siguiente:

- **Ingesta calórica adecuada para el gasto de energía:** se debe instruir a los pacientes para que aumenten la ingesta calórica o reduzcan el ejercicio y trabajen para aumentar su peso corporal, una mejor estrategia es apuntar al peso igual o superior al peso en el que se perdió la menstruación. Se ha demostrado que un aumento del 10% del peso puede llevar al retorno de los ciclos menstruales¹⁵.
- **Mejorar los comportamientos alimentarios en personas con trastornos subyacentes:** es importante un enfoque multidisciplinario que cuente con psicología, psiquiatría y nutrición, para abordar los trastornos alimentarios. El tratamiento tiene como objetivo el cese de los pensamientos y comportamientos restrictivos, la restauración de la nutrición y el peso apropiados, y el funcionamiento normal del cuerpo¹⁶.
- **Reducción del estrés:** es importante discutir sobre este tema y establecer metas para disminuir el estrés^{15,16}.
- **La terapia cognitiva conductual:** se ha demostrado que conduce a la recuperación ovulatoria, reduce los niveles de cortisol y aumenta los niveles de leptina y TSH¹⁷.

Tratamiento farmacológico

La indicación de iniciar tratamiento farmacológico se da cuando no hay evidencia de recuperación después de 6 a 12 meses de intervenciones en el estilo de vida. Se centra en terapia de reemplazo hormonal, manejo de la fertilidad y de la baja masa ósea. También se han realizado estudios que incluyen terapia con leptina y kispentina, los cuales se ha demostrado beneficio. En la guía clínica se hacen las siguientes recomendaciones⁴:

- **Terapia de reemplazo hormonal:** se sugiere iniciar una terapia hormonal con estradiol transdérmico y progesterona cíclica. Por lo general, se recomienda



el uso de parches transdérmicos de 17-beta E2 (100 mcg) que se aplican continuamente con 200 mg de progesterona micronizada cíclica durante 12 días cada mes (para protección del endometrio)¹⁸. En nuestro medio no contamos con el parche de estradiol de 100 microgramos, solo parches de 50 ug y otras presentaciones de estradiol en gel transdérmico o en puff de pulverizador, o estradiol por vía oral.

Otras opciones de progestina cíclica incluyen 5 a 10 mg de medroxiprogesterona o 5 mg de noretindrona durante 10 a 14 días. Adicionalmente, el reemplazo de estrógenos locales puede ayudar con el tratamiento de la sequedad vaginal y la dispareunia.

- **Manejo de la fertilidad:** puede lograrse mediante la inducción de la ovulación con clomifeno en casos leves o con gonadotropinas menopáusicas humanas. Se describe en casos severos la administración pulsátil de GnRH¹⁹.
- **Manejo de la baja masa ósea:** las estrategias de control más eficaces para la pérdida ósea siguen siendo inicialmente el manejo conservador con estrógenos, antes descrito; además de la reposición de calcio y vitamina D. Sin embargo, en algunas pacientes que no se logra exitosamente el control de su etiología primaria, existe una necesidad de tratamiento farmacológico efectivo a largo plazo para proteger los huesos. Actualmente, los datos recomiendan el reemplazo transdérmico de estrógenos como la estrategia óptima para la prevención de baja masa ósea. Otro de los tratamientos utilizados son aquellos para el manejo de la osteoporosis. Dentro de los más usados se cuenta con los bifosfonatos, los cuales cuentan con un número limitado de estudios que evalúan la pérdida ósea relacionada con la amenorrea hipotalámica, por lo que no se recomiendan²⁰. mejores preferible el manejo con agentes anabólicos como la teriparatida, con buenos resultados en diferentes estudios²¹.
- **Nuevas terapias en estudio:** se han estudiado opciones con fines terapéuticos que tienen como objetivo actuar sobre los diferentes procesos fisiopatológicos, dentro de estos encontramos en la literatura estudios con buenos resultados acerca del uso de L- Carnitina, un compuesto con un efecto positivo sobre el aumento de los niveles de LH, administración de Leptina, el cual en estudios demuestra ciclos menstruales ovulatorios en el 38% , pulsatilidad de LH y aumento en niveles de estradiol, IGF-1, hormona tiroidea y marcadores de formación ósea²² y la Kisspeptin-54 presenta el papel más prometedor como opción terapéutica, viene por el uso de una infusión continua en dosis variables durante 10 horas, que fue asociado con un aumento en la pulsatilidad de la LH en todas las mujeres²³.

■ Conclusión

La amenorrea hipotalámica es una causa común de amenorrea en mujeres de edad reproductiva que puede pasar desapercibida. Una evaluación clínica minuciosa es crucial para diagnosticar a estas mujeres, establecer la causa factor e iniciar intervenciones oportuna y apropiadamente. Las opciones de tratamiento deben ser personalizadas y tienden a centrarse en aliviar los problemas nutricionales subyacentes o estrés psicosocial por estilo de vida e intervenciones conductuales. La terapia hormonal puede resultar útil en el futuro, especialmente en aquellas mujeres que no responden al tratamiento conductual de primera línea. Se están estudiando nuevas alternativas, las cuales prometen buenos resultados.

■ Referencias bibliográficas

1. Ruiz-Zambrana A, Berga SL. A Clinician's Guide to Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Clin Obstet Gynecol*. 2020;63(4):706-19.
2. Gordon CM. Functional Hypothalamic Amenorrhea. *N Engl J Med*. 2010;363(4):365-71.
3. Cron JA. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):39-48.
4. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413-39.
5. Berga SL. Functional Hypothalamic Amenorrhea. In: Huhtaniemi I. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier; 2019. p. 444-50.
6. Tranoulis A, Soldatou A, Georgiou D, Mavrogianni D, Loutradis D, Michala L. Adolescents and young women with functional hypothalamic amenorrhoea: is it time to move beyond the hormonal profile? *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(4):1095-101.
7. Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Extensive personal experience. 1999;84(6):7.
8. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:204201882094585.
9. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarząbek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, et al. Functional hypothalamic amenorrhoea — diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol Pol*. 2015;66(3):252-68.
10. Meczekalski B, Niwczyk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;67:102288.
11. Shufelt C, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017;35(03):256-62.



12. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I, Bondanelli M, Vena W, Ambrosio MR. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: an overview. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(9):1001-10.
13. Pedreira CC, Maya J, Misra M. Functional hypothalamic amenorrhea: Impact on bone and neuropsychiatric outcomes. *Front Endocrinol.* 2022;13:953180.
14. Pape J, Herbison AE, Leeners B. Recovery of menses after functional hypothalamic amenorrhoea: if, when and why. *Hum Reprod Update.* 2021;27(1):130-53.
15. Saldanha N, Fisher M. Menstrual disorders in adolescents and young adults with eating disorders. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022;52(8):101240.
16. Huhmann K. Menses Requires Energy: A Review of How Disordered Eating, Excessive Exercise, and High Stress Lead to Menstrual Irregularities. *Clin Ther.* 2020;42(3):401-7.
17. Michopoulos V, Mancini F, Loucks TL, Berga SL. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2013;99(7):2084-2091.e1.
18. Shen ZQ, Xu JJ, Lin JF. Resumption of menstruation and pituitary response to gonadotropin-releasing hormone in functional hypothalamic amenorrhea subjects undertaking estrogen replacement therapy. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(10).
19. Tranoulis A, Laios A, Pampanos A, Yannoukakos D, Loutradis D, Michala L. Efficacy and safety of pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy among patients with idiopathic and functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;109(4):708-719.e8.
20. Behary P, Comninou AN. Bone Perspectives in Functional Hypothalamic Amenorrhoea: An Update and Future Avenues. *Front Endocrinol.* 2022;13:923791.
21. Fazeli PK, Wang IS, Miller KK, Herzog DB, Misra M, Lee H, et al. Teriparatide Increases Bone Formation and Bone Mineral Density in Adult Women With Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1322-9.
22. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, Matarese G, Gao C, Stefanakis R, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108(16):6585-90.
23. Abbara A, Eng PC, Phylactou M, Clarke SA, Richardson R, Sykes CM, et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6739-53.



Transtornos de la secreción de prolactina

María Patricia Hormaza Ángel

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Subespecialista de Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana de la Universidad Católica de Chile.

Eliana Carolina Saldarriaga Hernández

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Proceso de Entrenamiento y profundización en Endocrinología Ginecológica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

La hiperprolactinemia con una prevalencia del 0,4% al 5% en la población general, se considera una de las endocrinopatías más frecuentes. En las mujeres que presentan trastornos menstruales como amenorrea primaria, oligomenorrea o sangrado uterino anormal la prevalencia de hiperprolactinemia es baja; sin embargo, en mujeres con amenorrea secundaria la prevalencia llega a ser de 5,5% en mujeres entre 11 y 20 años y del 13,8% entre los 21 y 30 años¹. En mujeres con galactorrea la prevalencia es del 25%; si además de galactorrea existen alteraciones menstruales como la oligomenorrea la prevalencia se eleva hasta un 46% y hasta 75% de las mujeres con amenorrea y galactorrea. En un 17% de las mujeres afectadas se presenta de manera concomitante con Síndrome de ovario poliquístico (SOP). Es más frecuente entre las mujeres de 25 a 34 años. En la mayoría de las publicaciones se habla de una prevalencia entre mujeres que acuden a clínicas de fertilidad de entre 20% y 30% y la frecuencia de hiperprolactinemia en mujeres asintomáticas, pero infértiles es de alrededor del 5%^{2,3}. La supresión del eje hipotalámico-pituitario-gonadal mediante la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropina pulsátil debido a la hiperprolactinemia es una causa frecuente de hipogonadismo hipogonadotrópico y una etiología endocrina común de la infertilidad⁴.



La hiperprolactinemia es definida por niveles de prolactina sérica (PRL), por encima del límite superior de la normalidad (el valor es mayor a 25 ng/ml en mujeres y de 20ng/ml en hombres) en dos ocasiones distintas⁵. Por lo tanto, un nivel elevado de PRL debe repetirse al menos una vez. Sin embargo, si los niveles de PRL están elevados >100 ng/ml, una medición de PRL puede ser suficiente para diagnosticar hiperprolactinemia⁶.

La elevación de los niveles séricos de PRL tiene múltiples etiologías que se pueden dividir en causas fisiológicas, farmacológicas y patológicas (Tabla 1). La hiperprolactinemia ocurre fisiológicamente con el embarazo, la lactancia, el estrés, el sueño, el coito, la estimulación del pezón y el ejercicio⁶.

Los prolactinomas son la causa más común de hiperprolactinemia después de excluir el embarazo, el hipotiroidismo primario y los fármacos que aumentan los niveles de PRL. Representan aproximadamente el 40% de todos los tumores pituitarios con una prevalencia estimada de 100 por 1 millón de habitantes. Los prolactinomas se diagnostican principalmente en mujeres de 20 a 40 años. Es el adenoma más frecuente encontrado en los niños y adolescentes y el más prevalente adenoma hipofisario de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)⁷. Los carcinomas pituitarios secretores de prolactina son muy raros⁸.

Aunque los niveles de prolactina > 200 a 250 ng/ml son muy sugestivos de prolactinomas, ocasionalmente se pueden encontrar en otras afecciones y hasta el 25% de los pacientes con microprolactinomas se pueden observar niveles de prolactina < 100 ng/ml, valores que por lo general se encuentran en la mayoría de los pacientes con pseudoprolactinomas, hiperprolactinemia inducida por fármacos o enfermedades sistémicas².

Algunas condiciones pueden conducir a niveles de PRL falsamente bajos, particularmente el llamado efecto gancho o prozona ("efecto Hook"), que es un artefacto de los inmunoensayos causado por un nivel extremadamente alto de PRL que saturan los anticuerpos, por lo que no marca la inmunoreactividad, lo que resulta en un falso valor bajo de prolactina. En estos casos se recomienda diluir la muestra de sangre en 1:100 en varias soluciones para que se mida con exactitud la verdadera la PRL circulante². El efecto gancho debe considerarse en todos los pacientes con adenomas hipofisarios grandes y niveles de PRL dentro del rango normal o solo ligeramente elevados (< 200 ng/ml). Un efecto gancho que se pasa por alto puede conducir a un diagnóstico incorrecto y a una intervención

quirúrgica innecesaria en pacientes con prolactinomas. Otro desafío importante es la macroprolactinemia, un hallazgo común que es necesario identificar, ya que generalmente no requiere tratamiento. Aunque la mayoría de los pacientes macroprolactinémicos son asintomáticos, muchos de ellos pueden presentar galactorrea o trastornos menstruales, así como anomalías neurorradiológicas, debido a la concomitancia de otras enfermedades⁹.

Otras causas patológicas de hiperprolactinemia incluyen tumores hipotalámicos (craneofaringiomas, meningiomas) y enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, histiocitosis), daño del tallo hipofisario, lesiones de la pared torácica (cirugía mamaria, herpes zoster), trastornos hepatorenales y producción ectópica de prolactina (carcinoma de células renales, teratomas de ovario)¹⁰.

■ **Tabla 1.** Causas de hiperprolactinemia.

Fisiológicas	Embarazo, lactancia, estrés, ejercicio, coito, sueño
Patológicas	Enfermedades sistémicas: Hipotiroidismo primario, Insuficiencia adrenal, Síndrome de Ovario poliquístico, Insuficiencia renal, Cirrosis hepática, Pseudocirosis, Epilepsia, trauma neurogénico en la pared torácica, quirúrgico, herpes zoster, enfermedad de Parkinson, seudocirosis (embarazo psicológico).
	Enfermedades Hipotalámicas: tumores (Craneofaringiomas, Disgerminomas, Meningiomas), Enfermedades infiltrativas (Histiocitosis, Sarcoidosis), metástasis, radiación craneal, quiste de Rathke.
	Enfermedades Hipofisarias: Prolactinoma, acromegalia, tirotropinomas, Enfermedad de Cushing, enfermedades infiltrativas, metástasis, hipofisitis, Síndrome de la silla vacía.
	Enfermedades del Tallo: inflamatorias (hipofisitis, granulomatosis), sarcoidosis, histiocitosis de las Células de Langerhans, infecciones (tuberculosis), neoplasias (germinomas), trauma.
	Neurogénicas: lesiones de la pared torácica (quemaduras, cirugías de mama, toracotomías, herpes zoster), lesiones de la médula espinal (epidimomas cervicales, tabes dorsalis, tumores extrínsecos), estimulación de la mama.
	Idiopática
	Producción de Prolactina Ectópica: carcinoma renal, teratoma ovárico, gonadoblastomas, Linfoma no Hodgkin, cáncer de cuello uterino, adenocarcinoma colorectal. Macroprolactinemia.



Fisiológicas	Embarazo, lactancia, estrés, ejercicio, coito, sueño
Farmacológicas	Antipsicóticos: haloperidol, clorpromazina, flupentixol, risperidona, paliperidona, molindone, amisulpiride, olanzapina, aripiprazol.
	Antidepresivos: clomipramina, amoxapina, amitriptilina, desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, escitalopram, sertralina, citalopram, venlanfaxina, duloxetina, roboksetina, pargilina, clorgiline.
	Antihipertensivos: verapamilo, alfametildopa, reserpina, labetalol.
	Proquinéticos: metoclopramida, domperidona.
	Bloqueadores del receptor H2: cimetidina, ranitidina.
	Otros: estrógenos, anestésicos, opiáceos, metadona, alprazolam, heroína, cocaína, morfina, THC, abuso de alcohol.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Generalidades, efectos y regulación de la prolactina

La prolactina (PRL) es una hormona peptídica secretada principalmente por las células lactotrofas de la glándula pituitaria anterior y recibió su nombre por su papel en la producción de leche durante la lactancia. La PRL ejerce muchas otras acciones biológicas, incluidos efectos sobre la osmorregulación, el crecimiento y el desarrollo, la función inmune, el cerebro y el comportamiento, la angiogénesis, la endocrinología y el metabolismo. De acuerdo con la diversidad funcional de la PRL, sus receptores (PRL - R) se encuentran en la mayoría de los tejidos y tipos de células, y la hormona circula a lo largo de la vida humana en niveles similares entre mujeres y hombres (ligeramente más altos en las mujeres), aunque se elevan significativamente durante el embarazo y la lactancia^{11,12}.

La PRL es un polipéptido monocatenario de 23 kDa de 199 aminoácidos, con tres enlaces disulfuro intramoleculares entre seis residuos de cisteína^{3,11}. Tiene tres formas en circulación: la PRL monomérica con peso molecular (PM) de 23 kDa y representa el 85% del total de PRL inmunorreactivas. Es la forma predominante de PRL en individuos sanos y pacientes con prolactinomas. La PRL dimérica (PM de 48 a 56 kDa) comprende del 5% al 10%, consta de monómeros glicosilados que forman agregados y son clínicamente benignos; y la macro-PRL (PM >150 kDa), responsable del 5% al 10% de la PRL circulante en pacientes sanos, está compuesta de complejos antígeno-anticuerpo de PRL monomérica e inmunoglobulina, más comúnmente IgG¹². Los ensayos de PRL de rutina no pueden distinguir las 3 formas de PRL circulante².

El gen PRL humano, ubicado en el cromosoma 6, se compone de 5 exones y 5 intrones y codifica una sola PRL en humanos que se transcribe principalmente en los lactotrofos, que constituyen aproximadamente el 15% a 25% del número total de células hipofisarias en ambos sexos, sin embargo, hay muchas fuentes extrapituitarias de PRL, incluidos los linfocitos, los fibroblastos de la piel, el cerebro, la mama, la decidua y la próstata y las células del tejido adiposo^{13,14}. El receptor de prolactina (PRL-R) es una proteína transmembrana de la superfamilia de receptores de citocinas/hematopoyetina, estructuralmente relacionada con la GH, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, la eritropoyetina y la interleucina. PRL-R está codificado por un solo gen ubicado en el cromosoma 5, cerca del gen del receptor de GH. Se expresa en diferentes tejidos, incluyendo las gónadas, el útero, la mama, el hígado, los riñones, las glándulas suprarrenales, el cerebro, el corazón, la hipófisis, la piel y las células del sistema inmunitario¹⁵.

La secreción de prolactina es pulsátil y sigue un ritmo circadiano con la concentración plasmática más alta alcanzada durante el sueño y la más baja observada en la mañana alrededor de 2 a 3 horas después de despertarse. Los niveles aumentan durante la ovulación⁴. La dopamina producida en los núcleos arqueado y paraventricular del hipotálamo es el principal factor inhibidor de la PRL al unirse al receptor D2 de las células lactotrofas hipofisarias. Otros factores inhibidores menos importantes como son el ácido gama amino butírico (GABA), la somatostatina, el péptido asociado a la GnRH y las endotelinas, mientras que neuropéptidos como la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), el estradiol, la oxitocina, la vasopresina, las endorfinas y el polipéptido intestinal vasoactivo promueven la secreción de PRL¹⁶.

La actividad principal de la prolactina es su efecto lactotrófico sobre el epitelio de la glándula mamaria, así como la regulación de la función gonadal al inhibir la excreción de GnRH y la secreción de la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). La prolactina también demuestra efectos reguladores en el sistema inmunitario, el tejido adiposo, el tejido conectivo, el sistema cardiovascular y la secreción de insulina¹⁷.

El concepto de niveles bajos de PRL circulante como síndrome clínico apareció por primera vez en 2009, en asociación con disfunción sexual en la que los pacientes varones con niveles séricos de PRL <5 ng/ml mostraron un mayor riesgo de enfermedad metabólica¹⁸. Además, se produjo una menor incidencia de eventos



cardiovasculares importantes en pacientes con los niveles más altos de PRL (12 a 35 ng/ml). Se han observado niveles menores de PRL en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y se asocian inversamente con signos de enfermedad metabólica (circunferencia de cintura, elevación de triglicéridos y disminución de lipoproteínas de alta densidad - HDL) y con resistencia a la insulina. Además, los niveles séricos más bajos de PRL durante el embarazo predicen de forma independiente un mayor riesgo de diabetes posparto e incidencia de prediabetes¹⁹. En los últimos años se ha respaldado la idea de que los niveles bajos de PRL (<7 ng/ml) tienen un impacto negativo en el metabolismo de la población general, con lo que se puede concluir que la hiperprolactinemia patológica produce alteraciones metabólicas deletéreas y, en el otro extremo del espectro, los niveles bajos de PRL también son perjudiciales para la homeostasis metabólica, mientras que los niveles normales y medio-altos de PRL (<100 mg/dl) protegen la homeostasis metabólica¹⁵.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder a un artículo científico donde podrá profundizar en el metabolismo y funciones de la prolactina.



■ Diagnóstico

El diagnóstico de hiperprolactinemia se realiza con niveles de prolactina sérica (PRL) por encima del límite superior de la normalidad (mayor a 25 ng/ml en mujeres y de 20ng/ml en hombres) en dos ocasiones distintas⁵. Por lo tanto, un nivel elevado de PRL debe repetirse al menos una vez. Sin embargo, si los niveles de PRL están elevados >100 ng/ml, una medición de PRL puede ser suficiente para diagnosticar hiperprolactinemia. Con la comprobación de prolactina alta se debe identificar la causa. Es indispensable hacer una buena historia clínica con un interrogatorio y examen físico completo, preguntando por síntomas, antecedentes patológicos, hospitalizaciones, traumas, cirugías y principalmente medicamentos que está tomando la paciente. Al examen físico, evaluar si hay galactorrea y evaluar alteraciones visuales o compresión de pares craneanos⁶.

Además de la determinación de la prolactina, se deben obtener valores de TSH, T4 libre y de los niveles de creatinina para descartar otras causas secundarias de hiperprolactinemia. En todos los pacientes se debe descartar siempre

acromegalia, midiendo somatomedina C o IGF-1, principalmente si presenta macroadenomas, incluso cuando no hay manifestaciones de esta enfermedad³.

Para evaluar la presencia de un adenoma hipofisario, es esencial la realización de una resonancia magnética (RM) de hipófisis o silla turca simple y con contraste con gadolinio. Es la ayuda diagnóstica de elección para la valoración del área hipotálamo-hipofisaria. Al confirmar un microadenoma, por lo general, no necesita otras ayudas diagnósticas a diferencia de los macroadenomas que, dado el caso, se deben realizar ayudas complementarias como campimetría, valoración neuro - oftálmica completa e indispensable evaluación de todos los ejes hormonales de la hipófisis: tiroides, suprarrenal, gonadotropo y somatotropo⁵. La resonancia magnética está indicada siempre que se encuentra una prolactina mayor de 100 ng/ml, cuando existan síntomas y signos de efecto de masa (parálisis, cefalea constante, intensa y persistente), alteraciones visuales o en la campimetría y en presencia de apoplejía pituitaria y de hipopituitarismo⁶.

Cuando un paciente presenta ausencia o pocos síntomas relacionados, pero niveles altos o muy altos de prolactina, puede cursar con una macroprolactinemia, que se define como una afección en la que más del 60% de la PRL circulante está compuesta de macroprolactina (ver generalidades de la PRL). La hiperprolactinemia resultante de la macroprolactinemia se basa en un retraso en la eliminación de macro-PRL en lugar de un aumento de la producción de PRL. Como la macroprolactina se presenta con una baja actividad biológica, la mayoría de los pacientes con macroprolactinemia son asintomáticos. En este caso, si se quiere corroborar, se debe solicitar al laboratorio que realice la prueba de precipitación con glicolpolietileno para el diagnóstico de la macroprolactinemia².

■ Abordaje clínico del paciente con hiperprolactinemia

El primer paso en la evaluación de una hiperprolactinemia es la determinación de la causa subyacente (Tabla 1).

Las causas fisiológicas son comunes y por lo general aumentan la prolactina a valores leves a moderados. El embarazo y la lactancia son las causas fisiológicas que más incrementan la prolactina secundaria a la elevación propia de los estrógenos durante el embarazo y, además, pueden aumentarse los valores de



prolactina hasta 10 veces más del valor normal en el tercer trimestre, luego regresan a valores normales a partir de la sexta semana postparto. La lactancia también se asocia a un incremento significativo de la prolactina, tanto por la hiperplasia de las células lactotropas mediada por los estrógenos, como por succión y estimulación del pezón²⁰.

Las enfermedades sistémicas se asocian con prolactina elevada a niveles leves a moderados, por alteración en el aclaramiento renal o el aumento de péptidos que incrementan la producción de PRL (ver generalidades de la PRL)¹⁶. Así, por ejemplo, en el 30 % de los pacientes con insuficiencia renal crónica y en el 60 % de los pacientes con cirrosis hepática puede haber hiperprolactinemia moderada²¹. El uso de medicamentos es una de las causas más frecuentes a descartar de cara al paciente de hiperprolactinemia. Pueden actuar a través de diferentes mecanismos (Tabla 2), dando como resultado un aumento de la PRL a niveles entre 25 a 100 ng/ml, sin embargo, algunos de estos medicamentos, dependiendo del tiempo y la dosis, podrían elevar la prolactina a valores mayores de 100 ng/ml y causar incluso hipogonadismo¹¹.

Tabla 2. Mecanismos de elevación de PRL por medicamentos.

Medicamentos	Mecanismo
Estrógenos	Aumento de la transcripción del gen de PRL
Risperidona, haloperidol, metoclopramida, domperidona, sulpirida	Antagonistas del receptor de dopamina
Reserpina, metildopa	Agotando la dopamina
Verapamilo, heroína, morfina	Inhibiendo la producción de dopamina hipotalámica
Antidepresivos tricíclicos, cocaína, anfetamina, inhibidores de la monoaminoxidasa	Inhibiendo la recaptación de dopamina
Opiáceos, fenfluramina, fluoxetina, sibutramina.	Inhibiendo la recaptación de serotonina

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Los tumores de hipófisis que alteran la prolactina se pueden clasificar en dos grupos: tumores no funcionantes que comprimen el tallo hipofisiario y, los adenomas de la funcionantes de la hipófisis productores de prolactina¹². Los

tumores no funcionantes como el craneofaringioma, localizados en el tallo hipofisiario o otras masas paraselares, pueden comprimir u obstruir el tallo pituitario, interrumpiendo el paso de la dopamina del hipotálamo a la hipófisis, aumentando la prolactina por falta del efecto inhibitorio por parte de la dopamina. El aumento generalmente es menor de 100 ng/ml, aunque el 3% puede presentar valores mayores a este²².

Los prolactinomas producen, por la hiperplasia de las células lactotropas, un aumento en la secreción hormonal. Cifras de prolactina superiores a 250 ng/ml son altamente sugestivas de prolactinomas y las cifras a partir de 500 ng/ml son diagnósticas, principalmente de los macroadenomas. Los carcinomas productores de prolactina son extremadamente raros⁸.

En presencia de un prolactinoma, se debe descartar una acromegalia concomitante, ya que el 50% de los pacientes con hiperprolactinemia también tiene un tumor mixto secretor de la hormona de crecimiento y, aunque es más raro, los prolactinomas pueden formar parte de la neoplasia endocrina múltiple MEN1 (prolactinomas, adenoma de la paratiroides y tumores gastrointestinales). Es necesario evaluar el calcio en estos pacientes y preguntar por síntomas relacionados con estos tumores gastrointestinales y de hiperparatiroidismo durante el interrogatorio⁶.

El diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática se ha reservado para pacientes sin una causa obvia, ni evidente de hiperprolactinemia. Se presume que en muchos casos son pequeños prolactinomas que podrían estar presentes, pero que son tan pequeños (< 3 mm) que no alcanzan a ser detectados por la resonancia. También podrían resultar de una disfunción reguladora del hipotálamo o, muy raramente, por mutaciones de pérdida de función en el gen del receptor de la prolactina. Corresponde a un 3,6% de las causas de la hiperprolactinemia y en el 30% presentan normalización espontánea⁵.

En resumen, frente a una paciente con niveles de prolactina altos, en ausencia de embarazo, se deben descartar otras causas de hiperprolactinemia. Debe medirse TSH, T4L y creatinina, descartando patología tiroidea y renales. En el interrogatorio se debe indagar acerca de enfermedades sistémicas y uso de medicamentos que puedan explicar elevación de PRL. Ante síntomas y signos de irritación cortical y PRL \geq 100 ng/ml se debe solicitar una imagen de silla turca. En presencia de prolactinomas, es necesario determinar los niveles de IGF-1, somatomedina C,

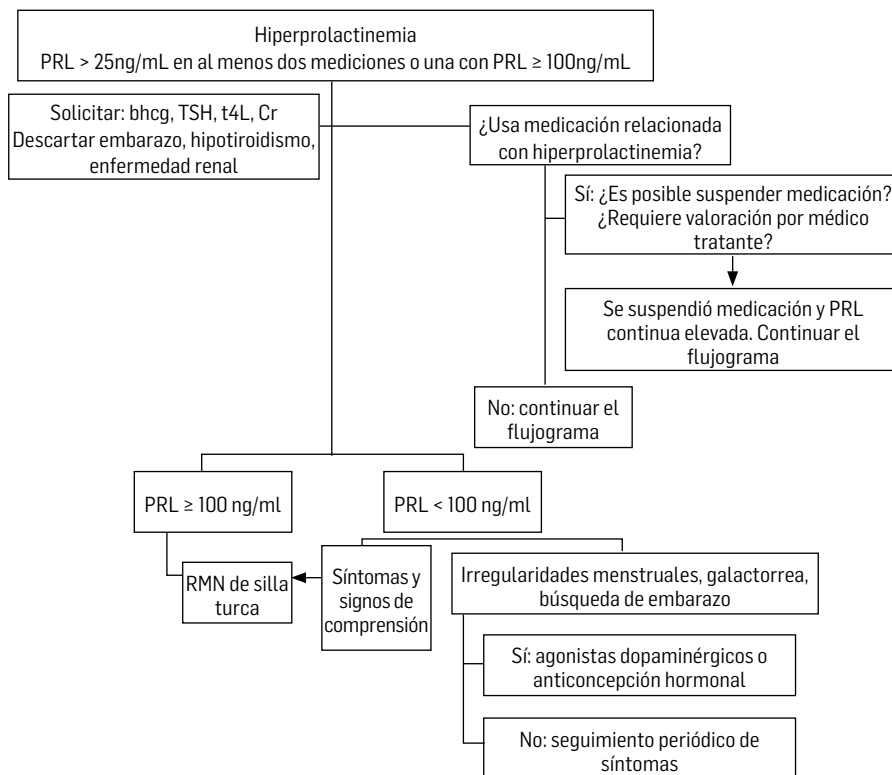


para descartar que no sea un tumor mixto productor de hormona de crecimiento. En presencia de un prolactinoma asociado a síntomas de hiperparatiroidismo o tumores gastrointestinales como gastrinoma o insulinoma, se debe pensar que estamos frente a un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) (Ver esquema 1)²³.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder a la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Endocrina para el diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia.



● Esquema 1. Abordaje de la paciente con hiperprolactinemia.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Manifestaciones clínicas

Los síntomas clásicos asociados con la hiperprolactinemia monomérica o verdadera en las mujeres son amenorrea, oligomenorrea y galactorrea. En los hombres, la hiperprolactinemia se asocia con reducción de la libido, disfunción eréctil y galactorrea. Estos síntomas resultan del efecto inhibitor de la PRL sobre la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina del hipotálamo, mediante la inhibición de las neuronas kisspeptina que expresan los receptores de PRL. Este hipogonadismo adquirido, cuando se presenta crónico inducido por hiperprolactinemia, se asocia con disminución de la densidad mineral ósea en ambos sexos⁶.

Los pacientes con lesiones en SNC pueden presentar síntomas y signos de efecto de masa dados por el tamaño de la lesión (parálisis, cefalea constante, intensa y persistente) y alteraciones visuales⁶. Los macroprolactinomas y, con menos frecuencia, los microprolactinomas pueden provocar deficiencias del eje de la hormona del crecimiento (GH), de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Los pacientes deben ser evaluados para detectar características clínicas asociadas, realizar pruebas para detectar deficiencias de hormonas pituitarias y tratarse adecuadamente según las pautas estándar²⁴.

Las manifestaciones en niños incluyen retraso de la pubertad, galactorrea y amenorrea primaria en las niñas. Las pacientes con macroprolactinemia tienen menos probabilidades que los pacientes con hiperprolactinemia verdadera de experimentar oligomenorrea y galactorrea, pero pueden presentarla hasta en un 14%².

■ Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la hiperprolactinemia son:

1. Recuperar y restaurar la función gonadal, mejorando el hipogonadismo hipogonadotrópico y disminuyendo la pérdida de masa ósea.
2. Mejorar los síntomas que acompaña la hiperprolactinemia: controlar las irregularidades del ciclo menstrual, la amenorrea y suspender la galactorrea.
3. Recuperar la fertilidad.
4. Disminuir el tamaño del adenoma hipofisario, fundamental cuando se trata de un macroadenoma que compromete estructuras vecinas, como el quiasma óptico o la misma hipófisis. Además, prevenir la recurrencia del adenoma y la progresión tumoral.



El tratamiento de la hiperprolactinemia dependerá de la causa que la produce, el nivel de prolactina y de los síntomas que se presentan. Si la hiperprolactinemia es producida por un problema de tiroides, renal o hepático, con el manejo adecuado de la patología de base se controlará la hiperprolactinemia.

El paciente con PRL elevada por medicamentos, se debe evaluar si el medicamento se puede suspender o cambiar por parte del médico experto. Se espera que, tras tres días de suspender la medicación, la prolactina alcance niveles normales. Esta medida es válida para la mayoría de los medicamentos, excepto para los antisicóticos y antidepresivos que no se deben suspender o modificar, por el riesgo de descompensación de la enfermedad de base. Se debe discutir primero con psiquiatría para posible cambio. Si al cambiar o suspender el medicamento la prolactina no mejora, está indicado el uso de resonancia magnética de hipófisis para descartar otra patología. Si el medicamento es de uso crónico y no se puede suspender y la paciente presenta un hipogonadismo, estaría indicado el uso de terapia hormonal con estrógenos más progesterona o el uso de anticonceptivos para manejo de la consecuencia endocrina¹⁰.

Pacientes con hiperprolactinemia secundaria a tumores no funcionantes, más los del tallo hipofisario, el tratamiento con agonista de la dopamina puede mejorar los niveles de PRL, pero no es el tratamiento definitivo, requerirá valoración por especialista en Neurocirugía y Oncología, según el caso, para definir el tratamiento dirigido¹⁰.

La Pituitary Society publicó directrices sobre el diagnóstico y tratamiento de los adenomas secretores de prolactina (prolactinomas) en 2006 y en conjunto con la Endocrine Society en 2011. En 2023 se validó una Declaración de Consenso actualizada que ha influido notablemente en la práctica clínica, incluida la incorporación de factores de transcripción en la clasificación del adenoma hipofisario, los efectos adversos a largo plazo de la terapia con agonistas de dopamina, los resultados después de la retirada de agonistas de dopamina y los avances en la resección quirúrgica de tumores²⁴.

El manejo de los adenomas productores de prolactina, prolactinomas, fundamentalmente es médico y los agonistas de la dopamina son el tratamiento de primera línea que pueden reducir eficazmente el nivel de la prolactina y reducir el tamaño del tumor¹⁰. Sin embargo, la mejoría en las tasas de remisión y la disminución notable en las complicaciones, justifican una reevaluación del papel de la cirugía como una alternativa viable al tratamiento de primera línea con agonistas de la dopamina de los prolactinomas en pacientes seleccionados²⁴.

■ Tratamiento médico de las pacientes con prolactinomas

La terapia médica con agonista de la dopamina (AD) es la primera opción para el manejo de los prolactinomas, tanto micro como macroprolactinomas.

Farmacológicamente los DA se clasifican en compuestos derivados del ergot (bromocriptina, cabergolina) o no derivados del ergot (quinagolida, ropinirol). La bromocriptina y la cabergolina están aprobadas por la FDA para el tratamiento de la hiperprolactinemia y las prolactinomas en los EEUU; la quinagolida está aprobada en Europa y Canadá. A pesar de sus diversas estructuras químicas, todos los DA suprimen la secreción de PRL, uniéndose a los receptores D₂ de los lactotrofos hipofisarios o de las células tumorales secretoras de PRL. Sin embargo, las diferencias en la selectividad del receptor de cada DA afectan la eficacia bioquímica y el perfil de efectos secundarios de cada fármaco²⁵. En Colombia no se dispone de DA no derivados del ergot, por lo que la bromocriptina y la cabergolina son los más utilizados. Ambos son efectivos para lograr los objetivos del tratamiento²⁶.

La bromocriptina (BMC) es un medicamento menos selectivo, actúa en los receptores D₁ y D₂ del hipotálamo, tiene una vida media más corta, por lo que se debe dar dosis una diaria de 2,5 mg y presenta mayores efectos secundarios y más frecuentes: síntomas gastrointestinales, neurológicos, hipotensión.

La cabergolina (CAB) es más selectiva que la BMC sobre los receptores D₂, tiene una vida media más larga, lo que brinda la oportunidad de tomarla una o dos veces por semana y presenta menos efectos secundarios. La dosis promedio es de 0,25 mg a 1 mg semanal de acuerdo con la respuesta y control de los niveles de PRL. La CAB normaliza la prolactina en un 83% vs 59% de la bromocriptina en pacientes con hiperprolactinemia con amenorrea y tiene mayor eficacia en reducir el volumen del tumor en un 96% para la CAB vs 64% para la BMC²⁷. Por esto, se ha recomendado usar cabergolina con preferencia a otros agonistas de dopamina, porque tiene mayor eficacia en la normalización de los niveles de prolactina, mayor reducción en el tamaño del tumor y menos efectos secundarios.

Como norma general, todos los macroadenomas se deben tratar, iniciando de manera rápida el tratamiento médico, para evitar las complicaciones de progresión de tamaño, evitar la compresión del quiasma óptica y el riesgo de



apoplejía hipofisiaria, sino se logra mejoría se contemplará la posibilidad de cirugía. Los microadenomas son por lo general de comportamiento benigno y es muy rara la progresión de un micro a un macroadenoma. Los microprolactinomas sintomáticos se deben tratar con AD, mientras que los que son totalmente asintomáticos o en pacientes en menopausia, no es necesario tratarlos y se les permite el manejo expectante con vigilancia en el tiempo. Incluso, pacientes con microadenomas que no desean embarazo y se encuentran con anticonceptivos hormonales, pueden prescindir del uso de AD, esperando control sintomático y terapia para el hipogonadismo secundario con los anticonceptivos hormonales¹.

La CAB ha demostrado, a dosis de 0,125 a 1 mg dos veces a la semana, la normalización de los niveles de prolactina en el 95% de los pacientes que tienen un microadenoma y restaura la menstruación en el 82% de las mujeres que presentan amenorrea. La dosis requerida de cabergolina por lo general es de 0,25 a 3 mg /semana. Ocasionalmente pueden requerir dosis más altas hasta 11 mg/semana en pacientes con macroadenomas²⁷.

Una vez iniciado el tratamiento se deben controlar los niveles de PRL entre tres a cuatro semanas y ajustar la dosis si es necesario hasta alcanzar la normalidad. Para los microadenomas, la resonancia se repite al año del tratamiento, para los macroadenomas, el control será entre uno y tres meses dependiendo del tamaño de la lesión, la persistencia de síntomas y el compromiso que presente. Como en el macroadenoma puede haber compromiso del quiasma óptico, es necesario evaluar la visión por medio de una campimetría¹².

Un factor crítico en el manejo de los prolactinomas es la decisión de la suspensión del tratamiento, ya que con la interrupción repentina del agonista dopaminérgico, se corre el riesgo de reaparición y recurrencia del tumor, sobre todo si se trata de macroadenomas. Se ha establecido que los pacientes deben recibir terapia con AD durante al menos dos años desde que sus niveles de prolactina se hayan normalizado y que se compruebe una reducción en el volumen del tumor en más del 50% o que no se vean residuos tumorales en la resonancia magnética de control. En estos casos los AD se pueden reducir a la dosis mínima necesaria para mantener la estabilidad del nivel de la prolactina, para controlar el tamaño de tumor en los casos de macroadenoma o, incluso, suspender del todo la medicación cuando se trata de microadenomas resueltos. Para los macroadenomas, debido a que su comportamiento puede ser más agresivo, la duración del tratamiento puede extenderse indefinidamente con la dosis mínima requerida²⁶.

En el caso de la paciente que no logra controlar los niveles altos de prolactina con AD a las dosis estándar, se debe aumentar la dosis según respuesta a la máxima tolerable, sino se logra el control, ni la reducción del tamaño del tumor, se debe pensar en tratamiento quirúrgico.

A pesar de la eficacia de los DA, la resistencia farmacológica y la intolerancia a los medicamentos limitan su uso en algunos pacientes. Se han informado tasas de interrupción de la medicación de hasta el 3,9% y el 12% con el tratamiento con cabergolina y bromocriptina, respectivamente. La bromocriptina y la cabergolina carecen de especificidad por el receptor D_2 y exhiben afinidad por los receptores adrenérgicos D_1 y α , lo que puede potenciar los efectos secundarios. Aunque la cabergolina se tolera mejor y puede tener más afinidad por receptores D_2 , tiene una alta afinidad por el subtipo 2B del receptor de serotonina 5-hidroxitriptamina (5HT-2B) expresado en las válvulas cardíacas, lo que genera preocupación sobre su uso extendido y lleva en ocasiones a recomendar un seguimiento ecocardiográfico periódico en los pacientes tratados a largo plazo o con dosis altas (mayor de 2 mg/ semana)²⁵. La sociedad británica de ecocardiografía y la sociedad de endocrinología recomiendan realizar un ecocardiograma transtorácico en una paciente en quien se inicia tratamiento y se considera que requerirá altas dosis (macroadenomas), esto antes de iniciar el tratamiento con AD y repetir la ecocardiografía transtorácica a los cinco años después de comenzar la CAB en pacientes que toman una dosis semanal total menor o igual a 2 mg. Si no ha habido cambios en la exploración de cinco años, podría continuar haciendo la ecocardiografía cada cinco años. Si un paciente está tomando más de una dosis semanal total de 2 mg, entonces se recomienda la ecocardiografía anual³.

La resistencia a los agonistas dopaminérgicos se define como la inhabilidad para alcanzar los niveles normales de prolactina o para reducir al menos el 50% del volumen del tumor con la dosis máxima permitida de DA¹. Generalmente ocurre en un 10% de los pacientes tratados con cabergolina y en el 25% de los tratados con la bromocriptina. Cuando hay resistencia frente a uno de los dos medicamentos, la opción es cambiar por otro fármaco disponible, con mayores tasas de éxito con CAB o los no derivados del ergot. El 80% de los resistentes a la bromocriptina logra niveles normales de prolactina al cambiar a cabergolina³.

La recurrencia varía del 26% al 69% y depende del tamaño del tumor inicial. Es necesaria la vigilancia a largo plazo con niveles de prolactina cada tres meses en el primer año y luego en forma anual y si hay aumento nuevamente de la prolactina de nuevo realizar resonancia magnética.



Manejo quirúrgico y radioterapia en las pacientes con prolactinomas

La cirugía transesfenoidal realizada por un neurocirujano experimentado puede lograr normoprolactinemia inicial en hasta el 93% de los individuos con microprolactinomas y el 75% de aquellos con macroprolactinomas seleccionados. Sin embargo, estas remisiones pueden ser de corta duración y se han observado tasas de recurrencia de hiperprolactinemia de alrededor del 20% después de la normalización quirúrgica de los niveles séricos de prolactina, que oscila entre un 10% de recurrencia en pacientes con microprolactinoma y un 25% en pacientes con macroprolactinoma²⁴.

Tabla 3. Indicaciones de tratamiento quirúrgico en prolactinomas.

Situaciones urgentes: apoplejía hipofisaria o fuga del líquido cefalorraquídeo, complicación rara, pero urgente, por prolactinomas gigantes que erosionan el piso sellar y que generalmente requiere intervención neuroquirúrgica.

Resistencia o intolerancia a las altas dosis de agonistas dopaminérgicos.

Contraindicaciones médicas a la terapia con agonista dopaminérgicos.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Los macroprolactinomas invasivos o prolactinomas gigantes generalmente se tratan con terapia de primera línea con agonistas de la dopamina y la cirugía se reserva para la rinorrea del LCR espontánea o inducida por agonistas de la dopamina. Sin embargo, se podría preferir la cirugía en el contexto de una pérdida de visión rápida o progresiva con prolactinomas grandes, o en aquellos con grandes componentes quísticos o hemorrágicos para asegurar la descompresión inmediata de las vías visuales. Además, se podría considerar la cirugía citorreductora en pacientes resistentes a los agonistas de la dopamina para mejorar el resultado del tratamiento médico posterior.

Las mujeres que desean un embarazo también podrían preferir la cirugía inmediata, ya que la fertilidad generalmente se restablece después de la resección del adenoma. En aquellas con macroprolactinomas, la reducción del adenoma antes del embarazo podría evitar los síntomas de agrandamiento durante el embarazo²⁴.

Los efectos de la cirugía son el riesgo de hipopituitarismo parcial o total, diabetes insípida, fístula del líquido cerebral e infección local. El hipopituitarismo total o parcial es la complicación permanente más seria de la cirugía. Puede afectar una o todos los ejes hormonales hipofisarios, como la producción de la tiroidea, cortisol y de estrógenos y progestágenos, lo que implica que se debe reemplazar con la terapia correspondiente. Después de la reducción con la cirugía, por lo general se continúa con la terapia médica para terminar de normalizar los niveles de prolactina en casi la mitad de los adenomas resistentes y con dosis más bajas de agonistas de dopamina²⁶.

La radioterapia solo se usa cuando hay resistencia a la medicación o el prolactinoma es muy agresivo o maligno y la cirugía no fue suficiente. Los niveles de prolactina se normalizan en 26% a 52% de los pacientes después de la radioterapia, el crecimiento tumoral se controla en 89–92% y el hipopituitarismo ocurre en una tercera parte de los pacientes. En pacientes con prolactinomas malignos, los cuales son muy raros, se sugiere el uso de temozolomida que es una terapia citostático alquilante, utilizado como quimioterapia para varios tipos neoplásicas del SNC²⁶.

■ Seguimiento con imagen de SNC

Para los macroprolactinomas, la resonancia magnética debe repetirse entre tres y seis meses después del inicio del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, ya que una reducción de tamaño a los tres meses después de iniciar cabergolina podría predecir una mayor respuesta a largo plazo o control bioquímico. En el caso de los microprolactinomas, la nueva exploración depende del seguimiento clínico y bioquímico, pero puede repetirse después de un año, o al menos cuando se considera la retirada de los agonistas de la dopamina. Como puede ocurrir crecimiento de adenoma con prolactinomas bioquímicamente resistentes tratados con agonistas de dopamina, se debe considerar el seguimiento por imágenes en caso de niveles séricos de prolactina persistentemente elevados o en aumento²⁴.

Para los microprolactinomas y macroprolactinomas que responden al tratamiento, no es necesario obtener imágenes cada un año, a menos que los niveles séricos de prolactina aumenten persistentemente. Sin embargo, los macroprolactinomas que responden parcialmente o aquellos cercanos al quiasma óptico pueden requerir imágenes anuales periódicas durante los primeros tres años y con menor



frecuencia a partir de entonces. Los síntomas que sugieren apoplejía hipofisaria justifican la obtención de imágenes inmediatas²⁴.

Cuando se considera suspender agonistas dopaminérgicos, la ausencia de adenoma residual en la resonancia magnética es un factor pronóstico a favor de probabilidad de recurrencia baja. Se debe realizar la resonancia nuevamente si la PRL aumentan progresivamente o si se desarrollan síntomas con afectación neurológica nuevamente.

Después de una intervención quirúrgica, la resonancia se debe realizar entre tres y seis meses para establecer una nueva línea de base. Se pueden realizar imágenes en serie para los adenomas parcialmente resecaos y resistentes a los agonistas de la dopamina en intervalos iniciales de imágenes de seis a doce meses. Los adenomas completamente resecaos deben volver a obtener imágenes solo si aumentan los niveles séricos de prolactina, o si se desarrollan síntomas²⁴.

■ Hiperprolactinemia en casos especiales

Prolactinomas y menopausia: la hiperprolactinemia no es frecuente en menopausia. Los casos en los que se encuentra de manera incidental una PRL elevada, son mujeres que han tenido historia de hiperprolactinemia por micro o macroadenoma y llegan a la menopausia. Las que presentan un microadenoma, independiente si es antes o después de la menopausia, no se benefician del tratamiento con AD. En los casos, de presentar un macroadenoma, que venía siendo tratado con AD, estos deben continuar en la dosis mínima necesaria para controlar los niveles de prolactina y, sobre todo, controlar el crecimiento o recurrencia del tumor. Los prolactinomas de diagnóstico novo, que se detecta en la postmenopausia son usualmente macroadenomas, con hallazgos clínicos variables y atípicos que pueden pasar desapercibidos por un tiempo. Estos adenomas por lo general son invasivos, con niveles altos de prolactina y responden al tratamiento médico con AD, normalizando los niveles de prolactina, controlando el tamaño del tumor y mejorando la función hipofisaria. Usualmente el tratamiento es por largo tiempo, reduciendo la dosis de la cabergolina a la mínima necesaria. La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos no está contraindicada en estas pacientes²⁸.

Prolactinomas y embarazo: durante el embarazo normal, debido a un aumento de 10 veces las concentraciones de PRL, no se recomienda medir los niveles sanguíneos en

forma rutinaria. Las decisiones terapéuticas en las mujeres con prolactinomas deben tomarse según los síntomas y signos que presenten y no por las concentraciones plasmáticas de prolactina. El riesgo de crecimiento tumoral sintomático durante el embarazo es del 2,2 – 5% para mujeres con microprolactinomas, pero se puede elevar hasta el 31% en macroprolactinomas. Si las pacientes con macroadenomas han sido tratadas previamente con cirugía o radioterapia, el riesgo de crecimiento sintomático es solo del 2,8-4,3%, similar al de los microadenomas²⁰.

Es prudente mantener el tratamiento con agonistas dopaminérgicos en mujeres con macroadenomas que han conseguido gestación mientras se encontraban con este tratamiento, sobre todo si los tumores son invasivos o están cerca del quiasma óptico. No existe evidencia que indique efectos teratogénicos de los medicamentos AD disponibles para el tratamiento (ambos en la categoría B para la gestación). Para estas pacientes se debe hacer control clínico, campimetría visual cada tres meses y si es necesario resonancia magnética de hipófisis si se sospecha crecimiento acelerado.

Las pacientes con microadenomas pueden suspender el tratamiento una vez conocen sobre el estado de gestación. Tras el periodo postparto y de lactancia, se podría reiniciar el tratamiento, de ser necesario, tras una nueva valoración clínica²⁰.

■ Conclusiones

La hiperprolactinemia es un motivo frecuente en la consulta ginecológica, aunque a veces representa un reto en el diagnóstico y tratamiento. Para minimizar los errores en la práctica clínica al diagnosticar y tratar la hiperprolactinemia se debe iniciar con una evaluación sistémica, realizando un buen interrogatorio, haciendo énfasis en antecedentes y uso de terapias farmacológicas, asociado a un examen físico detallado, orientados a buscar la posible causa de la hiperprolactinemia. La elevación de la PRL puede ser causada por factores fisiológicos, farmacológicos y patológicos. Se deben tener presentes los problemas metodológicos en la medición de la prolactina como son el efecto gancho y la presencia de macroprolactinemia. La hiperprolactinemia patológica se debe principalmente a los prolactinomas, para los que el tratamiento con AD es la primera línea de elección, logrando control rápido de los síntomas y normalización rápida de la PRL en la mayoría de los casos.



Referencias bibliográficas

1. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(2):236–63.
2. Koniars K, Benadiva C, Engmann L, Nulsen J, Grow D. Macroprolactinemia: a mini-review and update on clinical practice. *FS Rep.* May 2023;4(3):245–50.
3. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MJ, Cuenca D, Ramírez C, et al. [Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia]. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(1):111–21.
4. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary.* 2008;11(2):141–6.
5. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* Feb 2014;58(1):9–22.
6. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MC. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):7–19.
7. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary.* 2005;8(1):3–6.
8. Glezer A, Bronstein MD. [Prolactinoma]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* Mar 2014;58(2):118–23.
9. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci.* Jul 2003;92(3):171–7.
10. Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF, Brue T. Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol.* Jun 2007;68(2–3):98–105.
11. Biswas M, Vanwong N, Sukasem C. Pharmacogenomics in clinical practice to prevent risperidone-induced hyperprolactinemia in autism spectrum disorder. *Pharmacogenomics.* junio de 2022;23(8):493–503.
12. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Mar 2008;37(1):67–99viii.
13. Melmed S, editor. *The Pituitary.* Academic Press; 2010.
14. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science.* May 1981;212(4496):815–6.
15. Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* Abr 2020;31(4):276–86.
16. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med.* Dic 1999;44(12 Suppl):1085–90.
17. Jakubaszek MP. The significance of prolactin in systemic connective tissue diseases. *Reumatologia.* 2023;61(4):264–70.

18. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, et al. ORIGINAL RESEARCH-ENDOCRINOLOGY: Hypoprolactinemia: A New Clinical Syndrome in Patients with Sexual Dysfunction. *J Sex Med.* May 2009;6(5):1457–66.
19. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, et al. Maternal Serum Prolactin and Prediction of Postpartum β -Cell Function and Risk of Prediabetes/Diabetes. *Diabetes Care.* Jul 2016;39(7):1250–8.
20. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Dic 2011;25(6):885–96.
21. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med.* Nov 2002;20(4):365–74.
22. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, Colao A, Pivonello R. Approach to the Patient With Prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* Ago 2023;108(9):2400–23.
23. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273–88.
24. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(12):722–40.
25. Heneghan LJ, Tsang A, Dimino C, Khandji AG, Panigrahi SK, Page-Wilson G. Ropinirole for the Treatment of Hyperprolactinemia: A Dose Escalation Study of Efficacy and Tolerability. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(2):e667-e674.
26. Faje A, Nachtigall L. Current treatment options for hyperprolactinemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(12):1611–25.
27. Al-Husaynei AJ, Mahmood IH, Sattam Z. Comparison of the Effects of Cabergoline and Bromocriptine in Women with Hyperprolactinemic Amenorrhea. *Middle East Fertility Society Journal.* 2008;13(1).
28. Edwards BJ, Li J. Endocrinology of menopause. *Periodontol* 2000. Feb 2013;61(1):177–94.



Síndrome de ovario poliquístico

Diana Catalina Jaramillo González

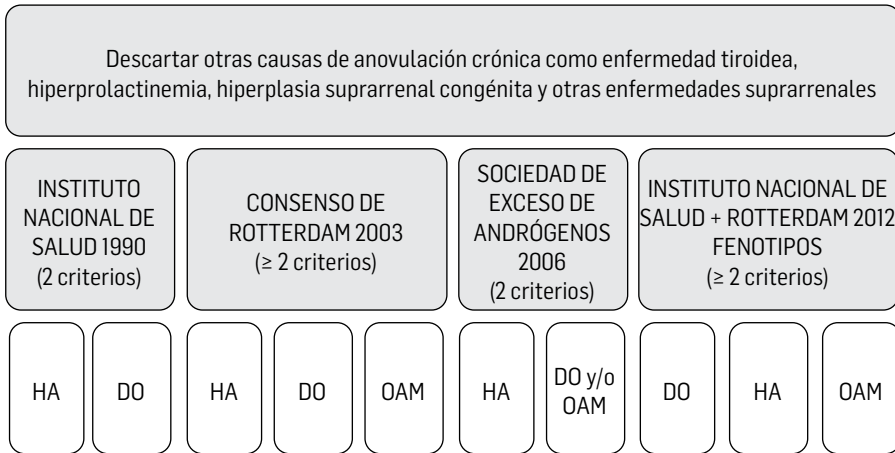
Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Proceso de Entrenamiento y profundización en Endocrinología Ginecológica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

El síndrome de ovario androgénico o el mal llamado síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una patología de gran prevalencia y diagnóstico, a veces errado, en la población femenina. Se menciona "mal llamado" porque contrario a lo dice el nombre, no es cierto que las pacientes tengan "múltiples quistes en sus ovarios" y que estos deben tratarse y seguirse de manera ecográfica continua. El SOP se presenta entre un 6-21 % de todas las mujeres en edad reproductiva, dependiendo de la población y los criterios incluidos en el diagnóstico¹⁻³. Fue descrito por primera vez por Irving Stein y Michael Leventhal en 1935⁴. Se caracteriza por signos clínicos y de laboratorio de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo, piel y cabello graso, alopecia androgenética), disfunción ovulatoria y ovarios de aspecto multifolicular y puede ser calificado como el desorden endocrino más común de las mujeres en edad reproductiva⁵. A pesar de lo anterior, solo fue incluido como diagnóstico en el CIE-10 por la OMS en 1990 y la mayoría de los tratamientos se utilizan sin aprobación de las entidades reguladoras de medicamentos por falta de estudios a lo largo del tiempo. Probablemente el poco interés y avances en el tema se deba a varios factores como su nombre inadecuado, la etiología multifactorial, las múltiples formas de presentación y las definiciones variadas⁶. En varias ocasiones se ha intentado cambiar el nombre de Síndrome de Ovario Poliquístico por otros que no se presten a malas interpretaciones por parte del personal de la salud y los pacientes; pero no se ha llegado a verdaderos consensos por la heterogeneidad del síndrome y por la aceptación de este dentro de los diagnósticos incluidos por la OMS.

Existen diferentes definiciones según las sociedades que estudian este síndrome (Tabla 1).

Tabla 1. Historia de criterios diagnósticos⁷.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

Notas: HA= Hiperandrogenismo, DO= Disfunción ovulatoria, OAM= Ovarios de aspecto multifolicular.

La causa exacta del SOP es desconocida, pero hay múltiples factores que podrían estar implicados en su aparición. Definitivamente el factor genético es mandatorio, tanto la exposición intrauterina como la herencia asociada que cuenta hasta en el 10% de los casos⁸. La restricción de crecimiento intrauterino, la pubertad precoz, la exposición intrauterina a andrógenos son algunos de los factores más estudiados que explican una programación metabólica fetal que se asocia con sobrepeso en la vida extrauterina. Incluso hay teorías que coinciden que a nivel evolutivo como hemos cambiado nuestra manera de vivir y consumir alimentos, los genes ahorrativos han cambiado de modo tal que la resistencia a la insulina y la obesidad son ahora la tendencia⁶.

Asociado al factor genético los hábitos y estilos de vida van moldeando esta predisposición genética y se genera un ambiente perfecto para los cambios metabólicos y hormonales que desencadenan los síntomas. Por ejemplo, la resistencia a la insulina puede disminuir la globulina fijadora de hormonas sexuales, que genera en últimas un aumento de la acción de los andrógenos



circulantes^{3,9}. Además, se ha encontrado que la insulina tiene acción gonadotropa en el ovario, facilitando la producción de andrógenos adrenales y modulando la secreción pulsátil de la hormona luteinizante¹⁰. Lo difícil de demostrar es qué tanto la resistencia a la insulina o el hiperandrogenismo son de manera individual los causantes del síndrome, ya que hay pacientes que no se presentan con uno o el otro. Teóricos expertos en el tema sostienen la hipótesis que es el hiperandrogenismo el causante principal de esta patología y que se potencia con la presencia de factores como el hiperinsulinismo. Esta teoría se hace manifiesta en las pacientes con cuadros más severos del espectro comparados con aquellas que no tienen el factor metabólico asociado, pero que desarrollan igual el cuadro clínico posiblemente por mayor susceptibilidad a la función androgénica⁶.

Esto último quiere decir que, en el espectro de la presentación clínica de la enfermedad, todas las pacientes tienen algún grado de hiperandrogenismo que puede estar asociado o potenciado por un factor metabólico concomitante. El problema radica que esto no es siempre fácil de identificar por la susceptibilidad clínica y de laboratorio al exceso de andrógenos¹¹.

Existen numerosos estudios sobre los factores genéticos implicados en el desarrollo de este síndrome. Recientemente se intentó clasificar los genotipos de las pacientes con SOP, según su corriente biológica en tres grupos principales¹²:

- **Subtipo reproductivo:** alteraciones en globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH).
- **Subtipo metabólico:** alteración en la glucosa, insulina, índice de masa corporal (IMC).
- **Subtipo indeterminado:** alteración en FSH, testosterona, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS).

"A pesar de que hay múltiples criterios diagnósticos y dependiendo de cual consenso se aplique, el SOP puede ser más o menos diagnosticado, lo importante es comprender que este síndrome es heterogéneo en su fisiopatología, presentación y consecuencias clínicas. Esto quiere decir que no todos los pacientes con SOP tienen las mismas manifestaciones iniciales, estas pueden variar en el tiempo y no todas las pacientes tienen los mismos factores de riesgo a largo plazo" ⁶.

Los signos de hiperandrogenismo son como ya los mencionamos el acné, el hirsutismo, piel y cabello graso y la alopecia androgenética. El acné es un proceso

mediado por andrógenos (DHEAS) en la pubertad y en la edad adulta (testosterona), que se produce por aumento de la producción de sebo en la glándula sebácea. Se presenta hasta en el 30% de todas las pacientes con SOP¹. No hay escalas de medición de severidad del acné, por lo cual se hace de manera subjetiva¹³. El hirsutismo es el aumento de vello corporal terminal en zonas de patrón masculino (zona corporal central donde normalmente las mujeres no tienen vello terminal), se asocia con acné hasta en un 70% y el 80% es producido por hiperandrogenismo¹. Se produce por el efecto que tienen los andrógenos en el receptor del folículo piloso que hace que se convierta el vello en pelo terminal (grueso e hiperpigmentado) en zonas mediadas por las hormonas sexuales. El diagnóstico y la severidad del hirsutismo se cuantifica con la escala de Ferriman-Gallwey modificada, que para nuestra población una puntuación mayor de seis hace diagnóstico¹⁴. La seborrea suele ser definida como un aumento patológico de las secreciones de las glándulas sebáceas de la piel o el cuero cabelludo. El exceso de andrógenos circulantes puede activar el folículo piloso para la mayor producción de sebo y la aparición grasa de la piel y el cabello¹⁵. La alopecia androgénica o de patrón masculino se puede definir como la regresión del pelo del cuero cabelludo en la zona coronal. A diferencia de los andrógenos, los estrógenos prolongan la duración de la fase de crecimiento activo del pelo de la cabeza y su exceso hace que mucho cabello entre en fase de reposo. Esta manifestación puede presentarse entre el 5-50% de las pacientes con SOP¹⁵.

La disfunción ovulatoria se describe como alteración de la ciclicidad de las menstruaciones. El problema es que el 20-30% de los ciclos considerados normales pueden ser anovulatorios por evidencia bioquímica o radiológica¹⁶. Para determinar la ovulación en estos ciclos regulares el estándar es la medición de progesterona en el día 21 del ciclo que debe estar por encima de 6 ng/mL, indicando una adecuada función lútea¹⁷. Desafortunadamente, en el día a día es un procedimiento engorroso en el contexto de pacientes con ciclos irregulares y la medición es realmente imprecisa. El riesgo de los ciclos anovulatorios con oligomenorreas es la hiperplasia endometrial con hemorragia y el riesgo de cáncer endometrial a largo plazo¹⁸.

Las actuales recomendaciones sugieren el uso de las siguientes definiciones para el uso de disfunción ovulatoria como criterio diagnóstico de SOP¹⁹.

- Se considera NORMAL la disfunción ovulatoria el primer año posterior a la menarca.
- Después de 1 año de la menarca cualquier ciclo >90 días.



- Entre 1-3 años postmenarca son anormales ciclos <21 días o >45 días.
- Desde los 3 años de la menarca a la perimenopausia son anormales ciclos <21 días o 35 días o <8 ciclos por año.
- Amenorrea primaria 15 años o 3 años posterior a la telarca.

En la adolescencia la definición, enfoque y manejo del SOP requiere de una valoración e intervención especial por las siguientes consideraciones:

- La morfología ovárica normal del ovario de la adolescente puede ser multifolicular, por lo que se excluye el criterio diagnóstico ecográfico^{19,20}.
- Para el diagnóstico se requiere hiperandrogenismo clínico o bioquímico e irregularidad menstrual después de dos años desde la menarca⁷.
- Para la ecografía pesa más el volumen ovárico que el conteo folicular²¹.
- Se incluyen aquellas pacientes con amenorrea primaria a los 16 años después de descartar otras causas⁷.
- Los niveles de testosterona no deben medirse hasta después de dos años de la menarca¹⁷ y el Score de Ferriman-Gallwey no debe medirse hasta los 18 años por no haber sido analizado en los estudios antes de esta edad²¹.
- Se debe ser cauto con este diagnóstico durante la adolescencia, impactar en síntomas y estilos de vida y revalorar hasta 8 años después de la menarca para hacer enfoque en la paciente sin cambios normales de la adolescencia¹³.

■ Enfoque diagnóstico

Ya hemos mencionado anteriormente la definición y los criterios diagnóstico según las diferentes sociedades de estudio de esta patología. Por el momento recomendamos ajustarse a cualquiera de las definiciones, teniendo en cuenta siempre resolver la necesidad específica de la paciente e impactar en su calidad de vida y en su riesgo cardiovascular a largo plazo.

También es necesario en caso de sospecha de hirsutismo el uso del Score de Ferriman-Gallwey²² (Ver enlace de interés al final) que para Sur América un puntaje mayor de seis hace diagnóstico.

El consenso de Rotterdam y la revisión del Instituto Nacional de Salud en el 2012 nos dejan la clasificación de las pacientes según los criterios diagnósticos en fenotipos (ver Tabla 2). Esta clasificación cobra importancia porque permite

entender que este síndrome puede ser variable y el tratamiento también debe enfocarse en las características de las pacientes y sus necesidades principales¹⁵.

“Cómo regla general entre más criterios se tenga, mayor es la severidad y el riesgo de complicaciones a largo plazo”⁶

Tabla 2. Clasificación por fenotipos SOP.

Signo - Síntoma / Fenotipo	A	B	C	D
Hiperandrogenismo	X	X	X	
Disfunción ovárica	X	X		X
Ovarios de aspecto multifolicular	X		X	X

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en referencia²³.

Las ayudas diagnósticas van encaminadas al cumplimiento de los criterios diagnósticos. Esto incluye la medición de andrógenos (ver Tabla 3), alteraciones que diagnostiquen anovulación, valoración de ovarios en ecografía (no necesaria siempre para el diagnóstico) y la exclusión de otras causas (ver Tabla 4). La medición de hormona luteinizante (LH), foliculoestimulante (FSH) y estradiol se indican en la aproximación diagnóstica inicial. La relación FSH/LH <2,5 denota un patrón rápido de secreción de LH inducido por hormonas liberadoras de gonadotropinas y es sugestiva de SOP. Valores menores pueden ser vistos en amenorreas hipotalámicas y valores mayores en baja reserva ovárica²⁴. La prueba de progesterona consiste en la administración de acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día por vía oral durante cinco días, con el fin de producir una hemorragia uterina por privación. Un efecto progesterona positivo estará dando información acerca de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, dado que la progesterona ejerce su acción sobre el endometrio previamente proliferado por los estrógenos. También confirma la integridad del útero y el endometrio. Un efecto progesterona negativo pone en evidencia una alteración del eje que imposibilita la síntesis y secreción de estrógenos, ya sea por un defecto central o gonadal²⁵.

La testosterona es el andrógeno principal asociado a los trastornos del SOP y es producido en su mayoría en el ovario, pero también se secreta en menor cantidad en la glándula suprarrenal y el tejido hepático y graso periférico. Inicialmente la



testosterona total nos da información sobre diagnósticos diferenciales (tumores productores de testosterona cuando está muy elevada), pero si este valor es normal no significa que la testosterona activa (biodisponible) no esté alterada y ejerciendo su efecto a nivel de los receptores periféricos (piel para acné y folículo piloso para hirsutismo, seborrea y alopecia)²⁶. La testosterona libre podría ser el examen a elegir, pero lamentablemente la estandarización de los laboratorios para la medición de esta hormona no es muy reproducible, además, existen otras fracciones de testosterona unida a la proteína transportadora específica (inactiva) y otra a la albúmina (activa) que pueden ser responsables de los síntomas. El método ideal para realizar esta medición es la espectrometría de masa no disponible en nuestro país.

Es por lo anterior que se recomienda alguno de los siguientes cálculos:

- **Testosterona biodisponible** (fracción libre y unida a la albúmina) con los valores de testosterona total, albúmina y globulina fijadora de hormonas sexuales (ver enlace de interés al final).
- **Fracción libre de andrógenos** (FAI por su traducción en inglés testosterona total x 3,47 / SHBG) x 100)²⁷.

Tabla 3. Valores normales de testosterona.

Parámetro	Valor normal
Testosterona total	<60 ng/dL
Testosterona libre	< 3,5 pg/dL
Testosterona biodisponible	<8,5 ng/dL
FAI	<4,5

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en las referencias ²⁸⁻³⁰.

Nota: *Los autores sugieren recordar siempre fijarse en las unidades y los puntos de corte de los resultados de laboratorio porque pueden variar entre instituciones.

Otro andrógeno que nos ayuda con el diagnóstico diferencial es la dehidroepiandrosterona (DHEA), el mayor andrógeno producido en la glándula suprarrenal. Es una molécula precursora que se libera de manera pulsátil, su vida es corta y se aumenta con el estrés "por lo que se prefiere medir la forma sulfatada (DHEAS) que refleja la acción de los andrógenos suprarrenales"¹

Otro factor para tener en cuenta es que la valoración bioquímica de los andrógenos y las gonadotropinas no es posible realizarla si la paciente está bajo efecto de anticonceptivos hormonales, debido a los efectos que tienen estos sobre los valores reales de estas hormonas, por tanto, se recomienda la suspensión de estos por tres meses en caso de que sea absolutamente necesario el diagnóstico y no requiera planificación¹⁹.

En cuanto a la valoración ecográfica el "aspecto poliquístico" o como debería ser llamado correctamente "aspecto multifolicular" de los ovarios, se genera por la acumulación de folículos en diferentes estadios de maduración o atresia; lo que es realmente diferente a la definición de quiste ovárico como tal⁶. "La valoración ecográfica es necesaria pero no suficiente en el diagnóstico de SOP, más aún porque este criterio ayuda al diagnóstico, pero su presencia no se ha asociado con mayor riesgo de complicaciones a largo plazo comparado con los otros hallazgos clínicos o bioquímicos"¹⁵. Esta valoración también depende de factores como la tecnología de los equipos de ultrasonido, la experticia del examinador, la vía de aproximación (mejor la transvaginal que la transabdominal) y el peso de la paciente¹⁹. La valoración ecográfica de los ovarios solo es necesaria para el diagnóstico y la clasificación fenotípica y de riesgo de las pacientes. No se recomiendan ecografías de seguimiento ya que no aportan cambios al diagnóstico y al tratamiento y no tienen ningún valor médico; Solo están recomendadas en caso de otros síntomas que requieran una nueva valoración imagenológica como estudio de sangrados anormales o dolor pélvico. Además, existen unos criterios diagnósticos estrictos que se recomiendan cuando se va a valorar los ovarios por medio de ecografía^{31,32}.

Para la valoración transvaginal se acepta positivo un volumen ovárico >10 cc (reporte de volumen con tres dimensiones) y un conteo folicular >25 folículos ovulatorios entre 2-9 milímetros en al menos un ovario¹³.

- Si la valoración es por vía abdominal se acepta positivo como un volumen ovárico >10 cc y un conteo folicular >10 en un solo ovario¹³.
- Asegurarse que no estén presentes cuerpos lúteos, quistes o folículos dominantes (>10 milímetros)¹⁹.
- Reportar siempre el grosor y características del endometrio¹⁹.
- La valoración ecográfica no debe realizarse en pacientes adolescentes con menos de 8 años desde la menarca, debido a la alta prevalencia de aspecto multifolicular por los cambios propios hormonales de la edad¹⁹.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial del SOP.

Diagnóstico diferencial	Exámenes diagnósticos	Hallazgos clínicos	Notas
Hiperplasia adrenal congénita	17 Hidroxiprogesterona alfa. DHEAS. Test de estimulación ACTH. Androstenediona.	Genitales de presentación atípica. Acné. Hirsutismo. Clitoromegalia. Piel y cabello graso. Alopecia androgénica.	Signos de hiperandrogenismo marcados dependiendo de si es la clásica o mas leves si es la no clásica.
Tumores productores de andrógenos	Ecografía transvaginal. Testosterona total (>200). DHEAS (>700) (30). Cortisol. TAC abdominopélvico. TAC tórax.	Acné. Hirsutismo. Clitoromegalia. Piel y cabello graso. Alopecia androgénica. Voz gruesa. Dislipidemia. Hipertensión.	Hiperandrogenismo marcado y de rápido inicio.
Hiperprolactinemia	Prolactina. RNM contrastada de silla turca.	Amenorrea. Galactorrea. Cefalea. Trastornos visuales.	Tener en cuenta alteraciones de la tiroides y consumo de medicamentos que elevan la prolactina.
Síndrome de Cushing	Cortisol en sangre. Cortisol libre en orina DHEAS. Creatinina. ACTH. Prueba de supresión de cortisol con dexametasona. TAC abdominopélvico. TAC tórax.	Plétora facial. Cara de luna llena. Aumento grasa supraclavicular. Estrías violáceas. Equimosis espontáneas. Debilidad muscular proximal. Trastornos emocionales y de sueño.	DHEAS suprimidos en S. Cushing clásico.



Diagnóstico diferencial	Exámenes diagnósticos	Hallazgos clínicos	Notas
Obesidad	Perfil lipídico. Glucosa en ayunas. Hemoglobina glicosilada. Ecografía de hígado.	Oligomenorreas. Amenorreas. Acné leve. Piel grasa.	Reversible con disminución de peso. Mayores trastornos menstruales que hiperandrogenismo.
Administración exógena de andrógenos		Acné. Piel y cabello graso. Hirsutismo. Oligomenorrea.	Suplementos dietarios.
Falla ovárica en estadios iniciales	FSH normal o ↑ LH normal Estradiol normal o ↑ Hormona antimülleriana ↓	Oligomenorrea. Síntomas vasomotores. Alteración emocional. Sequedad vaginal.	Los síntomas pueden ser leves inicialmente o sólo manifestarse cómo disfunción ovulatoria.

Fuente: Elaboración propia de los autores.



Tratamiento

No existe un tratamiento universal para esta condición. El manejo del SOP cobra importancia según los síntomas y necesidades de la paciente: desea mejorar síntomas como la irregularidad menstrual, el hiperandrogenismo, desea paridad o quiere mejorar su peso corporal. Como actores de la salud y en pro de mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes debemos estar conscientes de no minimizar sus quejas en cuanto a su aspecto físico en temas relacionados con el peso y el hiperandrogenismo; ya que estas mujeres tienen mayor riesgo de presentar poca aceptación personal y corporal y trastornos depresivos. Es por esto que la invitación actual es a ser empático con la necesidad de nuestras pacientes y tratar como médicos de resolver sus necesidades, así éstas no impliquen solo cambios fisiológicos graves, sino cosméticos; además de un trato respetuoso y empático¹³.

En pacientes con cuadro clínico leve puede manejarse con seguimiento y cambios en estilo de vida y los esquemas de tratamiento pueden ser cambiantes en el tiempo según las circunstancias, expectativas y necesidades personales. No hay hasta el momento medicamentos aprobados por la FDA para el manejo del SOP, pero los que se utilizan están dirigidos a mejorar el patrón de los ciclos menstruales, el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina⁶. Como comentario propio de los autores, cabe resaltar que es de vital importancia es explicar a las pacientes que esta es una condición genética y hormonal que mientras ocasione síntomas es necesario tomar el tratamiento ya que este es efectivo sólo mientras se esté consumiendo. Errado es el concepto del tratamiento durante algún tiempo y suspender para verificar mejoría de los síntomas; ya que por el mecanismo de acción y farmacología los síntomas van a reaparecer si se suspende la molécula activa. Lo que sí es posible que pueda pasar es que con los cambios hormonales normales de la edad o con cambios en estilo de vida los síntomas puedan tornarse leves y las pacientes estén cómodas sin tratamiento farmacológico.

Además, como ya vimos, algunos fenotipos se asocian con infertilidad, obesidad, síndrome metabólico, diabetes gestacional, apnea obstructiva del sueño, esteatosis hepática, cáncer endometrial, depresión y enfermedad cardiovascular³³⁻³⁵. Es por lo anterior que a todas las pacientes se les debe realizar monitorización de factores de riesgo cardiovascular como obesidad, tabaquismo, dislipidemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa, síndrome de apnea del sueño y actividad física¹⁹.

Con base en lo anterior el objetivo principal del manejo es abordar aquellos fenotipos con alto riesgo metabólico el impacto en mejorar los estilos de vida: dieta balanceada, ejercicio regular y control de peso corporal; la meta inicial de pérdida de peso recomendada es entre el 5 – 10 % del exceso de peso en un periodo de seis meses. En adultos se recomiendan un mínimo de 150 minutos/semana de ejercicio de moderada intensidad o 75 minutos/semana de ejercicio vigoroso, incluyendo estiramiento. Para adolescentes se recomiendan 60 minutos/día de actividad física moderada a vigoroso, incluido estiramiento muscular por lo menos tres veces/ semana¹⁹.

■ Terapia farmacológica no enfocada en fertilidad

La principal queja en general de las pacientes son los signos de hiperandrogenismo como el acné, la alopecia, la piel y el cabello graso y el hirsutismo. Algunas, por el contrario, pueden aquejarse más por la irregularidad menstrual.

La primera línea de manejo son los anticonceptivos orales combinados para el manejo de la irregularidad menstrual y si hay hiperandrogenismo aquellos que contengan moléculas antiandrogénicas como la ciproterona, drospirenona, clormadinona, dienogest. Los ACOS funcionan para el hiperandrogenismo por tres vías: aumentan los niveles de SHBG que disminuyen la fracción libre y activa de los andrógenos, suprimen la producción ovárica y adrenal de los mismos y previenen la conversión periférica de testosterona en su metabolito activo, la dihidrotestosterona¹⁸. Existen muchas combinaciones en el mercado actualmente. "Se recomienda siempre como principio general la dosis menor efectiva de estrógenos (20-30mcg de etinilestradiol o equivalente), estrógenos naturales preferiblemente y que haya tolerancia y eficacia de la combinación con progestina elegida"¹⁹ Tener en cuenta las contraindicaciones de uso por el riesgo de trombosis y escoger las moléculas más naturales y bajas dosis para las pacientes de mayor riesgo como aquellas con obesidad, hiperlipidemia, tabaquismo e hipertensión¹⁹. Dentro de las guías actuales el uso de combinaciones con ciproterona + etinil estradiol de 35 microgramos queda relegada como segunda opción en pacientes seleccionadas por su menor perfil de seguridad comparada con otras combinaciones¹³.

Para el manejo del acné también es posible el uso de retinoides y otras moléculas en conjunto con el área de dermatología.



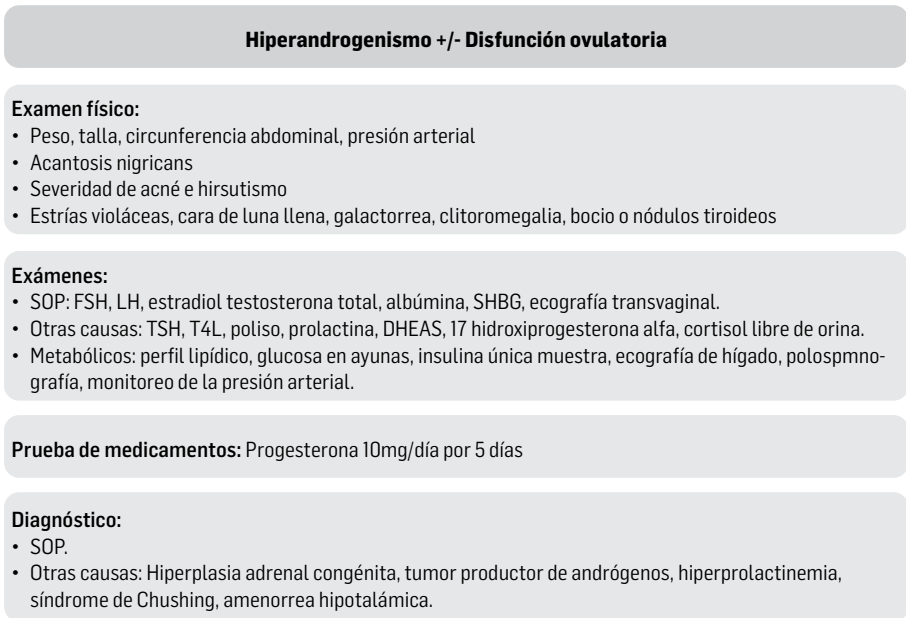
El uso de metformina debe tenerse en cuenta en conjunto con el tratamiento hormonal para el manejo de los efectos metabólicos, hormonales y el control de peso cuando los hábitos de vida no son suficientes para garantizar un adecuado control. Además, se recomienda en pacientes con IMC mayor de 25 kg/m² o en pacientes con factores de riesgo para diabetes o intolerancia a la glucosa. Se ha evidenciado incluso que el uso solo de metformina es asociada con regularidad en ciclos menstruales entre 50-70% de las pacientes con SOP que puede deberse al control metabólico y hormonal por la pérdida de peso³⁵. Incluso, puede usarse en combinación con anticonceptivos con un leve beneficio adicional en pacientes con IMC menor de 30 kg/m²¹³. Su mecanismo de acción es el aumento de la sensibilidad a la insulina. Se debe explicar a los pacientes que pueden tener efectos secundarios gastrointestinales que son la mayoría dosis dependientes y autolimitados. Se recomienda iniciar con una baja dosis de 500mg/d e ir incrementando hasta llegar a un máximo de 2550 mg/día y usar dosis de liberación extendida para disminuir efectos secundarios¹⁹.

Los antiandrógenos para hirsutismo se recomiendan después de realizar tratamiento mínimo por seis meses con ACOS y terapia cosmética sin alcanzar resultados o de inmediato en tratamiento de alopecia, debido a que el crecimiento del folículo piloso es cíclico por lo cual los cambios en el vello facial sólo es posible observarlos entre 4-6 meses con máximo a penas a los 9 meses de tratamiento.¹⁹. La espironolactona funciona como antagonista del receptor androgénico en los folículos, pero también inhibe la esteroidogénesis adrenal y ovárica por disminución de la actividad de la 5 alfa reductasa¹⁸. La flutamida es una opción de manejo adicional como antiandrogénico, pero es difícil su consecución en nuestro medio y tiene efectos hepáticos considerables. Si se usa espironolactona se debe asegurar un método anticonceptivo por el riesgo de desvirilización de feto masculino en caso de embarazo¹⁹.

Es necesario recalcar que el manejo cosmético con láser (no con luz pulsada) está dentro de las recomendaciones de primera línea en el tratamiento del hirsutismo, combinado por supuesto con algún manejo farmacológico¹³.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder a la Guía de evaluación y manejo del hirsutismo.



● **Figura 1.** Algoritmo diagnóstico y manejo.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Terapia farmacológica enfocada en fertilidad

El control de peso, glicemia, presión arterial, consumo de alcohol, dieta, ejercicio, salud mental y emocional son vitales para lograr buenos desenlaces obstétricos. Si no hay ciclos ovulatorios se puede utilizar AMP cíclica para regular los ciclos, asociados a inductores de la ovulación y metformina para mejorar los desenlaces de fertilidad. Se prefiere el letrozol como inductor de la ovulación de primera línea y el citrato de clomifeno con o sin metformina en aquellas pacientes con IMC mayor de 30 kg/m² (Ver tabla 5)¹⁹.



Tabla 5. Medicamentos para el manejo de SOP.

Medicamento	Molécula dosis	Notas
Drospirenona + Etinilestradiol	2 mg + 30 mcg (21 tabletas) 2mg + 20 mcg (28 tabletas)	Indicado además para síndrome premenstrual, acción mineralocorticoide.
Ciproterona	50 – 300 mg	
Ciproterona + Etinilestradiol	2 mg + 30 mcg (21 tabletas) 2 mg + 20 mcg (28 tabletas) 2 mg + 15 mcg (28 tabletas)	Progestina con mayor efecto antiandrogénico.
Dienogest + Etinilestradiol	2 mg + 30 mcg (21 tabletas) 2 mg + 20 mcg (28 tabletas)	Progestina con mayor estabilidad endometrial.
Dienogest + valerato de estradiol	2/3 mg + 3/2/1 mg (28 tabletas)	Combinación recomendada para mayores de 35 años o comorbilidades.
Clormadinona	2 mg + 30 mcg (21 tabletas) 2 mg + 20 mcg (28 tabletas)	Descrito con menor alteración emocional comparado con otras progestinas.
Espironolactona	100 – 200 mg/d	Puede generar poliuria e irregularidad menstrual.
Flutamida	250 mg c/12 horas	Hepatotóxico.
Metformina	500 – 2550 mg/d	Intolerancia gástrica, diarrea, mareos. Tiempo y dosis dependiente.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Recomendaciones generales

- Monitorear peso, circunferencia abdominal y presión arterial en cada visita.
- Preguntar a la paciente en cada visita la regularidad de ciclos, la mejoría en acné, hirsutismo, alopecia y estado anímico.
- Realizar anualmente: glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, perfil tiroideo.
- Ecografía transvaginal de control solo en casos de otros síntomas pélvicos como dolor pélvico o hemorragia uterina anormal (evaluar grosor endometrial por el riesgo aumentado de hiperplasia y cáncer endometrial en pacientes con ciclos anovulatorios)¹⁹.

- Acompañamiento multidisciplinario dependiente de los síntomas que manifiesten las pacientes: nutricionista o nutriólogo, deportólogo, psicólogo, especialista en fertilidad, sexología, psiquiatría, medicina interna y endocrinología clínica.

● **Figura 2.** Manejo por enfoque sintomático del SOP.

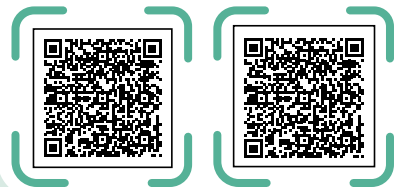
Hiperandrogenismo	Disfunción ovulatoria	Resistencia a insulina y peso
<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales • Espironolactona • Ciproterona • Flutamida 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales • Progestinas cíclicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Estilo de vida • Metformina • Agonistas del GLP-1 (Liraglutide y semaglutide)

Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Conclusiones

El síndrome de anovulación crónico es un trastorno endocrino y metabólico de presentación frecuente en la población femenina. Se presenta con signos y síntomas que son molestos para las pacientes y dependiendo del espectro de la enfermedad puede estar relacionado con patologías más complejas como disminución de la fertilidad, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y cáncer endometrial. Debe realizarse un enfoque diagnóstico completo para descartar otras patologías que causan los mismos síntomas y para clasificar a la paciente en un grupo de riesgo y determinar intervenciones. El manejo debe estar enfocado a las necesidades de la paciente y a disminuir el riesgo de otras patologías y complicaciones. Los cambios en estilos de vida siempre serán un pilar fundamental de manejo y la ayuda de un grupo multidisciplinario.

Se invita al lector en especial a hacer una revisión de los siguientes estudios.





Referencias bibliográficas

1. Wierman ME. Hyperandrogenic Anovulation: Differential Diagnosis and Evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):1-10.
2. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trends Endocrinol Metab TEM.* 2018;29(12):841-52.
3. Robles PD, Rivera OE, Ramírez F, Sepúlveda AJ, Sepúlveda J. Revisión de los criterios diagnósticos para el síndrome de ovario poliquístico. *Rev Médicas UIS [Internet].* 18 de diciembre de 2020 [citado 15 de agosto de 2022];33(3). Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/11821>
4. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29(2):181-91.
5. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;171:1-29.
6. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270-84.
7. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565-92.
8. Azziz, R. PCOS in 2015: New insights into the genetics of polycystic ovary syndrome. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016;12:74-75.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):e157-71.
10. diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33:981-1030.
11. Pignatelli D, Pereira SS, Kandakari E. Chapter 5 - The pathogenic role of androgen excess in PCOS. In: Diamanti E. *PCOS Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine.* Atenas: Elsevier; 2022. p. 55-71.
12. Dapas M, Lin FTJ, Nadkarni GN, Sisk R, Legro RS, Urbanek M, et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLOS Med.* 2020;17(6):e1003132.
13. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(2):G43-G64.

14. Ríos X, Vergara JI, Wandurraga EA, Rey JJ. Evaluación clínica del pelo corporal en una población de mujeres colombianas: determinación del punto de corte para el diagnóstico de hirsutismo. *Biomedica*. 2013;33(3):370-9.
15. Velásquez N, Fernández M, Briñez N. Manifestaciones dermatológicas del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*. 2011;71(4):265-83.
16. Chang S, Dunaif A. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Which Criteria to Use and When? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(1):11-23.
17. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome--part 1. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2015;21(11):1291-300.
18. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(3):407-20.
19. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-79.
20. Witchel SF, Burghard AC, Tao RH, Oberfield SE. The diagnosis and treatment of PCOS in adolescents: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(4):562-9.
21. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *ScienceDirect* [Internet]. 2016 [citado 16 de agosto de 2022];106(1):6-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028216612323>
22. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov 1961;21:1440-7.
23. Nölting M, Galluzzo L, Lana MBP, Correa M, López C, Miechi H, et al. Consenso sobre síndrome de ovario poliquístico. *Consenso*. 2011;10(2):8.
24. Welt CK, Carmina E. Lifecycle of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): From In Utero to Menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4629-38.
25. Castelo-Branco C, Casals G. Principios básicos en la evaluación y el tratamiento de la amenorrea. *Med Integral*. 2002;40(5):196-206.
26. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1233-57.
27. Wierman ME, Basson R, Davis SR, Khosla S, Miller KK, Rosner W, et al. Androgen Therapy in Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3697-710.
28. Taylor HS. Speroff. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad* [Internet]. . Ediciones Journal - libros profesionales para la salud; 2021 [citado 24 de enero de



- 2023]. Disponible en: <https://www.edicionesjournal.com/Papel/9788417949877/Speroff++Endocrinología+Ginecológica+Clínica+Y+Esterilidad+Ed+9>
29. Pérez A, Lilue de Sáez M. Diagnóstico bioquímico del de ovario poliquístico. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2007;5(3):21-7.
 30. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLOS Med.* 2018;15(3):e1002542.
 31. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88.
 32. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014;20:334-352.
 33. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde C. Identification of Virilizing Adrenal Tumors in Hirsute Women. *N Engl J Med.* 1994;331(15):968-73.
 34. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab.* 2020;35:100937.
 35. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician.* 2016;94(2):106-13.



Hiperplasia suprarrenal congénita

Eliana Carolina Saldarriaga Hernández

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Proceso de Entrenamiento y profundización en Endocrinología Ginecológica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es una de las alteraciones metabólicas hereditarias más comunes. Comprende un grupo de trastornos autosómicos recesivos que se caracterizan por alteración de la biosíntesis de cortisol suprarrenal con un exceso de andrógenos, debido a la deficiencia de una o más enzimas en el proceso de esteroidogénesis dentro de la corteza suprarrenal. La conversión defectuosa de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) a 11-desoxicortisol, debido a la deficiencia de 21-hidroxilasa (21OHD) representa más del 95% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita (HAC). Los tipos menos frecuentes de HAC son la deficiencia de 11 β -hidroxilasa (0,2% a 8%), la deficiencia de 17 α -hidroxilasa, la deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, la deficiencia de P450 oxidorreductasa y la deficiencia de proteína reguladora aguda de esteroidogénesis (StAR)¹. El fenotipo bioquímico y clínico depende del defecto enzimático específico y del deterioro de la actividad enzimática específica. Los defectos de la 21-hidroxilasa y la 11beta-hidroxilasa solo afectan la esteroidogénesis suprarrenal, mientras que la deficiencia de 17alfa-hidroxilasa y 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa también afecta la biosíntesis de esteroides gonadales. En los últimos años, se ha descrito un defecto nuevo causante de la HAC, se trata de una deficiencia de P450 oxidoreductasa (POR); un donante de electrones necesario para la actividad catalítica de 21-hidroxilasa y 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa. La deficiencia de POR tiene un fenotipo complejo que incluye dos características únicas que no se observan en ninguna otra variante de HAC (malformaciones esqueléticas y genitales inadecuadamente diferenciados o atípicos en ambos sexos). Todos los defectos de las enzimas, excepto la haploinsuficiencia P450scc, son transmitidos como rasgos autosómicos recesivos².



La corteza suprarrenal ha jugado un papel importante en la historia de la endocrinología pediátrica. Se informaron los primeros casos de hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) en el siglo XIX, lo que llevó a comprender que las suprarrenales influían en los fenotipos sexuales, además de ser necesarias para la supervivencia. Poco más de 100 años después de la primera descripción de una paciente con genitales atípicos o inadecuadamente diferenciados y deficiencia de 21-hidroxilada, fue descrita la forma no clásica de la deficiencia³.

Las características asociadas con HAC comprenden un espectro clínico que refleja las consecuencias de la mutación específica (Tabla 1). En el caso de la deficiencia de 21 hidroxilasa (21OHD), el espectro va desde las formas perdedoras de sal y virilizantes simples hasta la forma leve. En conjunto, las formas que pierden sal y virilizantes simples se consideran las formas clásicas y la forma leve también se conoce como variante de inicio tardío o no clásica. Sin embargo, este sistema de clasificación es inadecuada porque la gravedad de la enfermedad se representa mejor como un continuo basado en la actividad enzimática residual. Los pacientes con HAC clásica generalmente se diagnostican al nacer o en una etapa temprana de la vida y se estima que la incidencia oscila entre 1:10000 y 1:20000⁴. Por el contrario, la HAC no clásica suele diagnosticarse en la adolescencia o edad adulta, aunque es relativamente común, con una prevalencia general de 1:200 en la población caucásica de los EE. UU. y una frecuencia más alta entre los judíos, hispanos, mediterráneos, habitantes de Oriente Medio y los esquimales⁵. Entre las mujeres que presentan síntomas de exceso de andrógenos en la edad adulta, la prevalencia podría ser tan alta como el 4%⁶.

Muchos países han introducido programas de tamizaje neonatal basados en inmunoensayos que miden 17-hidroxiprogesterona sangre, permitiendo un diagnóstico y tratamiento más oportuno de la HAC⁷. Los andrógenos 11-oxigenados derivados de las suprarrenales han surgido como nuevos biomarcadores potenciales para la HAC, ya que los biomarcadores tradicionales están sujetos a variabilidad y no son específicos de las suprarrenales⁸.

Aunque los grandes avances en biología molecular de los últimos años han delineado los mecanismos esteroideogénicos y la genética de la HAC, el manejo y el tratamiento de esta condición continúan presentando desafíos. El manejo se complica por una combinación de comorbilidades que surgen de trastornos hormonales relacionados con la enfermedad y efectos adversos relacionados

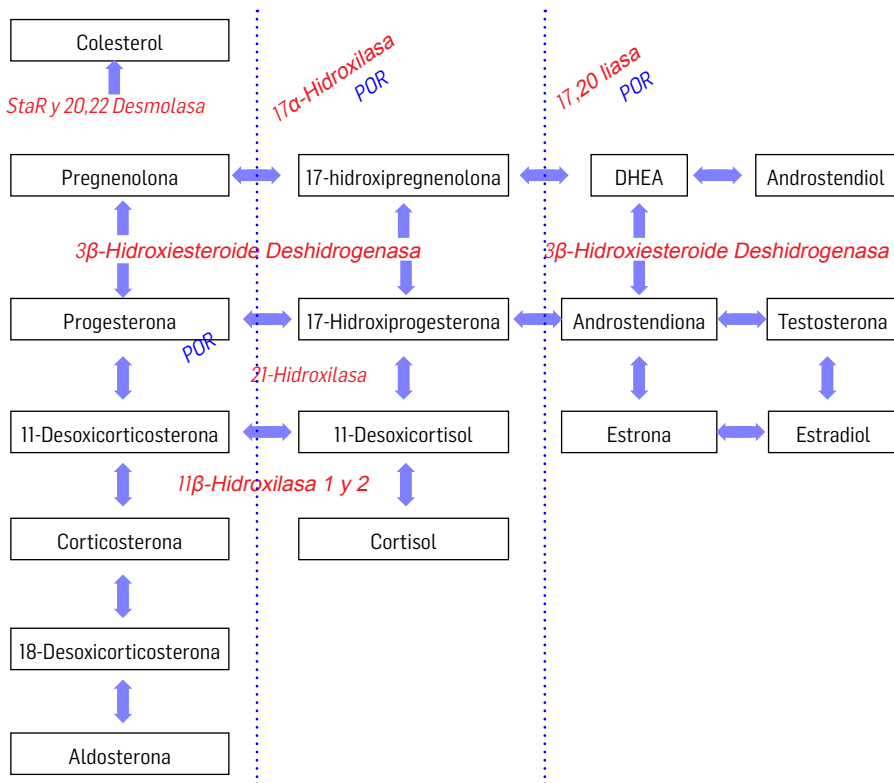
con el tratamiento. Se están desarrollando múltiples enfoques de tratamiento alternativos con el objetivo de adaptar la terapia para mejorar los resultados de los pacientes⁷.

■ Fisiopatogenia

Las hormonas esteroideas en la mujer se producen en la corteza suprarrenal (glucocorticoides, mineralocorticoides), el ovario (estrógenos y andrógenos) y algunos tejidos periféricos (tejido adiposo, cerebro). Uno de los órganos principales de producción es la corteza suprarrenal, que consta de tres capas: la **zona glomerulosa** (15% de la corteza), en la que la pregnenolona se convierte en progesterona mediante la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2. La progesterona se convierte en dexametasona por la 21-hidroxilasa y posteriormente en aldosterona por la aldosterona sintasa. La secreción de aldosterona está regulada por el sistema renina-angiotensina y las concentraciones séricas de potasio. En la **zona fasciculada** (75% de la corteza), la pregnenolona es hidroxilada por la enzima 17α -hidroxilasa/ $17,20$ -liasa a 17-hidroxipregnenolona, que es convertida en 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) por la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2. Posteriormente, el 17-OHP se convierte mediante la 21-hidroxilasa en 11-desoxicortisol, que luego se convierte mediante la 11β -hidroxilasa en cortisol. En la **zona reticulada** (10% de la corteza), la enzima 17α -hidroxilasa/ $17,20$ -liasa convierte la 17-hidroxipregnenolona en dehidroepiandrosterona (DHEA), que posteriormente se convierte en androstenediona mediante la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2. La DHEA puede sufrir sulfatación por la esteroide sulfotransferasa, *SULT2A1*, para formar DHEAS, ver Figura 1⁹.



● **Figura 1.** Deficiencias enzimáticas más comunes en la HAC.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

Tabla 1. Deficiencias enzimáticas más comunes en la HAC.

Enzima deficiente	F	Sustrato	Producto	A	M	G	Manifestaciones
21 – Hidroxilasa	90 – 95%	Progesterona, 17-OH-progesterona	Desoxicoticosterona 11 – deoxicortisol	↑	↓	↓	Forma clásica y no clásica (ver manifestaciones clínicas).
11β – Hidroxilasa	0,2 – 8%	Desoxicoticosterona	Corticosterona	↑	↑	↓	Hipertensos, hipopotasemia. Formas no clásicas con exceso de andrógenos y pubarquia prematura.
17α- Hidroxilasa	Rara	Pregnenolona, Progesterona	17-OH-pregnenolona 17-OH-progesterona	↓	↑	↓	Hipertensión e hipopotasemia. Las concentraciones basales de LH y progesterona pueden estar elevadas.
3β – Hidroxiesteroide Deshidrogenasa	< 5%	Pregnenolona, 17-OH-pregnenolona, DHEA	Progesterona, 17-OH-progesterona, androstenediona	↓	↓	↓	Interfiere con el flujo de esteroides a andrógenos (deficiencia de testosterona). Subvirilización de bebés varones. Las niñas afectadas pueden virilizarse levemente.
P450 Oxidorreductasa (POR)	Rara	Pregnenolona, Progesterona	DHEA, 11 – desoxicortisol	Prenatal ↑ Postnatal ↓ (No virilización en el estado postnatal)	↔	↓	Diagnóstico neonatal. Genitales ambiguos, insuficiencia suprarrenal, craneosinostosis, hipoplasia del tercio medio facial y anomalías de las falanges. Grandes quistes ováricos. No infertilidad.
StAR	Rara	Colesterol	Deterioro del transporte de colesterol al interior de la célula	↓	↓	↓	Acumulación masiva de lípidos en la corteza suprarrenal. Ovarios pueden producir estrógenos en la pubertad. Insuficiencia suprarrenal potencialmente mortal.

Abreviaturas: F – Frecuencia, A – Andrógenos, M – Mineralocorticoides, G – Glucocorticoides.

Fuente: Elaboración propia de los autores².



En las hiperplasias suprarrenales congénitas virilizantes, el deterioro de la síntesis de cortisol conduce a la pérdida de la inhibición por retroalimentación negativa del cortisol, al aumento de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica y al incremento de la secreción de hormona adrenocorticotrópica hipofisaria (ACTH). La secreción excesiva de ACTH da como resultado la acumulación de intermediarios de hormonas esteroides proximales a la enzima deficiente e hiperplasia de la zona fasciculada y la zona reticular. El metabolismo alterado de estos intermediarios de hormonas esteroides contribuye a los elementos hiperandrogénicos asociados con estos trastornos por deficiencia de enzimas¹⁰.

La deficiencia de 21-hidroxilasa afecta la conversión de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en 11-desoxicortisol y de progesterona en 11-desoxicorticosterona, que son los precursores clave en la ruta de síntesis de cortisol y aldosterona. La acumulación excesiva de 17-hidroxiprogesterona (antes de este punto, la biosíntesis de esteroides funciona normalmente) amplifica la vía de producción de andrógenos¹¹ (Figura 1).

Las consecuencias de la deficiencia de cortisol incluyen una función cardíaca deficiente, una respuesta vascular deficiente a las catecolaminas y una mayor secreción de hormona antidiurética. Las mutaciones de pérdida completa de la función interfieren con la síntesis de aldosterona y conducen a hiponatremia, debido a la alteración de la reabsorción urinaria de sodio. La hiponatremia conduce a hipovolemia, niveles elevados de renina plasmática y, eventualmente, shock si no se reconoce y trata con prontitud. En ausencia de aldosterona, el potasio no se puede excretar de manera eficiente, lo que produce hiperpotasemia. Las concentraciones elevadas de 17-OHP y progesterona exacerban la deficiencia de mineralocorticoides, porque ambas hormonas tienen efectos antimineralocorticoides, además, la falta de exposición prenatal al cortisol interfiere con el desarrollo de la médula suprarrenal y puede estar asociada con deficiencia de epinefrina e hipoglucemia¹².

La heterogeneidad fenotípica de HAC es más compleja de lo que se espera en un trastorno autosómico recesivo en el que la expresión de la proteína defectuosa se limita a la corteza suprarrenal. Es probable que esta complejidad se deba a variantes genéticas en otros *loci*, por ejemplo, el receptor de andrógenos, que influyen en el metabolismo de los esteroides y la capacidad de respuesta a los esteroides.

■ Presentación clínica

La HAC clásica se manifiesta en el período neonatal. El diagnóstico de HAC con pérdida de sal es una emergencia médica debido al riesgo de hiponatremia, hiperpotasemia, hipotensión y posible desenlace fatal dentro de las primeras dos a tres semanas de vida si no se reconoce. Además, el grado de virilización prenatal puede conducir a una mala asignación del sexo al nacer². Las niñas lactantes con HAC clásica, ya sea perdedora de sal o virilizante simple, generalmente se presentan con genitales inadecuadamente diferenciados, que podrían ser visibles en los estudios de detalle ecográfico prenatal. Los hallazgos en los genitales externos pueden variar desde una apariencia casi masculina con uretra peneana y testículos no descendidos bilaterales hasta clitoromegalia mínima. Los labios mayores pueden tener apariencia escrotal y parecer fusionados. Una separación incompleta de la uretra y la vagina da como resultado un seno urogenital y un orificio perineal único. El diagnóstico puede ser más tardío en las niñas mínimamente virilizadas, en las que la clitoromegalia progresiva provoca una evaluación médica⁷.

Las niñas con cariotipo 46XX, afectadas, tienen genitales internos femeninos normales. A pesar de la exposición prenatal excesiva a los andrógenos, la posición de los ovarios es normal, las estructuras müllerianas persisten y los conductos de Wolff retroceden. Las estructuras müllerianas se desarrollan normalmente como las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina^{1,13}.

Las niñas con HAC clásica virilizante simple o no clásica pueden presentar pubarquia prematura, definida como la presencia de vello púbico, vello axilar u olor apocrino que se desarrolla antes de los 8 años en las niñas y los 9 años en los niños¹⁰. En la adolescencia los síntomas de HAC no clásica (NHAC) incluyen hirsutismo, menstruaciones irregulares, anovulación crónica, acné e infertilidad, siendo el hirsutismo el hallazgo clínico más frecuente en estas pacientes. Debido a las características clínicas similares, puede ser difícil distinguir la NHAC del síndrome de ovario poliquístico (SOP). Las mujeres con NHAC tienden a tener concentraciones más altas de 17-Hidroxiprogesterona y progesterona que las mujeres con SOP. La resistencia a la insulina, la obesidad, la morfología de ovario poliquístico y las proporciones elevadas de LH/FSH tienden a ser más comunes entre las mujeres con SOP. Sin embargo, ninguna de estas características diferencia claramente a las mujeres con NHAC de aquellas con SOP. Las concentraciones de la hormona antimülleriana tampoco son útiles a la hora de diferenciar mujeres con NHAC de aquellas con SOP⁶.



Los estudios familiares han demostrado que no todos los individuos con genotipos compatibles con NHAC desarrollan síntomas de exceso de andrógenos, de manera curiosa hasta un 4% de los padres de pacientes con diagnóstico de NHAC presentan estudios genéticos compatibles, sin presentar síntoma alguno, lo que se conoce también como HAC no clásica críptica¹⁴.

La oligomenorrea, la anovulación crónica y la infertilidad son quejas frecuentes en mujeres con NHAC y pueden ocurrir en mujeres con HAC clásica a pesar de la terapia de reemplazo hormonal adecuada. Un mecanismo postulado para la disfunción del eje Hipotálamo Ovárico en HAC es que la exposición excesiva a andrógenos *in útero* altera la impronta de los mecanismos neuroendocrinos que gobiernan las neuronas kisspeptina y GnRH. Otra posible explicación es que los andrógenos elevados pueden aumentar la frecuencia del pulso de GnRH hasta tal punto que la pituitaria no puede mantener una frecuencia del pulso elevada de manera concordante¹⁵, además, el hiperandrogenismo también puede afectar directamente la función ovárica. Los andrógenos actúan a través del receptor de andrógenos para influir en el crecimiento folicular durante múltiples etapas del desarrollo folicular. Mientras que los andrógenos promueven el crecimiento inicial de los folículos antrales pequeños, el hiperandrogenismo se asocia con la detención folicular y la imposibilidad de seleccionar un folículo dominante. Dentro del ovario, los andrógenos pueden estimular la matriz extracelular, contribuyendo a la hiperplasia y rigidez del estroma¹⁶.

■ Diagnóstico

El diagnóstico de HAC clásica se basa principalmente en un examen cuidadoso de la apariencia externa de los recién nacidos. En los países donde se introdujeron las pruebas de detección temprana de HAC, el diagnóstico se basa en la determinación de los niveles plasmáticos de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en una muestra de sangre entre el día 2 y 4 de vida, asociado a la medición de ionograma, actividad de la renina plasmática, androstenediona y progesterona. El nivel de 17-OHP se eleva al nacer, disminuye rápidamente en los recién nacidos sanos, pero persiste en los niños afectados⁷. El principal beneficio del diagnóstico temprano es la reducción de la morbilidad y la mortalidad, particularmente entre los bebés con la forma perdedora de sal de esta enfermedad. La mayoría de los lactantes afectados tienen valores aleatorios de 17-OHP > 5000 ng/dl. Se solicitará estudio genético y ecografía pélvica para las niñas virilizadas para confirmar un cariotipo XX y la presencia de un útero¹⁷.

Los valores basales de 17-OHP se han mostrado como una prueba de detección eficaz, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99% en el diagnóstico de la forma no clásica en niñas con pubarquia prematura¹⁸, en quienes se debe solicitar también un carpograma para validar la aceleración de la madurez esquelética. De manera similar, las determinaciones de 17-OHP en la fase folicular del ciclo en las mujeres en edad reproductiva, resulta ser *el gold standard* para el diagnóstico en esta población, ya que todos los defectos enzimáticos dentro de la vía esteroidogénica generan un aumento significativo de 17-OHP, que es aún mayor con la estimulación con ACTH. Para 21OHD, el diagnóstico se basa en elevaciones de 17-hidroxiprogesterona (17OHP), que abarcan un gradiente que refleja el espectro de defectos enzimáticos. Tanto en niñas como adolescentes los valores de 17 OHP >200 ng/dL (6 nmol/L) sugieren el diagnóstico. Los pacientes adultos con deficiencia de 21 Hidroxilasa clásico suelen tener concentraciones de 17OHP superiores a 10000 ng/dL. En pacientes con elevaciones basales modestas de 17OHP de 170 a 1000 ng/dL (6 a 30 nmol/L), la prueba de estimulación con corticotropina, con un umbral de 17OHP > 1000 ng/dL establecen el diagnóstico. Debido a que la 17OHP sigue de cerca el ritmo circadiano de la ACTH, se debe obtener sangre temprano en la mañana⁶.

La complejidad de las alteraciones genéticas implicadas invalida el uso del análisis genético como prueba de diagnóstico de primera línea¹⁹. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos y portan diferentes mutaciones en cada alelo. No obstante, el análisis genético puede ser un complemento útil para el tamizaje neonatal²⁰. Las nuevas tecnologías, como el diagnóstico genético previo a la implantación de embriones concebidos mediante fertilización *in vitro* o las pruebas prenatales de ADN libre de células, pueden ofrecer opciones de diagnóstico aún más tempranas¹². A las pacientes con HAC se les debe ofrecer asesoramiento genético para considerar estas opciones antes de la concepción, ya que el riesgo de tener un hijo con formas clásicas de HAC perdedora de sal o virilizante simple depende del genotipo de la madre y de la probabilidad de que el padre sea portador⁴.

El riesgo de aparición de HAC es del 25% para cada hijo debido a que 21OHD es un trastorno autosómico recesivo.

■ Tratamiento

Al confirmar el diagnóstico de deficiencia de 21- Hidroxilasa (21-OHD) clásica perdedora de sal o virilizante simple, es necesario iniciar terapias de reemplazo



hormonal con glucocorticoides y mineralocorticoides. Aunque los pacientes con 21OHD virilizante simple no son perdedores de sal manifiestos, pueden beneficiarse de la terapia de reemplazo de mineralocorticoides. Para los pacientes con NHAC, el tratamiento debe centrarse en los síntomas del individuo y no debe iniciarse simplemente para disminuir las concentraciones hormonales anormalmente elevadas²¹. Para niñas y adolescentes, los objetivos del tratamiento incluyen una velocidad de crecimiento lineal normal, una tasa normal de maduración esquelética, un desarrollo puberal espontáneo y en el momento adecuado. Los objetivos del tratamiento para las mujeres adolescentes y adultas incluyen ciclos menstruales normales, fertilidad y prevención de más hirsutismo y acné. La atención debe brindarse en un entorno multidisciplinario.

La vigilancia de laboratorio incluye evaluar si las concentraciones de androstenediona y testosterona son apropiadas para la edad y el sexo. Las concentraciones de 17-OHP y progesterona pueden estar elevadas incluso en una administración excesiva de glucocorticoides. Las dosis de terapia de reemplazo no deben basarse en las concentraciones de 17-OHP, porque la normalización de las concentraciones de 17-OHP y progesterona generalmente indican una terapia de reemplazo excesiva²⁰. Las concentraciones de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) se suprimen rápidamente durante el tratamiento y son útiles en el seguimiento e idoneidad de la terapia de reemplazo con glucocorticoides.

La hidrocortisona es el glucocorticoide preferido en bebés, niños y adolescentes. La dosis habitual oscila entre 6 y 15 mg/m² /día, generalmente administrada tres veces al día²¹. La prednisona y la dexametasona tienen vidas medias más largas, por lo que se necesita una dosificación menos frecuente; se puede considerar el uso de estos medicamentos en el paciente adulto. Las combinaciones de hidrocortisona y pequeñas dosis de prednisona o dexametasona antes de acostarse pueden generar un buen control en la edad adulta.

El reemplazo de mineralocorticoides implica el tratamiento con acetato de 9 α -fludrocortisona; el objetivo es lograr una actividad de renina plasmática que esté dentro de los límites normales para la edad. Debido a su dieta pobre en sal, pseudohipoaldosteronismo transitorio y riñones inmaduros, los bebés generalmente requieren dosis de reemplazo de mineralocorticoides más altas durante los primeros meses de vida⁸. Algunos bebés pueden requerir suplementos adicionales de sal. El control de la presión arterial para evitar la hipertensión y la

actividad de la renina plasmática son utilizados para el seguimiento de la terapia de reemplazo de mineralocorticoides.

La dosificación de estrés es necesaria para enfermedades agudas, cirugía o estrés que amenacen la vida. Triplicar la dosis diaria habitual es la recomendación para la dosificación de estrés. Si el individuo no puede tomar o tolerar medicamentos orales, se debe administrar hidrocortisona parental de la siguiente manera: < 12 meses de edad, 25 mg; 1–4 años de edad, 50 mg; > 4 años de edad, 100 mg. La duración de la acción de la hidrocortisona parenteral IM es de aproximadamente 4 a 6 horas. Por lo general, los pacientes pueden tolerar las dosis orales posteriores¹⁰.

El tratamiento de HAC es un desafío debido a las dificultades para equilibrar el sobret ratamiento y el subtratamiento, por esta razón, se están explorando nuevas terapias. Un enfoque ha sido el desarrollo de una preparación de glucocorticoides de liberación prolongada y se ha probado el reemplazo continuo de glucocorticoides usando una bomba subcutánea.

Se pueden considerar antiandrógenos como la flutamida, acetato de ciproterona o finasterida para las mujeres con hirsutismo o alopecia androgénica. Sin embargo, se deben tomar precauciones debido al potencial de eventos adversos graves asociados con las terapias antiandrogénicas. Además, el uso de terapias antiandrógenas durante el embarazo puede conducir a la subvirilización de los fetos masculinos.

La anovulación crónica que tienden a presentar estas pacientes puede controlarse con anticonceptivos orales combinados o anticonceptivos hormonales de acción prolongada, como un dispositivo intrauterino o implante de progestágeno solo con el fin de proteger el endometrio del estado hiperestrogénico derivado de la disfunción en el eje hipotálamo ovárico.

■ Sexualidad, anticoncepción, fertilidad y embarazo

El inicio de la vida sexual tiende a ocurrir a edades más avanzadas para las mujeres con HAC¹⁹. Para las mujeres con HAC clásica, los problemas relacionados con la actividad sexual incluyen un introito vaginal pequeño, falta de lubricación, dispareunia, falta de sensibilidad del clítoris y ansiedad sobre el desempeño sexual, la apariencia genital y los conceptos relacionados con la identidad de género.



Las niñas pequeñas con genitales inadecuadamente diferenciados solían someterse a una cirugía de genitoplastia feminizante durante el primer año de vida, buscando beneficiar la cicatrización en un periodo en el que la bebé aún "está estrogénica", sin embargo, tanto las indicaciones de cirugía, como las técnicas quirúrgicas han cambiado a lo largo de los años, generando controversia sobre los derechos reproductivos y el rechazo a la asignación de género en edad temprana, lo que ha llevado a contemporizar la vaginoplastia, que podría ser realizada durante la adolescencia, con uso de dilatación vaginal para conservar los resultados²².

Además de las preocupaciones sobre la sexualidad, las mujeres con HAC clásica y no clásica pueden tener dificultades para lograr un embarazo. Este hecho sumado a las menstruaciones irregulares y los ciclos anovulatorios pueden hacer que las pacientes deduzcan que la anticoncepción es innecesaria y es importante hacer claridad en que, sin bien en los ciclos anovulatorios no será posible concebir, las pacientes con HAC y NHAC son fértiles y se les debe ofrecer anticoncepción si son sexualmente activas sin deseo de concebir.

Los retos con respecto a la fertilidad están dados por las concentraciones elevadas de progesterona que afectan la calidad del moco cervical, disminuyen la penetración de los espermatozoides, aceleran la maduración endometrial, disminuyen la receptividad endometrial y perjudican la implantación¹⁹. La supresión adecuada de la progesterona (< 60 ng/dl) y la actividad de la renina plasmática parece ser importante para la ovulación, la proliferación endometrial y la implantación tanto para la forma clásica como para la no clásica. La optimización de los regímenes de glucocorticoides y mineralocorticoides, disminuyen la necesidad de inducción de la ovulación y la posibilidad de aborto recurrente descrita en la forma no clásica¹⁹.

Una vez que se logra el embarazo, las mujeres con HAC ameritan atención individualizada a través del manejo conjunto con Endocrinólogos, Medicina Fetal y Alto riesgo obstétrico. El tratamiento prenatal con dexametasona se usó anteriormente para prevenir o mejorar la virilización genital de las niñas con CAH, iniciando antes de la sexta semana, con el objetivo de reducir la necesidad de cirugía reconstructiva genital feminizante, sin embargo, el tratamiento no está exento de riesgo para el feto, identificándose el bajo peso al nacer, adelgazamiento cortical en la corteza cingulada anterior rostral y cambios neuropsiquiátricos y cognitivos. Estos datos disponibles en la actualidad sobre los resultados clínicos plantean una preocupación importante sobre el uso del tratamiento prenatal con

dexametasona e incitan a que no se use, excepto en estudios de investigación bajo la guía de un comité de ética²³.

Dado que la diabetes gestacional puede ser más frecuente entre las mujeres embarazadas con HAC, se debe realizar un seguimiento más estrecho. Para las mujeres que se han sometido a una genitoplastia feminizante se sugiere el parto por cesárea, previniendo alteración estructural en la corrección vaginal²⁴.

■ La salud ósea

Debido a la necesidad de una terapia de reemplazo crónica con glucocorticoides, las personas con HAC experimentan un mayor riesgo de disminución de la densidad mineral ósea, debido a que los glucocorticoides reducen el número de osteoblastos al disminuir la replicación de los precursores osteoblásticos, redirigir la diferenciación de las células madre de la médula ósea a linajes de células de adipocitos y aumentar la apoptosis; sin embargo, las directrices más recientes de la Endocrine Society no recomiendan exploraciones con densitometría ósea o la administración de suplementos de calcio y vitamina D de rutina²⁵⁻²⁶.

■ Conclusión

El diagnóstico temprano de la forma clásica perdedora de sal de la HAC es un factor clave para salvar la vida de un recién nacido y un diagnóstico temprano de NHAC puede mejorar significativamente la calidad de vida, la tasa de fertilidad y reducir la gravedad de los síntomas. Los síntomas típicos inespecíficos de hirsutismo, oligomenorrea, infertilidad, acné y vello púbico prematuro a menudo conducen a un reconocimiento inadecuado de NHAC y la confusión diagnóstica con SOP. La medición del nivel de 17-OHP es el *gold standard* de detección en el diagnóstico de 21OHD. La terapia debe ser individualizada, ajustada y adaptada a través de la vida para minimizar los síntomas durante el logro de un desarrollo sexual normal, fertilidad, crecimiento ponderal y, en general, una mejor calidad de vida.



Referencias bibliográficas

1. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Lond Engl*. Nov 2017;390(10108):2194–210.
2. Riedl S, Röhl FW, Bonfig W, Brämsswig J, Richter-Unruh A, Fricke-Otto S, et al. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocr Connect*. Feb 2019;8(2):86–94.
3. Miller WL, White PC. A Brief History of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):529–45.
4. Finkelstein GP, Chen W, Mehta SP, Fujimura FK, Hanna RM, Van Ryzin C, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. Ene 2011;96(1):E161-172.
5. Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen W, et al. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. Nov 2017;19(11):1276–9.
6. Jha S, Turcu AF. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mar 2021;50(1):151–65.
7. Podgórski R, Aebischer D, Stompor M, Podgórska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol*. 2018;65(1):25–33.
8. Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol [Internet]*. 2022 [citado el 8 de enero de 2023];18(6):337-352. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.consultaremota.upb.edu.co/35411073/>
9. Kater CE, Giorgi RB, Costa-Barbosa FA. Classic and current concepts in adrenal steroidogenesis: a reappraisal. *Arch Endocrinol Metab*. Mar 2022;66(1):77–87.
10. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Oct 2017;30(5):520–34.
11. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Jun 2015;44(2):275–96.
12. Pignatelli D, Carvalho BL, Palmeiro A, Barros A, Guerreiro SG, Macut D. The Complexities in Genotyping of Congenital Adrenal Hyperplasia: 21-Hydroxylase Deficiency. *Front Endocrinol*. 2019;10:432.
13. Simpson JL, Rechitsky S. Prenatal genetic testing and treatment for congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril*. Ene 2019;111(1):21–3.

14. Nandagopal R, Sinai N, Avila NA, Ryzin CV, Chen W, Finkelstain GP, et al. Phenotypic profiling of parents with cryptic nonclassic congenital adrenal hyperplasia: findings in 145 unrelated families. *Eur J Endocrinol*. Jun 2011;164(6):977–84.
15. Bachelot A, Chakhtoura Z, Plu-Bureau G, Coudert M, Coussieu C, Badachi Y, et al. Influence of hormonal control on LH pulsatility and secretion in women with classical congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. Oct 2012;167(4):499–505.
16. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? *Reprod Biol Endocrinol*. Ago 2011;9(1):116.
17. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mar 2001;30(1):15–30.
18. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A Prospective Study of the Prevalence of Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia among Women Presenting with Hyperandrogenic Symptoms and Signs. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb 2008;93(2):527–33.
19. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisé L, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod*. Jul 2008;23(7):1607–13.
20. Ng SM, Stepien KM, Krishan A. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. Mar 2020;3(3):CD012517.
21. Auchus RJ, Sarafoglou K, Fechner PY, Vogiatzi MG, Imel EA, Davis SM, et al. Crinicerfont Lowers Elevated Hormone Markers in Adults With 21-Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb 2022;107(3):801–12.
22. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac de la Perriere A, Lindén A, Juul A, et al. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. Abr 2021;106(5):e2063–77.
23. Braga LH, Salle JLP. Congenital Adrenal Hyperplasia: A Critical Appraisal of the Evolution of Feminizing Genitoplasty and the Controversies Surrounding Gender Reassignment. *Eur J Pediatr Surg*. Ago 2009;19(4):203–10.
24. Van't Westeinde A, Karlsson L, Nordenström A, Padilla N, Lajic S. First-Trimester Prenatal Dexamethasone Treatment Is Associated With Alterations in Brain Structure at Adult Age. *J Clin Endocrinol Metab*. Ago 2020;105(8):2575–86.
25. Reisch N. Pregnancy in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Sep 2019;48(3):619–41.
26. Ceccato F, Barbot M, Albiger N, Zilio M, De Toni P, Luisetto G, et al. Long-term glucocorticoid effect on bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):101–6.



Insuficiencia ovárica prematura

María Patricia Hormaza Ángel

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Subespecialista de Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana de la Universidad Católica de Chile.

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo

Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Unidad Maternoinfantil Clínica Universitaria Bolivariana. Unidad de Ginecología del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Generalidades

Durante la etapa prenatal, las mujeres desarrollan el número total de folículos primordiales inmaduros que tendrá durante toda su vida, a lo que se le denomina reserva ovárica; la producción máxima de estas estructuras se alcanza aproximadamente durante la semana 20 de gestación, momento a partir del cual se presenta una pérdida que finaliza con el evento conocido como menopausia, que no es más que un reflejo fisiológico del agotamiento folicular. Se ha descrito que al momento del nacimiento se llega con una reserva que oscila entre 700000 a 2 000 000 de folículos primordiales inmaduros, que se encuentran quiescentes y se reactivan en el momento que se instaura el ciclo ovárico; posterior a esta activación poco menos de 500 folículos lograrán alcanzar un proceso de maduración y ovulación, y un número muy reducido y variable de estos alcanzará la fertilización¹⁻³.

En alrededor de 1/10000 y 1/100 mujeres en la segunda y cuarta década de la vida respectivamente, existe un evento fisiopatológico que altera el curso normal del agotamiento folicular y el número de folículos se acaba alrededor de los 40 años o antes, se compromete la función ovulatoria del ovario y subsecuentemente la función hormonal, instaurándose así la insuficiencia ovárica prematura (IOP)^{4,5}. La IOP es entonces una alteración endocrinológica que se caracteriza por una

aparición anormalmente prematura del cese de la función ovárica concomitante, con la disminución de su reserva folicular y, por tanto, de los procesos fisiológicos hormonales y endocrinos asociados a la misma; estos cambios derivan bioquímicamente en un agotamiento del estradiol y una elevación de las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), reflejando así a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-ovario un hipogonadismo hipergonadotrópico que en algunas ocasiones puede ser fluctuante en sus etapas iniciales^{4,6}.

La etiología de la IOP responde a múltiples causas potenciales, no obstante, en la gran mayoría de los casos la causa es desconocida, a continuación, se presenta una tabla donde se puede ver con mayor detalle la etiología⁷⁻⁹.

■ **Tabla 1.** Etiología de la IOP.

Alteraciones genéticas
Disgenesia gonadal, mosaicismos, síndrome de Turner, insensibilidad a los andrógenos
Autoinmunes (~10%)
Se presenta sola o asociada a otra enfermedad como insuficiencia suprarrenal, tiroiditis de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, artritis, entre otras.
Infecciosas (~13%)
Virus de la inmunodeficiencia humana, parotiditis, entre otras.
Iatrogénicas (~11%)
Cirugía, radioterapia, quimioterapia u otras intervenciones para el manejo de otras patologías.
Idiopáticas (~50% o más)
Sin causa determinada.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de la IOP es necesario tener un abordaje clínico y de laboratorio. Desde el punto de vista clínico, las manifestaciones de esta entidad son principalmente alteraciones en el ciclo menstrual que son precisamente el



reflejo de ese ciclo ovárico disfuncional⁴. Es por esto que un motivo de consulta frecuente en las pacientes es el desarrollo de oligomenorrea o amenorrea, de hecho, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE por su sigla en inglés), establece que la oligo/amenorrea debe estar presente por al menos cuatro meses; adicionalmente, no es infrecuente que el escenario clínico sea el de una paciente que suspende sus anticonceptivos hormonales después de mucho tiempo, y una vez suspendido ese "soporte hormonal" que estaba recibiendo por los anovulatorios, debuta con los trastornos del ciclo menstrual característicos de la IOP⁵.

Adicional a los trastornos menstruales, algunas pacientes pueden desarrollar síntomas secundarios al desbalance hormonal y depleción estrogénica, presentándose así toda esa sintomatología que usualmente acompaña la menopausia, como son los síntomas vasomotores (oleadas de calor, flushing, diaforesis de predominio nocturno), síntomas urogenitales (sequedad vaginal, dispareunia) y cambios neuro-psicológicos como cambios de humor, estado de ánimo deprimido, alteraciones en el sueño y la concentración y disminución de la libido. Generalmente estos síntomas son más frecuentes en aquellas pacientes que ya habían tenido en algún momento de su vida exposición a los efectos de los estrógenos. En aquellas mujeres que por alguna patología de base siempre han estado en amenorrea por IOP y nunca han tenido ciclo ovárico, hormonal y menstrual, son menos propensas a dichas manifestaciones⁶.

Por otra parte, en cuanto a parámetros bioquímicos, existe actualmente mucha discrepancia para el diagnóstico por laboratorio, la ESHRE por su parte establece que una FSH > 25 UI/L en dos ocasiones separado por > 4 semanas es el criterio bioquímico que debe acompañar al clínico para diagnosticar una IOP⁶. Algunos establecen que se prefieren valores por encima de 30 o 40 mIU/ml para considerar el diagnóstico y que adicionalmente se debe complementar con una medición de estradiol con valores inferiores a 50 pg/ml, todo esto en dos ocasiones en meses distintos^{10,11}.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder a la Guía de manejo de la insuficiencia ovárica prematura.



■ Consecuencias de la insuficiencia ovárica prematura

Derivado del proceso fisiopatogénico que caracteriza la IOP, existen una serie de consecuencias que impactan la salud de la mujer, unas son muy notorias debido a sus floridas manifestaciones que tienen un efecto sobre la calidad de vida, como son todas esas mencionadas en las manifestaciones clínicas; pero a la vez, a nivel interno en diferentes sistemas se producen unos cambios que subyacen a la depleción hormonal como son la baja masa ósea, riesgo cardiovascular acelerado y las alteraciones neurocognitivas. Estas últimas son complejas, porque a pesar de su importancia, son de cierta manera silentes y en muchas ocasiones el hacer consciente a la paciente de estas consecuencias negativas es todo un reto para el clínico⁵.

Está claramente descrito el efecto que tiene el hipoestrogenismo en el sistema esquelético. Las alteraciones en la fisiología normal de una paciente con una IOP reflejan el mismo ambiente hipoestrogénico de una mujer menopáusica, lo que se refleja en un aumento de la resorción ósea mediada por los osteoclastos, con un consecuente incremento en la remodelación ósea, llevando así a mayor riesgo de fracturas por fragilidad y en el futuro osteoporosis^{5,6}. Debido a lo anteriormente descrito, algunas guías recomiendan en las pacientes tener una densitometría ósea inicial, que permita establecer el estado basal de la paciente y, por tanto, tener un punto de partida para la prevención de la pérdida ósea y para el seguimiento a futuro, aunque para otros es controvertido porque puede crear angustias innecesarias, ya que muchas de estas pacientes pueden presentar baja masa ósea para su edad, debido a que no alcanzaron su pico máximo óseo y al final la conducta va a ser la misma, su terapia hormonal, calcio más vitamina D.

De la mano con la caída de los niveles hormonales, se altera el tono del sistema vascular, debido a que se pierden esas propiedades de protección a nivel del endotelio, de vasodilatación y de proliferación y regeneración celular, aportando así un punto que se suma a un mayor riesgo cardiovascular en esta población de mujeres¹²⁻¹⁴.

Finalmente, hay un conocido impacto neurocognitivo, no solamente por mayor predisposición a alteraciones en el estado de ánimo al enfrentarse a un nuevo diagnóstico, ansiedad ante el panorama de la dificultad de fertilidad, miedo ante las consecuencias negativas, entre otros¹⁵.



Abordaje integral y seguimiento de la paciente con IOP

Además de tener en cuenta todas las características clínicas y bioquímicas descritas en el momento del abordaje de la paciente, se han considerado ayudas imagenológicas y de laboratorio adicionales para el momento del diagnóstico y el seguimiento de la paciente. En la siguiente tabla se resumen los puntos clave para el abordaje^{6,9,10,16,17}:

Tabla 2. Puntos clave en el abordaje de la IOP.

Diagnóstico	
Parámetros clínicos	Oligomenorrea o amenorrea por al menos cuatro meses. Puede presentarse, además: oleadas de calor, sudoración, cambios en el estado de ánimo, trastornos del sueño, fatiga.
Parámetros bioquímicos	FSH: valores > 25 UI/l en dos ocasiones separado por > 4 semanas. Estradiol: se pueden medir para hacer objetiva la depleción estrogénica.
Ayudas complementarias	
Imágenes	Ecografía pélvica (evaluación de anatomía, tamaño ovárico y conteo de folículos antrales para evaluar, reserva ovárica). Densitometría ósea (debido al riesgo de osteopenia, si está indicada).
Laboratorios	Hormona antimulleriana (evaluación de la reserva ovárica). Prolactina. Perfil tiroideo (para evaluar la función de la glándula, adicionalmente se consideran anticuerpos anti TPO cuando se sospecha causa autoinmune).
Otros	Cariotipo (ante posibles causas genéticas) en todas las menores de 40 años con IOP.
Seguimiento	
Laboratorios	Perfil tiroideo, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, glucosa en suero. Se debe individualizar el caso de la paciente.
Imagenológicos	Ecografía ginecológica según los síntomas de sangrado o dolor.

Fuente: elaboración propia de los autores.

■ Tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento, es recomendable establecer los objetivos a impactar con el mismo, evaluando el interés clínico del médico tratante y las expectativas de la paciente^{5,9}:

- Prevención de pérdida ósea.
- Prevención de riesgo cardiovascular.
- Control sintomático.
- Panorama de la fertilidad.

Una forma útil de guiar el manejo farmacológico y no farmacológico es dando respuesta a diferentes preguntas clínicas en conjunto con la paciente:

¿Tiene la paciente útero?

Esta pregunta clínica es fundamental para decidir que compuestos hormonales requiere la paciente durante su tratamiento. El reemplazo estrogénico es una piedra angular en la terapia hormonal, no obstante, no se debe desconocer el efecto que tiene este esteroide sexual sobre el endometrio, por tanto, las mujeres que aún conservan su útero requieren complementar su terapia con progesterona, que permite hacer oposición al efecto proliferativo de los estrógenos y, a su vez, previenen el desarrollo de hiperplasia endometrial¹⁸. Entonces, la conducta con base a la respuesta será:

- Sí tiene útero: estrógenos + progestágenos.
- No tiene útero: estrógenos.

¿Desea reestablecer sus ciclos menstruales?

Para muchas mujeres, el conservar sus ciclos menstruales les genera una sensación de tranquilidad y de estar llevando un proceso más fisiológico, por tanto, en caso de que la paciente desee reestablecer el mismo, se puede plantear la alternativa de estrógenos diarios junto con progesterona cíclica (usualmente entre los días 10 a 14 del ciclo)^{9,10}.

Si, por el contrario, la paciente no tiene interés en presentar cada mes sangrado menstrual, existen regímenes continuos en los cuales tanto los estrógenos



como los progestágenos se administran diariamente. En este caso específico es necesario aclararle a la paciente el riesgo de *spotting* que se deriva del uso de este régimen hormonal^{9,10}.

¿Requiere anticoncepción?

A pesar del sustento fisiopatológico que caracteriza esta patología, un porcentaje no despreciable de pacientes, que en algunos estudios ha sido descrito de hasta un 10%, puede tener ovulaciones espontáneas y, en consecuencia, embarazos, por lo cual se requiere definir si la paciente necesita un método anticonceptivo⁹. En estos casos y con base a una evaluación juiciosa del riesgo beneficio, podría considerarse en estas pacientes el uso de anticonceptivos orales, es decir, se debe evaluar la no existencia de contraindicaciones para el uso de estos medicamentos en las pacientes. Un beneficio adicional de esta alternativa es que, en el caso de los anticonceptivos orales combinados con componente progestágeno con características anti-androgénicas, se tendría el beneficio para aquellas pacientes con manifestaciones de hiperandrogenismo. Esta terapia de cierta manera tendría una función dual: 1. Suplir las funciones hormonales que se perdieron con la IOP y, 2. Prevenir un embarazo⁹.

¿Tiene indicación de uso de andrógenos?

El uso de andrógenos es un tema que continúa siendo controversial en la actualidad, hasta el momento, la única indicación clara de reposición androgénica es la presencia de deseo sexual hipoactivo, no obstante, no se cuenta con protocolos claros para el uso de estos compuestos hormonales, adicionalmente, no se tienen productos desarrollados específicamente para suplir los requerimientos de las mujeres y la mayoría de lo que se encuentra en el medio son terapias comercializadas para población masculina o productos hormonales bioidénticos, que aún no cuentan con aprobación por la agencia de administración de alimentos y medicamentos (FDA por sus siglas en inglés)^{19,20}. Otro claro punto a tratar con la paciente antes de decidir el uso de andrógenos es que no se puede prever la respuesta de cada organismo a dicho compuesto, y algunas pacientes pueden desarrollar efectos androgénicos irreversibles.

■ Conclusión

La insuficiencia ovárica prematura es una patología que se caracteriza por una disfunción ovárica alrededor de los 40 años, se acompaña de cambios bioquímicos que usualmente son característicos de la menopausia y, consecuentemente, de manifestaciones clínicas propias de esta etapa de la mujer. Adicionalmente, tiene consecuencias derivadas de esos cambios hormonales propios de la fisiopatología de la enfermedad. Establecer un tratamiento adecuado ayuda no solamente a mejorar la sintomatología de la mujer, sino también a impactar las potenciales consecuencias mencionadas.

■ Referencias bibliográficas

1. Peralta I, Velásquez PN. Foliculogénesis: camino a la sobrevivencia o muerte folicular. *Medigraphic*. 2013; 32(4): 128-136
2. Vantman D, Vega M. Fisiología reproductiva y cambios evolutivos con la edad de la mujer. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2010;21(3):348-362.
3. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction*. 2020;159(1): R15-R29.
4. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):193-197.
5. Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health*. 2014;6:235-43.
6. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926-37.
7. Li M, Zhu Y, Wei J, Chen L, Chen S, Lai D. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2023;26(2):95-102.
8. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea: a committee opinion. *ASRM Pages*. 2024;122(1):52-61.
9. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:499-509
10. Lara M, Escalante C. Falla ovárica prematura. *Rev Venezolana Endocrinol y Metabol*. 2015;13(3)136-145.



11. Juárez K, Lara R, García J. Insuficiencia ovárica prematura: una revisión. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012; 77(2): 148 – 153.
12. Khalil RA. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2013;86(12):1627-42.
13. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ.* 2017;8(1):33.
14. Witkowski S, Serviente C. Endothelial dysfunction and menopause: is exercise an effective countermeasure? *Climacteric.* 2018;21(3):267-275.
15. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1588-99.
16. Pacheco J. Falla ovárica precoz. *An Fac med.* 2010;71(3):191-200.
17. Arora P, Polson DW. Diagnosis and management of premature ovarian failure. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2011;13:67–72.
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020;114:1151–7.
19. Parish SJ, Simon JA, Davis SR, Giraldi A, Goldstein I, Goldstein SW, et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *J Sex Med.* 2021;18(5):849-867.
20. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, et al. Premature ovarian insufficiency: a toolkit for the primary care physician. *Climacteric.* 2021;24:425–37.



Enfoque de la paciente premenopáusica con hemorragia uterina anormal

Eliana Carolina Saldarriaga Hernández

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Proceso de Entrenamiento y profundización en Endocrinología Ginecológica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Elizabeth Cataño Muñoz

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Laura Hurtado Martínez

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

La hemorragia uterina anormal (HUA) o sangrado uterino anormal (SUA) es una afección común con una prevalencia mundial de hasta el 30% en mujeres en edad reproductiva¹. Representa un tercio de las visitas ambulatorias a ginecología y más del 70% de todas las consultas a esta especialidad en los años de la transición a la menopausia. En las mujeres mayores de 40 años y especialmente posmenopáusicas, se requiere una evaluación más cuidadosa, para excluir la presencia de lesiones malignas o premalignas del endometrio².

La disponibilidad de nuevas herramientas de diagnóstico ha permitido detectar y tratar rápidamente un número cada vez mayor de sangrados uterinos anormales, alcanzando resultados exitosos en términos clínicos y de calidad de vida.

La terminología de la HUA ha presentado grandes cambios a lo largo de los años.



La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) convocó en 2005 a un comité internacional de médicos e investigadores de 6 continentes y más de 17 países para proponer una nueva clasificación para la HUA. La primera publicación de este grupo abordó la estandarización de la terminología y definiciones basadas en las características de la menstruación normal (Tabla 1)³. El grupo decidió que los cuatro componentes clínicos principales de la menstruación y el ciclo menstrual se describirían cada uno con tres palabras simples. Con definiciones estandarizadas y terminología concisa para la HUA en mujeres no embarazadas; la menorragia, la metrorragia y la oligomenorrea se reemplazaron con la nomenclatura: sangrado menstrual abundante, sangrado intermenstrual y sangrado no programado o sangrado intermenstrual con medicación hormonal⁴.

El sangrado menstrual normal se define como ciclos que ocurren cada 24 a 38 días, con una duración del sangrado de hasta 8 días². El sangrado menstrual regular presenta una variación de 9 días o menos desde el comienzo de una menstruación hasta el comienzo de la siguiente; sin embargo, esto puede verse afectado por la edad, con periodos con variaciones mayores en la pubertad y la transición a la menopausia. Se ha convenido que las mujeres, en la mitad de la edad reproductiva, entre 26 y 41 años, deben tener una variación de 7 días o menos en la duración del ciclo⁵.

Tabla 1. Características de la menstruación normal y terminología.

Características de la menstruación normal	
Duración del flujo	4,5 a 8,0 días
Frecuencia	24 a 38 días (22 a 35 días en la mitad de la edad reproductiva).
Variación de ciclo a ciclo	± 2 a 20 días (más de 12 meses).
Volumen de pérdida de sangre	5 a 80 ml
Terminología usada para describir la anomalía	
Duración	Prolongada, normal, acortada.
Frecuencia	Frecuente, normal, poco frecuente.
Regularidad	Regular, irregular, ausente.
Volumen	Pesado, normal, ligero.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Con respecto a la frecuencia y duración, el sangrado menstrual frecuente es cuando las menstruaciones ocurren con menos de 24 días de diferencia y las menstruaciones infrecuentes ocurren con más de 38 días de diferencia. La amenorrea es la ausencia de sangrado y más de 8 días de sangrado se considera menstruación prolongada⁶.

El volumen es más difícil de medir y la percepción subjetiva de la cantidad de sangrado es la que enmarca la terminología (pesada, normal o ligera), sin embargo, la falta de correlación entre la percepción de la paciente y la pérdida hemática menstrual objetiva, así como a la escasez de herramientas diagnósticas validadas, han llevado a un subdiagnóstico de la hemorragia uterina abundante, definido como la pérdida excesiva de sangre menstrual que interfiere con la calidad de vida física, social, emocional o material de una mujer⁷. Se han presentado herramientas para objetivar la pérdida hemática con limitaciones en cuanto a la facilidad de uso, la validación y perspectiva holística de la enfermedad. Independiente de la herramienta utilizada por el clínico, la consideración del impacto sobre la calidad de vida es imprescindible para detectar el sangrado uterino abundante⁸.

El sangrado intermenstrual es el sangrado entre menstruaciones espontáneas y predecibles, puede ocurrir aleatoriamente a lo largo del ciclo o de manera predecible y cíclica al principio, a la mitad o al final del ciclo. El sangrado intermenstrual puede ocurrir con medicamentos hormonales como los anticonceptivos combinados o anticonceptivos de solo progesterona⁵.

El sistema PALM-COEIN para la clasificación de sangrado uterino anormal (SUA) desarrollado por la Federación de Ginecología y Obstetricia (FIGO) clasificó el sangrado por patrón y etiología⁶. La terminología se combina con términos descriptivos para indicar patrones de sangrado, sangrado menstrual abundante predecible o sangrado intermenstrual irregular y se puede categorizar aún más agregando una o más letras calificadoras que describan la etiología del sangrado. La clasificación PALM-COEIN (Figura 1) se divide en causas estructurales que incluyen pólipos (SUA-P), adenomiosis (SUA-A), leiomiomas (SUA-L), hiperplasia o carcinoma endometrial (SUA-M). Las causas no estructurales incluyen coagulopatía (SUA-C), disfunción ovulatoria (SUA-O), endometrial (SUA-E), iatrogénica (SUA-I) y aún no clasificada (SUA-N)⁹.



● **Figura 1.** Clasificación PALM-COEIN.

P	Pólipo	C	Coagulopatía
A	Adenomiosis	O	Ovulación disfuncional
L	Leiomiomas	E	Endometrial
M	Malignidad e hiperplasia	I	iatrogenia
		N	No clasificadas aún

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en referencia⁹.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder al artículo original donde se presentó el sistema PALMCOEIN.



El SUA puede ser agudo, definido como un episodio de sangrado abundante que, en opinión del médico, es de cantidad suficiente como para requerir una intervención inmediata; mientras que el SUA crónico se define como aquel sangrado anormal en volumen, regularidad o ritmo, que ha estado presente durante la mayor parte de los últimos seis meses; por lo tanto, no requeriría atención médica inmediata. El SUA aguda puede ocurrir como parte o dentro de la aparición del SUA crónico⁶.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda iniciar el abordaje con una historia clínica exhaustiva y la evaluación de los factores relacionados con la aparición del sangrado como la edad y el uso de terapias médicas que puedan explicar la alteración menstrual; un examen físico completo, que permita realizar una adecuada diferenciación entre el sangrado ginecológico y el urinario o gastrointestinal y que incluya visualización directa del cuello uterino con especuloscopia y un tacto vaginal bimanual; el uso de las imágenes pélvicas y pruebas de laboratorio apropiadas y dirigidas para descartar embarazo, anemia secundaria, enfermedades endocrinas, identificación de trastornos de la coagulación y pruebas para descartar infecciones, según la sospecha clínica¹⁰.

Las pacientes con bajo riesgo de malignidad endometrial pueden someterse a una prueba terapéutica farmacológica inicial, sin embargo, las pacientes con mayor riesgo, como edad mayor a 45 años, ciclos anovulatorios prolongados o factores de riesgo genéticos, deben someterse a una evaluación diagnóstica exhaustiva que podría incluir biopsia endometrial¹¹.

■ Causas estructurales clasificación PALM-COEIN

Pólipos endometriales y endocervicales: hallazgo patológico más común, ocurre hasta en el 67% de las mujeres en edad reproductiva. Son lesiones benignas en el 99% de los casos, pero se observa un mayor riesgo de malignidad en mujeres posmenopáusicas, en mujeres que toman tamoxifeno o aquellas con pólipos mayores de 1,5 cm¹⁰.

Los pólipos endocervicales pueden surgir directamente del cuello uterino o formarse en el endometrio y posteriormente presentar prolapso. Se desconoce la etiología de los pólipos cervicales verdaderos, aunque pueden responder a influjo hormonal o inflamatorio. Comúnmente ocurren en los últimos años reproductivos (> 40 años). Pueden tener tamaño y color variables. Histológicamente, están compuestos de tejido conectivo vascular rodeado por epitelio escamoso, columnar o escamoso-columnar y la malignidad es rara. Se recomienda su extracción cuando es grande (> 3 cm), sintomático o de apariencia anormal. La extracción mediante toma y torsión suele ser la forma más sencilla de tratamiento. La cauterización o coagulación de la base puede disminuir la recurrencia¹².

Los pólipos endometriales se definen histológicamente como un crecimiento hiperplásico de glándulas endometriales y estroma que no responden a los cambios endometriales cíclicos y que forman una proyección desde la superficie del endometrio. Contienen un núcleo vascular y ocasionalmente de células de músculo liso. Varían en tamaño desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros de diámetro, además pueden ser únicos, múltiples, sésiles, pediculados o incluso prolapsados a través del canal cervical. Aunque muchos pólipos endometriales se detectan debido a la SUA, otros son asintomáticos y se detectan durante las pruebas de imagen para otras indicaciones. Los pólipos endometriales pueden explicar el 50% del sangrado uterino anormal en las pacientes en edad reproductiva y están presentes en el 35% de las pacientes



con infertilidad¹³. Su principal grupo de incidencia es entre los 40 y 49 años, sin embargo, se pueden presentar y diagnosticar a todas las edades¹⁴.

La mayoría de los pólipos son benignos; no obstante, la transformación maligna puede ocurrir en 0% a 13%. La malignidad en un pólipo endometrial está relacionada con la edad y el estado menopáusico de la paciente. La prevalencia de pólipos endometriales malignos en mujeres posmenopáusicas sintomáticas es de 4,47% en comparación con 1,51% en una mujer posmenopáusica asintomática¹⁵. Los factores de riesgo adicionales para los pólipos endometriales malignos incluyen edad mayor de 60 años, pólipos de gran tamaño, estado de menopausia, sangrado sintomático y síndrome de ovario poliquístico¹².

Las opciones de tratamiento actuales pueden basarse en si una paciente es asintomática, tiene infertilidad o sangrado en la transición a la menopausia. Las pacientes asintomáticas pueden recibir un tratamiento expectante, mientras que las pacientes infértiles o en la perimenopausia deben ser llevadas a resección histeroscópica, con una tasa de recurrencia del 12 al 43%. El sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG), Mirena, puede disminuir ligeramente los riesgos recurrencia de pólipos, especialmente en mujeres que toman tamoxifeno¹⁶.

No existen pautas para el tratamiento de una mujer con un pólipo asintomático. Los pólipos incidentales pueden desaparecer espontáneamente hasta en un 29% en pacientes premenopáusicas¹⁷. El manejo conservador incluye la evaluación periódica del crecimiento de pólipos con ultrasonido para definir necesidad de resección.

Adenomiosis: se define como una condición patológica en la que las glándulas endometriales y el estroma están presentes de forma focal o global a través de la musculatura uterina, lo que provoca una hipertrofia del miometrio circundante¹⁸. Los síntomas clínicos destacados incluyen sangrado uterino abundante con dismenorrea o dolor pélvico crónico, aunque hasta el 30% de las mujeres son asintomáticas¹⁰. Su prevalencia oscila entre un 20% y un 35% de la población femenina en edad reproductiva, sin embargo, la prevalencia precisa de la enfermedad no es clara, por una alta frecuencia de subregistro y el subdiagnóstico a pesar de la evolución en los equipos de imagen pélvica y los consensos para la estandarización de criterios diagnósticos¹⁹.

Los hallazgos imagenológicos más frecuentes son las islas hiperecogénicas, las estrías ecogénicas, los quistes miometriales, una configuración globular del útero

o engrosamiento asimétrico del miometrio y la heterogeneidad del miometrio que conduce a una mala definición de la interfaz endometrial-miometrial (sensibilidad 89%; especificidad 89%), además de un patrón de vasos penetrantes anormal²⁰.

En el 2021 se publicó el consenso de definiciones ultrasonográficas de adenomiosis, se sugiere al lector escanear el código QR para acceder al artículo.



El enfoque de tratamiento varía según las características de la paciente y su deseo de paridad.

Aunque la histerectomía es el único tratamiento definitivo para la adenomiosis en la paciente que no desea conservar la fertilidad, se prefiere recurrir a ella solo en la paciente que no muestra mejoría con la terapia farmacológica.

La terapia hormonal es eficaz para la mayoría de las mujeres. Las opciones terapéuticas incluyen anticonceptivos combinados (orales, anillos o inyectables), terapia con progesterona sola (oral o en implante intrauterino), agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina o inhibidores de la aromatasa. Las terapias hormonales no solo reducen el volumen menstrual, sino también la dismenorrea. No se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos médicos en cuanto al alivio del dolor y mejoría en la calidad de vida, mientras se logre amenorrea o disminución significativa del sangrado uterino. Sin embargo, los efectos adversos, la preferencia de la paciente, la dificultad de acceso y los costos varían ampliamente entre los distintos tratamientos, por lo que la indicación de la terapia será individualizada¹⁸.

Existen algunos procedimientos mínimamente invasivos o quirúrgicos como opción de manejo y se pueden elegir en aquellas pacientes en las que se presente fracaso o intolerancia al manejo médico, pero que deseen fertilidad futura, como la ablación térmica guiada por ultrasonido y la embolización de las arterias uterinas.

Leiomiomas: también llamados miomas o fibromas. Son los tumores pélvicos más comunes, con una prevalencia estimada del 70% en mujeres blancas y aproximadamente del 80% en mujeres afroamericanas¹¹; se definen como



tumores monoclonales benignos que surgen de las células del músculo liso del miometrio y se desarrollan durante los años reproductivos. Se caracterizan por tener una pseudocápsula que se presenta como una estructura fibroneurovascular que rodea un fibroma uterino, separándolo del miometrio periférico normal¹¹.

Múltiples factores de riesgo han sido descritos para su desarrollo, estos incluyen raza afroamericana, menarquia temprana, uso temprano de anticonceptivos orales, baja paridad, obesidad, dieta (mayor consumo de carnes y alimentos con alta carga glucémica, consumo de alcohol), hipertensión y antecedente familiar de fibromas uterinos¹⁰.

Aunque benignos, los fibromas uterinos se asocian con una morbilidad significativa, convirtiéndose en la principal causa de histerectomía. Constituyen una importante causa de disfunción ginecológica y reproductiva, que van desde HUA hasta manifestaciones de dolor pélvico e infertilidad, aborto espontáneo recurrente y trabajo de parto prematuro²¹.

Los síntomas varían según la cantidad, el tamaño, la ubicación y la relación con órganos pélvicos adyacentes, e incluyen sangrado abundante, dolor pélvico, dismenorrea y los síntomas relacionados con el volumen, como presión pélvica, frecuencia urinaria, síntomas intestinales o disfunción reproductiva (infertilidad o complicaciones obstétricas)¹¹.

El diagnóstico se realiza con un examen físico completo, con la realización de palpación bimanual a nivel vaginal y los hallazgos en la ecografía pélvica, como prueba estándar de confirmación.

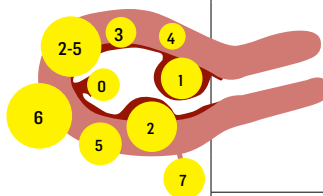
La clasificación que emplea la FIGO para la ubicación de los leiomiomas ayuda a definir la relación con referencia al endometrio o al peritoneo visceral y divide los miomas en dos categorías: Tipos 0-2 que involucran la cavidad endometrial y Tipos 3-8 que incluyen miomas intramurales, subserosos y no miometriales (Figura 2).

Los síntomas de sangrado, dolor y volumen pueden mejorar reduciendo el tamaño de los fibromas mediante terapia médica o quirúrgica.

Tratamiento médico: el uso de antiinflamatorios no esteroideos, ácido tranexámico, anticonceptivos orales combinados y las progestinas, pueden generar mejoría parcial de los síntomas, pero representan un tratamiento a largo plazo¹⁰.

Los estudios observacionales y las revisiones sistémicas del dispositivo intrauterino con levonorgestrel, han mostrado disminución del volumen uterino y del sangrado, al tiempo que proporcionan una excelente terapia de anticoncepción¹⁰.

● **Figura 2.** Ubicación de los leiomiomas según la clasificación FIGO.



SM - Submucoso	0	Pediculado intracavitario
	1	< 50 % intramural
	2	≥ 50 % intramural
O - otros	3	Contacta el endometrio, pero es 100 % intramural
	4	Intramural
	5	Subseroso ≥ 50 % intramural
	6	Subseroso < 50 % intramural
	7	Seroso pediculado
	8	Otras ubicaciones: cérvix, parametrio
Miomas híbridos: Es decir, con compromiso de endometrio y serosa	2-5	Submucoso y subseroso. Cada uno con menos de la mitad del diámetro en la cavidad endometrial y peritoneal

Fuente: Adaptación propia de la traducción por parte de los autores del sistema de Clasificación FIGO (PALM-COEIN) para causas de sangrado uterino anormal en las pacientes en edad reproductiva. Acceso libre en referencia⁶.

Los agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas son un tratamiento médico más eficaz para los leiomiomas, produciendo amenorrea y alivio de los síntomas, asociado a una reducción del tamaño del útero del 35 % al 60 %; sin embargo, los síntomas de rebote son frecuentes cuando se suspenden y el uso prolongado de estos fármacos presenta efectos importantes sobre la densidad ósea, así como síntomas menopáusicos, mialgias o artralgias, por lo que el uso se restringe al escenario preoperatorio para ayudar a aumentar el hematocrito de la paciente y reducir el tamaño de las lesiones¹⁰.

El acetato de Ulipristal (un modulador del receptor de progesterina) puede ser utilizado para la disminución del tamaño de las lesiones en un periodo corto (6 a 12 meses), usualmente preoperatorio o para efectos de fertilidad, ya que en la actualidad no se han determinado las dosis adecuadas y seguras para su uso a largo plazo. Otros



medicamentos que se han considerado para el tratamiento médico de los fibromas sintomáticos incluyen el raloxifeno y los inhibidores de la aromatasa¹⁰.

Tratamiento intervencionista: están indicadas en miomas sintomáticos o voluminosos, hemorragia abundante que no responde a terapia médica, infertilidad o pérdida recurrente del embarazo. La histerectomía está indicada en mujeres con paridad satisfecha, con lesiones de gran tamaño y con deseo de tratamiento definitivo. Un mioma de tamaño considerable que sea submucoso o subseroso puede tratarse con miomectomía (única o múltiple), pero se debe informar a la paciente sobre la persistencia del riesgo de desarrollo de otros miomas en el futuro. Los abordajes histeroscópicos, laparoscópicos y robóticos han permitido que la miomectomía se realice de manera menos invasiva¹².

La ablación endometrial ha tenido malos resultados en mujeres con miomas submucosos o intramurales. La embolización de arterias uterinas o la embolización de fibromas uterinos ha tenido mejores resultados en pacientes que desean preservar su fertilidad. Desafortunadamente, estos procedimientos han dado lugar a más complicaciones y reingresos que la histerectomía y el éxito se reduce en presencia de leiomiomas múltiples o de gran tamaño²¹.

Enfermedades malignas y premalignas: la malignidad de la vagina o el útero (incluido el cuello uterino) puede manifestarse clínicamente con sangrado anormal; por lo cual es fundamental realizar una adecuada exploración e identificación del origen del sangrado, con toma de biopsia que permita identificar la línea celular afectada, ya que esto impactará el abordaje y el tratamiento específico de la enfermedad¹¹.

En general, las mujeres tienen un riesgo de por vida del 2,8% de desarrollar cáncer de endometrio. Por fortuna, en el 70% de los casos, se realiza el diagnóstico en una etapa temprana, dado que aproximadamente el 80% de las mujeres presentan sangrado anormal, que las lleva a consultar tempranamente. El adenocarcinoma endometriode es el tipo más común de malignidad; el seroso papilar, el de células claras, el mucinoso y el carcinosarcoma tienen una menor frecuencia de presentación, pero son más agresivos¹¹.

No es objetivo del capítulo profundizar sobre el adenocarcinoma de endometrio, sin embargo, encontramos de utilidad para el clínico las recomendaciones de la ACOG con respecto a este tema²²:

- Descartar malignidad en las pacientes en la postmenopausia con hemorragia uterina anormal, independiente de la cantidad de sangrado, en ausencia de terapia hormonal y hallazgo ecográfico de endometrio mayor a 4 mm.
- Considerar toma de biopsia en el enfoque inicial de toda paciente mayor de 45 años con sangrado uterino anormal.
- Considerar biopsia de endometrio en pacientes menores de 45 años con factores de riesgo como síndrome de ovario poliquístico, obesidad, no respuesta al tratamiento médico, sangrado anormal persistente y alto riesgo de cáncer de endometrio.
- Cualquier anomalía de células glandulares en la citología cérvico vaginal acompañada de SUA, independiente de la edad.

■ Causas no estructurales: clasificación PALM-COEIN

Coagulopatías: es un término que describe un trastorno sistémico de la hemostasia que se manifiesta como SUA, sangrado uterino abundante o simplemente contribuye a estas entidades cuando hay otras condiciones presentes. Aproximadamente el 13% de las mujeres con sangrado menstrual abundante tienen alteraciones de la hemostasia, siendo la enfermedad de Von Willebrand (VW) la causa más frecuente (presente en 1% de la población general y en 5% a 24% de las pacientes con SUA), seguida por las trombocitopenias inmunes y disfunción plaquetaria¹⁰.

La aproximación para identificar estas pacientes comienza con una historia clínica estructurada, evaluando síntomas y factores de riesgo de desórdenes de la coagulación: historia de sangrado anormal en intervenciones quirúrgicas y traumas, historia de anemia sensible al hierro, transfusión, ingestión de suplementos dietéticos o medicamentos que predispongan a la deficiencia de vitamina K, trastornos de la tiroides, enfermedad renal o disfunción hepática, sangrado de mucosas (epistaxis o sangrado gingival), petequias o equimosis y sangrado menstrual abundante o sangrado intermenstrual¹⁰.

El sangrado abundante suele ser difícil de definir clínicamente, pero comúnmente se identifica pérdida de más de 80 ml de sangre por cada menstruación, con flujo menstrual que dura más de siete días, cambio de toallas higiénicas con frecuencia mayor a cada hora y presencia de coágulos mayores a 2,5 cm¹⁰.



Los estudios de laboratorio y hematológicos suelen ser necesarios para confirmar la alteración en la coagulación específica y serán solicitados según la etiología sospechada. Los tiempos de coagulación y el hemograma deben ser solicitados como pruebas iniciales en la paciente con sospecha de coagulopatía como causa del SUA (Tabla 2)¹⁰.

Tabla 2. Pruebas de causas específicas de coagulopatía.

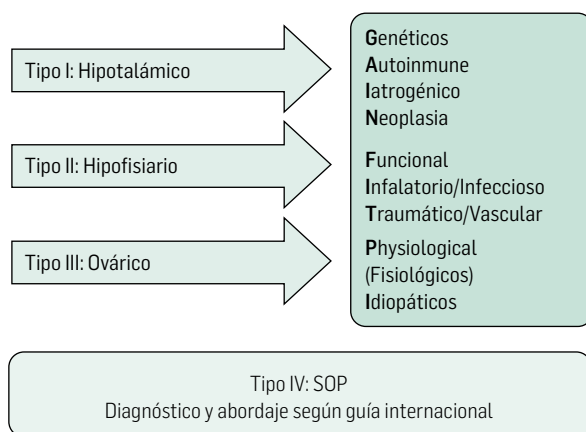
Pruebas iniciales para coagulopatías
<ol style="list-style-type: none">1. Hemograma completo.2. Tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial.3. Fibrinógeno.4. Panel de Von Willebrand (nivel de antígeno del factor von Willebrand, cofactor de ristocetina, nivel de factor VIII).
Pruebas específicas adicionales
<ol style="list-style-type: none">1. Frotis de sangre periférica.2. Estudio de agregación plaquetaria (difosfato de adenosina, colágeno epinefrina).3. Agregagometría plaquetaria.4. Ensayos de factor de coagulación.5. Pruebas de solubilidad de coágulos.6. Pruebas de función del fibrinógeno (productos de fibrina dividida, nivel de dímero D).
Ensayos individualizados para trastornos hemorrágicos raros
<ol style="list-style-type: none">1. Actividad alfa-2-antiplasmina.2. Tiempo de lisis del coágulo de euglobulina.3. Nivel de activador del plasminógeno tisular.4. Análisis del inhibidor-1 del activador del plasminógeno.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Las pacientes con enfermedad de VW la transición a la menopausia está asociada a un incremento en la prevalencia del sangrado, debido a la disminución de los niveles de estrógenos. Los estrógenos promueven la síntesis de factor de VW, lo que explica también la mejoría transitoria de la enfermedad en el embarazo, con disminución de las manifestaciones clínicas, mediadas por los niveles elevados de estrógenos, que incrementan el factor de VW a rangos casi normales. También es importante tener en cuenta defectos de la coagulación asociados a la enfermedad renal (disfunción plaquetaria), enfermedad hepática (reducción en la síntesis de factores de la coagulación) y malignidad hematológica pueden cursar con hemorragia uterina abundante¹¹.

Disfunciones ovulatorias: los trastornos ovulatorios son causas comunes de amenorrea, sangrado uterino anormal e infertilidad y son manifestaciones frecuentes del síndrome de ovario poliquístico (SOP). Hay muchas causas potenciales y contribuyentes a la disfunción ovulatoria y, de manera similar, los enfoques terapéuticos implican potencialmente un espectro amplio de intervenciones de estilo de vida, psicológicas, médicas y de procedimientos. La nueva clasificación de trastornos ovulatorios realizada bajo los auspicios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y realizada mediante un proceso Delphi fue publicada en 2022²³. El nivel primario del sistema se basa en un modelo anatómico (Hipotálamo, Hipófisis, Ovario) que se completa con una categoría separada para SOP. Este componente central del sistema se recuerda fácilmente mediante el acrónimo HyPO-P. Cada categoría anatómica está estratificada en el segundo nivel del sistema para brindar ampliación de las causas con la mnemotecnia 'GAIN-FIT-PIE' (genético, autoinmune, iatrogénico, neoplasia, funcional, infeccioso e inflamatorio, traumático y vascular, fisiológicos, idiopáticos, endocrinos). El nivel terciario indica entidades diagnósticas específicas²⁴.

● **Figura 3.** Clasificación FIGO de los desórdenes ovulatorios (HyPOP -P).



Fuente: Adaptación realizada por los autores del sistema de Clasificación FIGO (HyPOP - P) para desórdenes ovulatorios con base en la referencia^{23,25}.



- **Transición postmenárquica y menopáusica:** la anovulación es frecuente en las edades extremas reproductivas. En las pacientes en la pubertad el eje hipotálamo- hipófisis - gonadal es inmaduro y los ciclos ovulatorios pueden establecerse luego de varios años, por lo que la amenorrea con episodios impredecibles de sangrado es frecuente, aunque otras causas deben ser tenidas en cuenta como el embarazo y las coagulopatías en esta población. Durante la transición menopáusica, las pacientes experimentan episodios intermitentes de sangrado anovulatorio o períodos de sangrados fuertes y prolongados acompañados de síntomas vasomotores que se explican por la caída en el recuento de folículos ováricos, consecuente hipoestrogenismo y, por ende, las fluctuaciones a la baja del eje hipotálamo- hipófisis -gonadal. En esta población es importante descartar la presencia concomitante de anomalías estructurales benignas o malignas²⁶.
- **Síndrome de ovario poliquístico:** es una causa frecuente de anulación en mujeres en edad reproductiva. La hemorragia uterina disfuncional en estas pacientes está mediada por la estimulación estrogénica, sin oposición, sobre el endometrio, con la consecuente aparición de sangrado impredecible. La presencia de ciclos menstruales irregulares asociado a hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné), *acantosis nigricans* o manifestaciones propias de la resistencia a la insulina, son características clave en esta disfunción ovárica¹². Otros trastornos endocrinos que también se pueden manifestar como SUA son la enfermedad tiroidea, la hiperprolactinemia, el síndrome de Cushing y los tumores ováricos productores de hormonas como el tumor de células de la granulosa o las neoplasias adrenales¹².
- **Estrés y pobre nutrición:** la pérdida de peso excesiva, los desórdenes alimentarios y el ejercicio en exceso pueden generar disturbios en el eje hipotálamo - hipófisis - gonadal, que se traducen en SUA, aunque el patrón menstrual más característico de estos trastornos es la amenorrea, también puede presentarse como sangrado impredecible de duración variable¹².

Disfunción Endometrial: son trastornos primarios, originados en el endometrio, que da lugar a menstruaciones abundantes, deficiencia en la producción local de vasoconstrictores (endotelina 1 y prostaglandina F2 alfa), aumento excesivo en la producción de plasminógeno y sustancias que promueven la vasodilatación (prostaglandina E2) y la prostaciclina. Hay trastornos que causan menstruaciones prolongadas o manchado intermenstrual, consecuencia de los mecanismos moleculares reparadores endometriales, por lo general, consecuencia de infección o inflamación crónica. La EPI (enfermedad pélvica inflamatoria), por ejemplo, dada

por colonización bacteriana, como la causada por *Clamidia Trachomatis*, produce SUA a través de la producción de toxinas, que generan metaloproteinasas, que degradan la matriz extracelular y el estroma^{9,12}.

La estenosis cervical de cualquier origen puede generar acumulación crónica de sangre llamada hematómetra, que puede presentar infección secundaria y generar piometra, con todas las implicaciones propias de la inflamación crónica que favorecen el sangrado anormal⁹.

Causas iatrogénicas: el uso de anticonceptivos es la causa más importante y frecuente de hemorragia uterina anormal por causa farmacológica.

El sangrado intermenstrual (o no programado) es el efecto secundario más común de los anticonceptivos hormonales combinados. Esto refleja la ruptura del tejido a medida que el endometrio se ajusta a un nuevo estado delgado en el que es frágil y atrófico. Se debe advertir a las pacientes que la omisión de píldoras provoca un aumento del sangrado no programado, así como una disminución de la eficacia anticonceptiva^{9,12}.

El sangrado prolongado y el manchado (*spotting*) son efectos secundarios comunes de los anticonceptivos de solo progestágeno, incluido el acetato de medroxiprogesterona de depósito, el anticonceptivo intrauterino liberador de levonorgestrel, los sistemas de implantes anticonceptivos únicos de etonogestrel y las píldoras de progestinas. El sangrado tiende a ser un efecto secundario temprano de estos métodos y muchas pacientes desarrollan amenorrea con el uso continuado. El mecanismo del sangrado por disrupción de la progesterona es la atrofia endometrial debida a la insuficiencia de estrógenos^{9,12}.

La T de Cobre puede causar una reacción de cuerpo extraño en el útero que crea una respuesta inflamatoria. La hipertrofia endometrial en el sitio de la inflamación, asociada a estimulación cíclica normal de los estrógenos, da como resultado un flujo menstrual más abundante o prolongado, así como sangrado intermenstrual^{9,12}.

Los anticonvulsivantes (el ácido valpróico puede incrementar las concentraciones de andrógenos circulantes), antibióticos (rifampicina), antidepresivos tricíclicos, las fenotiazinas, entre otros medicamentos, pueden alterar el metabolismo de la dopamina, con efectos inhibitorios en el eje hipotálamo – hipófisis – gonadal, razón



por la que es fundamental ser conscientes de las interacciones de los diferentes medicamentos para evitar iatrogenia. También se incluyen en esta categoría las mujeres que requieren anticoagulación de por vida^{9,12}.

Causas no Clasificadas: las intervenciones sobre la cavidad endometrial, principalmente la cesárea, aumentan el riesgo de alteraciones que pueden relacionarse con presencia de SUA, como lo es el istmocele, que se presenta como una hendidura que representa una discontinuidad miometrial o un defecto anecoico triangular en la pared anterior del útero, con la base comunicando con la cavidad uterina, en el sitio de una cicatriz de cesárea previa. El istmocele puede estar presente en hasta el 44,4% de las mujeres que se han sometido a una cesárea electiva y en el 18,3% de las que se someten a una cesárea de emergencia. Los factores de riesgo incluyen útero en retroflexión y cesáreas múltiples. Las implicaciones ginecológicas incluyen sangrado intermenstrual, sangrado abundante, dolor abdominal, dismenorrea e infertilidad. El SUA se ha informado entre un 25% y un 76%. Este defecto de la cicatriz miometrial predispone a la acumulación de restos hemáticos que se convierten en caldo de cultivo para contaminación e infección que causa mayor frecuencia de sangrado anormal⁹.

Las malformaciones arteriovenosas congénitas se desarrollan a partir de una falla en la diferenciación embriológica, conduciendo a conexiones vasculares anómalas. Su manifestación principal es la hemorragia uterina después de algún procedimiento o instrumentación y de manera extraordinariamente debutan con sangrado sin dicho antecedente⁷. La ecografía pélvica con Doppler suele ser el estudio de imagen de primera línea; también puede realizarse una resonancia magnética con angiografía. El manejo de esta condición generalmente se da con radiología intervencionista, pues por su etiología, son refractarias al manejo con terapias hormonales¹.

■ Enfoque diagnóstico

Debe realizarse una historia clínica detallada y minuciosa, con interrogatorio dirigido, prestando especial atención a la edad, antecedentes familiares y personales, alteraciones nutricionales, uso de terapias farmacológicas, factores psicógenos y emocionales predisponentes. Es importante determinar la historia menstrual, los antecedentes ginecológicos, incluyendo las prácticas sexuales, las intervenciones ginecológicas recientes, el inicio de los síntomas, la duración de la hemorragia y la concomitancia con otros signos y síntomas no ginecológicos¹¹.

En la exploración física debe observarse con atención la biotipología de la paciente, pues asociado a la obesidad hay aumento de la conversión de androstendiona a estrógenos, que al final puede por sí solo ocasionar el cuadro característico de la hemorragia uterina no estructural. Un examen físico general debe buscar evidencias de enfermedades sistémicas, incluyendo una valoración tiroidea o hepática; inspeccionar la piel para detectar signos que sugieran enfermedad suprarrenal, que incluyen estrías de la mama o el abdomen, hiperandrogenismo clínico, medir la circunferencia de la cintura (normal < 88 cms), panículo adiposo excesivo en la región cervical posterior y la región del hombro. Así también debe hacerse la evaluación de las mamas en busca de signos de patología mamaria. Deben documentarse los signos vitales en general con especial atención en la presión arterial, temperatura y peso corporal¹¹.

En la evaluación ginecológica se debe prestar cuidadosa atención a los genitales externos (vulva, vagina y el recto), así como otros sitios posibles de hemorragia. El examen con espéculo ayudará a descartar lesiones vaginales y cervicales, además de evidenciar el origen uterino de la hemorragia al observar la salida de sangre a través del cérvix. Se necesita un examen bimanual para valorar el posible aumento en el tamaño y posición, así como la presencia de dolor a la palpación del útero y los anexos¹¹.

El ultrasonido ginecológico es el estudio de primera elección para identificar anomalías estructurales u otro tipo de patología que pueda explicar el origen de la SUA, además nos permite valorar la línea endometrial, estableciendo una conducta en función del grosor y la interrupción. Es conveniente realizarlo en la primera mitad del ciclo menstrual y de manera preferente, si la condición de la paciente lo permite, debe efectuarse vía vaginal en todas las mujeres con sangrado menstrual abundante e irregular. Este estudio puede complementarse con histerosonografía, sobre todo, cuando se sospechan lesiones ocupadoras de espacio en cavidad que requieren mejor caracterización (pólipo y mimas) y también evalúan mejor la cicatriz antigua de cesárea¹¹.

Las indicaciones de histeroscopia se correlacionan con las indicaciones de biopsia endometrial, ya que proporciona un método más eficiente que la biopsia ciega convencional o la dilatación y legrado. Mediante la histeroscopia se pueden identificar lesiones intracavitarias, el istmocele y el cáncer endometrial con una sensibilidad de 86,4% y una especificidad del 99,26%, por lo que es mandatoria cuando los resultados de ultrasonido no son concluyentes o se sospecha de



alteración histológica. La gran ventaja de la histeroscopia es la utilidad terapéutica inmediata en pacientes con pólipos, miomas e istmocele, lo que representa una disminución en los costos; razón por la que guías como la NICE recomiendan este abordaje, el estándar de oro cuando se sospecha patología endometrial^{1,27}.

■ Manejo y tratamiento

Los objetivos del tratamiento en estas pacientes deben ser el manejo de la etiología, prevención de los episodios de recurrencia, mejorar la calidad de vida, prevenir o tratar la anemia y prevenir la hiperplasia endometrial / cáncer de endometrio.

Corrección en la fase aguda: si se conoce la causa específica como una discrasia sanguínea en la que se requiere suplir el factor de coagulación o una causa estructural como un pólipo, es indiscutible que la corrección de esta es el tratamiento más efectivo, sin embargo, cuando no se conoce la causa y debemos hacer un manejo rápido y eficaz, la terapia médica hormonal o no hormonal será la indicación.

- **Terapia médica Hormonal:** ante el cuadro de sangrado uterino anormal agudo debe considerarse el uso de estrógenos equinos conjugados (EEC) de forma intravenosa, siempre y cuando estén disponibles, lo cual es una limitante en la actualidad. Se puede administrar a una dosis de 25 mg cada 4- 6 horas en pacientes hemodinámicamente inestables o que no puedan tolerar por alguna razón la vía oral; y se puede continuar durante al menos 24h o hasta que la hemorragia cese; posteriormente, se realiza el cambio a la terapia de mantenimiento oral. Cuando no contemos con la presentación IV, se pueden utilizar regímenes de estrógenos vía oral; por ejemplo: 50 mcg de etinilestradiol en píldora combinada oral cada 6 - 8 horas o etinilestradiol combinado de 30 - 35 mcg cada 6 - 8 horas durante 1 semana y luego disminuir cada semana hasta llegar a una dosificación diaria¹.
- Las pacientes que tienen contraindicación para la administración de estrógenos se les debe ofrecer terapias con solo progesterona, la más utilizada es la medroxiprogesterona acetato (MPA) a una dosis de 10- 20 mg cada 6-8 h vía oral¹.
- **Terapia no hormonal:** en casos de pacientes estables, con sangrado moderado, una opción terapéutica razonable es el uso de AINES o ácido tranexámico. El más estudiado es el ácido mefenámico, pero su disponibilidad

también se ha reducido en los últimos años. Otros como ácido tolfenámico, el naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco y meloxicam, han mostrado, a dosis máxima, utilidad en la reducción del volumen sanguíneo, sin embargo, se debe tener precaución en indicar la protección gástrica necesaria. El ácido tranexámico es un compuesto antifibrinolítico con un potente efecto inhibidor competitivo sobre la activación de la fibrolisina y a concentraciones mucho más altas es un inhibidor no competitivo de la plasmina. Se recomienda una dosis oral de 15 - 25 mg/kg/dosis cada 6-8 horas e intravenosa de 10 - 15 mg/kg/dosis cada 6 - 8 horas durante 4 - 5 días².

Manejo de sostenimiento: las opciones terapéuticas en esta fase van a estar determinadas por la causa subyacente, el deseo de fertilidad, las comorbilidades de la paciente y también sus preferencias, beneficiando así la adherencia al tratamiento. En lo posible debe tratarse el origen que causa el trastorno hemorragia y en las patologías estructurales cobra importancia el manejo quirúrgico, prefiriendo siempre las intervenciones menos invasivas, siempre y cuando la condición de la lesión lo permita.

- **Terapias Hormonales:** aunque la progesterona sola oral es la primera línea terapéutica de mantenimiento; el tratamiento más usado sigue siendo la píldora anticonceptiva oral combinada. Los anticonceptivos orales combinados (ACO's) producen atrofia endometrial, lo que disminuye la cantidad de sangrado (en un 50%) y la dismenorrea, además, pueden utilizarse de manera simultánea como terapia anticonceptiva y como terapia para otros trastornos, como el hiperandrogenismo, por sus efectos no contraceptivos³. Los progestágenos, tanto orales como parenterales, varían en su capacidad para deciduizar el endometrio, y esto determina su éxito en la disminución o cese del sangrado endometrial. El dispositivo intrauterino de levonorgestrel (DIU-IL) libera diariamente 20 microgramos del medicamento y, aunque su uso inicialmente fue indicado para anticoncepción, se sabe que por su mecanismo de acción tiene resultados favorables en las pacientes con hemorragia uterina, con mayor impacto en la paciente con sangrado abundante y prolongado³. Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina son utilizados en casos de hemorragias severas, cuando es imperioso generar amenorrea para control sintomático y tratamiento de la anemia, como en los trastornos hematológicos y oncológicos. Son tratamientos para control en la fase subaguda, pero no debe usarse por más de 6 a 12 meses por los efectos en el estado de ánimo, los síntomas vasomotores y la pérdida de densidad mineral ósea¹.



- **Alternativas no hormonales:** previamente se mencionó el uso del ácido tranexámico y los AINES en el manejo agudo, este tipo de medicamentos también son ampliamente utilizados en el manejo crónico. Se usan en concomitancia con la terapia hormonal, conservando la ciclicidad, mejorando los resultados en la dismenorrea y la disminución del volumen, o como terapia única, cuando el sangrado no es muy severo.
- Las **técnicas quirúrgicas**, ya mencionadas en el tratamiento de las causas estructurales de SUA, están indicadas en aquellas pacientes con contraindicación de la terapia médica y aquellas que tienen un fallo a la misma. La ablación endometrial solo está indicada en mujeres con paridad satisfecha, que no desean histerectomía total abdominal, que cada vez ha sido menos utilizada. Comparándola con el tratamiento médico hormonal, resulta ser significativamente más efectiva para controlar la hemorragia, pero sin evidencia de efectividad a largo plazo. Por otro lado, no hay diferencia con respecto a la calidad de vida, al compararse con el DIU con levonorgestrel (mirena) posterior a un año de tratamiento³.

La histerectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos ginecológicos más comunes en todo el mundo. Se puede realizar por vía vaginal o abdominal, esta última por laparotomía o laparoscopia, con o sin asistencia remota robótica. Cuando sea posible, se debe elegir un abordaje vaginal o laparoscópico, para disminuir los riesgos de la cirugía abierta. Si bien la histerectomía es muy eficaz para tratar los síntomas del SUA, con una alta tasa de satisfacción a los 3 años, presenta muchos riesgos que incluyen hemorragia, infección, tromboembolismo venoso y lesión de las estructuras adyacentes, incluidos los uréteres y el intestino.

A principios de la década de 1990, hasta el 60% de las mujeres se sometían a una histerectomía por el síntoma de sangrado menstrual abundante, pero esta cifra ha disminuido, junto con un aumento de histerectomías realizadas mediante técnicas mínimamente invasivas y el uso de los tratamientos médicos para estos trastornos.

Este método se restringe a aquellas mujeres que tienen satisfecho su deseo reproductivo y en las que se han utilizado las diferentes opciones terapéuticas (tanto médicas como quirúrgicas no invasivas) sin haberse encontrado una respuesta satisfactoria¹.

■ Conclusiones

El sangrado uterino definido como cualquier anormalidad, ya sea en duración, volumen, frecuencia o regularidad en el sangrado menstrual; es una entidad muy prevalente en las mujeres en edad reproductiva, con afectación variable en la calidad de vida, que la convierte en una causa frecuente de consulta ginecológica ambulatoria y en los servicios de urgencias. Un enfoque integral, con un interrogatorio dirigido, un examen físico detallado y el uso del ultrasonido pélvico nos permiten confirmar o descartar la mayoría de las causas potenciales definidas por el sistema PALM-COEIN de FIGO. Los objetivos del tratamiento en estas pacientes deben ser el manejo de la etiología, prevención de los episodios de recurrencia, mejorar la calidad de vida, prevenir o tratar la anemia y prevenir la hiperplasia endometrial / cáncer de endometrio. Si bien la histerectomía es un procedimiento que tratará con éxito los síntomas del SUA y ha sido ampliamente utilizada para el alivio de los síntomas, los costos, riesgos y morbilidad asociados con este procedimiento ahora son generalmente innecesarios dada la gran cantidad de opciones de procedimientos médicos y mínimamente invasivos disponibles.

■ Referencias bibliográficas

1. Hill S, Shetty MK. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive age women: Role of Imaging in the Diagnosis and Management. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* [Internet]. Oct 2023 [citado el 29 de octubre de 2023];44(6):511-518. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887217123000768>
2. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Abr 2017;40:3–22.
3. Fraser IS, Critchley HOD, Munro MG, Broder M, Writing Group for this Menstrual Agreement Process. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril*. Mar 2007;87(3):466–76.
4. Munro MG, Critchley H, Fraser IS. Research and clinical management for women with abnormal uterine bleeding in the reproductive years: More than PALM-COEIN. *BJOG*. Ene 2017;124(2):185–9.
5. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification



- of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* Dic 2018;143(3):393–408.
6. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* Abr 2011;113(1):3–13.
 7. Heavy menstrual bleeding: assessment and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 [citado el 29 de octubre de 2023]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493300/>
 8. Perelló J, Rius J, Calaf J. Sangrado menstrual abundante y su detección en la práctica clínica. *Medicina Clínica.* Oct 2021;157(7):332–8.
 9. Deneris A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding. *J Midwifery Womens Health.* May 2016;61(3):376–9.
 10. Achanna KS, Nanda J. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. *Med J Malaysia.* May 2022;77(3):374–83.
 11. Bacon JL. Abnormal Uterine Bleeding: Current Classification and Clinical Management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Jun 2017;44(2):179–93.
 12. Benetti-Pinto CL, Rosa-E-Silva ACJ, Yela DA, Soares JM. Abnormal Uterine Bleeding. *Rev Bras Ginecol Obstet.* Jul 2017;39(7):358–68.
 13. Check JH, Bostick-Smith CA, Choe JK, Amui J, Brasile D. Matched controlled study to evaluate the effect of endometrial polyps on pregnancy and implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38(3):206–8.
 14. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med.* 2019;7:2050312119848247.
 15. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, Somigliana E, Vercellini P, Fedele L. Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy. *Arch Gynecol Obstet.* Abr 2014;289(4):839–43.
 16. Romero SA, Young K, Hickey M, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* Dic 2020;12(12):CD007245.
 17. Mansour T, Chowdhury YS. Endometrial Polyp. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado el 29 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557824/>
 18. Kobayashi H, Imanaka S. Understanding Ultrasound Features that Predict Symptom Severity in Patients with Adenomyosis: a Systematic Review. *Reprod Sci.* Ago 2023;31(2):320–331.

19. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Jul 2022;60(1):118–31.
20. Bluhm M, Dueholm M. Imaging for Adenomyosis: Making the Diagnosis by Sonography. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. Feb 2020;27(2):267.
21. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev*. Jul 2022;43(4):678–719.
22. Khafaga A, Goldstein SR. Abnormal Uterine Bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Dic 2019;46(4):595–605.
23. 2021 exceptional surveillance of heavy menstrual bleeding: assessment and management (NICE guideline NG88) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 [citado el 29 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571008/>
24. Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, et al. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System†. *Hum Reprod*. 2022;37(10):2446–64.
25. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(2):G43–64.
26. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*. 2008;15(4 Pt 1):603–12.
27. Balen AH, Tamblyn J, Skorupskaite K, Munro MG, FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts and Reproductive Medicine E and I. A comprehensive review of the new FIGO classification of ovulatory disorders. *Human Reproduction Update*. 2024;30(3):355–382.



Síndrome disfórico premenstrual

Diana Catalina Jaramillo González

Médica egresada de la Universidad Pontificia Bolivariana, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Proceso de Entrenamiento y profundización en Endocrinología Ginecológica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

María Alejandra Mejía Carmona

Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana.

■ Introducción

Durante los años reproductivos, entre el 80% y el 90% de las mujeres que menstrúan experimentan síntomas premenstruales (dolor en los senos, hinchazón, acné, estreñimiento) que indican la inminencia de la menstruación y que por lo general no afectan la calidad de vida¹. Algunas mujeres, sin embargo, experimentan síntomas físicos o psicológicos significativos que, si no se tratan, conducen al deterioro funcional. Se estima que alrededor del 20% al 25% experimentan síntomas moderados a graves (síndrome premenstrual) y alrededor del 3% al 5% cumple con los criterios de diagnóstico del trastorno disfórico premenstrual (PMDD, por sus siglas en inglés), la forma más severa de síndrome premenstrual². Anteriormente, se pensaba que era una condición que afectaba a las mujeres en los últimos años reproductivos, ahora se sabe que afecta a las mujeres en todas las etapas de la vida reproductiva (incluidas las adolescentes) siempre que persista la actividad hormonal ovárica cíclica³.

Las diferentes definiciones del PMDD cambian según la guía clínica que se interprete. Para la Asociación Americana de Psiquiatría en el DSM-5, el PMDD fue categorizado como un trastorno depresivo cíclico y definiéndolo como una forma grave del síndrome premenstrual en la que los síntomas de irritabilidad, ira y tensión interna son prominentes⁴. El Colegio Americano de Ginecología

y Obstetricia describe el síndrome premenstrual como cualquier número de síntomas psicológicos o físicos, que conllevan a un deterioro funcional⁵. Mientras para la Sociedad Internacional de Trastornos Premenstruales se define como una condición que se manifiesta con malestar físico, síntomas comportamentales y psicológicos no ocasionados por una causa orgánica o psicológica de base, y que aparecen durante la fase lútea de cada ciclo ovárico y desaparecen o disminuyen significativamente al final de la menstruación⁶.

■ Etiopatogenia

La causa exacta permanece desconocida, pero la actividad ovárica cíclica y la acción de sustancias como el estradiol, la progesterona, la serotonina y el GABA (ácido gamma-aminobutírico) parecen ser los actores principales⁶. La ausencia de síntomas en las mujeres prepúberales y postmenopáusicas soportan la teoría de la actividad del ciclo ovárico en su aparición. También existen cambios de la fase lútea en los circuitos cerebrales que involucran la función emocional y cognitiva, las cuales se resumen en la tabla 1.

■ **Tabla 1.** Hipótesis etiológicas del PDMM.

- Respuesta anormal a las fluctuaciones del eje hipotálamo-pituitario-gonadal.
- Alteraciones en la respuesta del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal.
- Sensibilidad disminuida o paradójica del receptor GABAA a la alopregnanolona.
- Alteraciones en la función del sistema serotoninérgico.
- Función inmune alterada.
- Homeostasis de calcio alterada.
- Ritmos circadianos alterados.
- Factores genéticos (ej. polimorfismos en el gen ESR1).
- Respuestas anormales en regiones del cerebro al procesamiento y regulación de emociones durante la fase lútea.

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia¹.

Se ha evidenciado que es una alteración de la sensibilidad a los cambios hormonales normales y no la perturbación de las hormonas ováricas circulantes lo que provoca las manifestaciones del PMDD. Tanto los estrógenos como la progesterona son esteroides neuroactivos que pueden afectar directa o indirectamente la función



del SNC (sistema nervioso central) y en este caso, es una respuesta exagerada a las fluctuaciones usuales de estas hormonas^{7,8}.

Los estrógenos, por el contrario, pueden tener efectos poderosos sobre la cognición del estado de ánimo, el apetito, el sueño y el comportamiento a través de un mecanismo que involucra el sistema serotoninérgico. La amplia distribución de los receptores de estrógenos en el cerebro y la actividad de este en ciertas regiones actúan a través de distintas vías regulando la síntesis, el metabolismo y la densidad o actividad de los receptores tanto de la serotonina como de la norepinefrina. Las mujeres con PMDD exhiben anormalidades específicas de la serotonina en la fase lútea tardía cuando los estrógenos disminuyen⁹.

Se ha investigado la contribución potencial de una susceptibilidad genética para el PMDD. Los estudios en gemelos han estimado que la heredabilidad específica de los síntomas premenstruales oscila entre el 30% y 80%. Un importante estudio reportó el gen ESR1 como contribuyente potencial a la susceptibilidad genética del PMDD¹⁰.

■ Características clínicas

Las mujeres con PMDD experimentan a la par con el comienzo de la fase lútea del ciclo ovárico una amplia variedad de síntomas físicos, emocionales, conductuales y cognitivos, que se resuelven poco después del inicio de la menstruación^{1,2,11}. Por definición, los síntomas afectivos predominan en las mujeres con PMDD, aunque la mayoría de las mujeres con esta afección también presentan síntomas físicos.

- Los cambios de humor se constituyen como el síntoma afectivo o conductual más común. Otros síntomas frecuentes incluyen irritabilidad, ansiedad, estado de ánimo triste o deprimido, aumento de apetito, letargia, disminución de la capacidad cognitiva, agresividad, ira, trastornos del sueño y de la alimentación, sensibilidad al rechazo y disminución del interés en las actividades⁶. También se ha descrito, especialmente en aquellas con síntomas más graves, riesgo elevado de ideación e intento suicida¹².
- Los síntomas físicos más comunes son la distensión abdominal y la sensación de fatiga, sofocos, mareos, cefalea, lumbalgia y sensibilidad mamaria. Los sofocos en mujeres que no están en posparto ni se encuentran en la perimenopausia o posmenopausia son altamente sugestivos de PMDD.

Existen también lo que se llama variantes del PMDD, que no cumplen con los criterios diagnósticos y se clasifican en cuatro categorías^{13,14}:

1. Exacerbación premenstrual de un desorden de base: diabetes, depresión, epilepsia, asma y migraña.
2. PMDD no ovulatorio: ocurren síntomas en la presencia de actividad ovárica sin ovulación como en el Síndrome de Ovario androgénico; este subgrupo es poco entendido por la falta de evidencia.
3. PMDD producido por progestinas: administración exógena de progestinas en la terapia de reemplazo hormonal o los anticonceptivos combinados.
4. PMDD en ausencia de menstruación: síntomas sin menstruación por histerectomía, ablación endometrial o DIU (dispositivo intrauterino) liberador de levonorgestrel.

■ Diagnóstico

Debido a que muchos de los síntomas del PMDD (irritabilidad, ira, depresión y estado de ánimo lábil) son los mismos que experimentan las mujeres con otros trastornos psiquiátricos, la naturaleza intermitente de los síntomas en la fase lútea del ciclo menstrual es clave para el diagnóstico. La Asociación Americana de Psiquiatría definió criterios diagnósticos publicados en la reciente edición del DSM-5⁴, donde el PMDD se incluyó, categorizado como un trastorno depresivo cíclico, con clara asociación al periodo menstrual. Los criterios se presentan en la tabla 2.

Las escalas de calificación del PMDD incluyen escalas análogas visuales y formularios de calificación de escala de Likert, de los cuales, el más común, es el registro diario de la gravedad de los problemas, en el que las mujeres califican la gravedad de los síntomas y los elementos funcionales diariamente. También se describe por Steiner y colegas un cuestionario de autoinforme, la herramienta de detección de síntomas premenstruales (PSST), que evalúa retrospectivamente los síntomas premenstruales y el deterioro funcional durante el último ciclo menstrual. El PSST está disponible en versiones para adultos y adolescentes¹⁵. Se recomienda para el diagnóstico que las pacientes diligencien un diario menstrual de síntomas por al menos dos ciclos y si hay duda diagnóstica utilizar la prueba con análogos de GnRH por tres meses para evaluar la mejoría de los síntomas¹⁴. Adicionalmente, ciertas pruebas de laboratorio pueden proporcionar información



para el diagnóstico diferencial: pruebas de función tiroidea, hemograma, química sanguínea y alteraciones electrolíticas ^{1,2,16}.

Tabla 2. Criterios Diagnósticos PMDD-DSM5.

Se deben presentar al menos 5 de los siguientes 11 síntomas durante la mayoría de los ciclos menstruales durante los últimos 12 meses.

Estado de ánimo deprimido.

Ansiedad, tensión.

Labilidad afectiva.

Ira, Irritabilidad.

Disminución del interés en actividades habituales.

Dificultad para concentrarse.

Falta de energía, fatiga.

Cambio en el apetito, antojo de alimentos.

Cambios en el sueño (hipersomnias, insomnio).

Sentirse abrumado "fuera de control".

Molestias físicas como sensibilidad en las mamas, artralgias, cefalea, edema, aumento de peso.

Además...

El PMDD interfiere notablemente con las actividades habituales (trabajo, escuela, socialización, relaciones interpersonales).

El PMDD no es una exacerbación de una afección subyacente (Ej., depresión, ansiedad).

El PMDD debe confirmarse mediante clasificaciones diarias prospectivas durante dos ciclos consecutivos.

Fuente: Tomada de las referencias^{1, 4}.

Nota: * Cabe resaltar que al menos uno de los síntomas enumerados en negrita debe estar presente.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas afectivos y somáticos premenstruales. Los factores para tener en cuenta incluyen la gravedad de los síntomas, la respuesta a tratamientos anteriores, la necesidad de anticoncepción, los planes de concepción y las preferencias de modalidad de tratamiento.

Los tratamientos más estudiados han sido los que "corrigen" la desregulación de neurotransmisores o neuro esteroides (antidepresivos), o los que eliminan las fluctuaciones hormonales mediante la supresión de la ovulación. Hay una relativa escasez de datos sobre otros tratamientos y muchos de estos no tendrán

la evidencia fuerte o la licencia de uso para esta condición^{14,16}. El manejo puede iniciar desde el médico general con intervenciones básicas, pero si los síntomas persisten se debe remitir al ginecólogo y la mayoría de las pacientes requerirán manejo multidisciplinario con especialistas en salud mental y en nutrición¹⁷.

Tratamiento no farmacológico

- **Modificaciones en el estilo de vida:** incluyen ejercicio aeróbico, evitar eventos estresantes y ajustar los hábitos de sueño, especialmente durante el periodo premenstrual. Se sugiere como recomendaciones dietéticas disminuir la ingesta de cafeína, ingerir meriendas o comidas frecuentemente, reducir la azúcar refinada, los edulcorantes artificiales y aumentar los carbohidratos complejos.
- **Terapia cognitivo-conductual (TCC):** las revisiones han sugerido una superioridad débil, pero significativa sobre la disminución de síntomas premenstruales, en especial los síntomas de estado de ánimo y ansiedad sobre los controles sanos. La TCC puede tener un papel en la disminución de la desregulación emocional. Un estudio abierto sugirió que la reducción del estrés basada en la atención plena puede ser útil para disminuir los síntomas del PMDD¹⁸. Además, otros estudios sugieren que la combinación de TCC y fluoxetina mejora los síntomas en el tiempo comparado con el grupo de solo fluoxetina¹⁹.
- **Suplementación dietética:** en general existen estudios insuficientes o falta de evidencia que haya demostrado que los suplementos dietéticos tienen efectos positivos concluyentes sobre los síntomas del PMDD. La suplementación de carbonato de calcio, vitamina D, magnesio, isoflavonas, aumentan el alivio de los síntomas con efectos adversos mínimos (Grado de recomendación B). La vitamina B6 tiene evidencia insuficiente para recomendarla como suplemento dietario (Grado de recomendación A)⁶.
- **Tratamiento herbales y complementarios:** los resultados de los estudios con base de hierbas son difíciles de interpretar, debido a la falta de estandarización de las preparaciones. El extracto de fruta Vitex agnus-castus representa la única medicina herbal que ha demostrado controlar los cambios de humor y la irritabilidad asociados a PMDD²⁰. El Hypericum perforatum un extracto herbal vendido como St John's Wort ha mostrado mejoría en aliviar síntomas moderados, pero los estudios no son fuertes para recomendarlo de manera rutinaria, igual que el aceite de Onagra (Grado de recomendación B y A respectivamente)⁶.



Tratamiento farmacológico

- **Anticonceptivos orales combinados (ACOS):** muchos estudios han demostrado que los ACOS proporcionan resultados consistentes y favorables, por lo cual se recomiendan en la primera línea de tratamiento (Grado de recomendación A)^{6,14}. Estudios recientes de ACOS que comprenden 0,02 mg de etinilestradiol y 3 mg drospirenona demostraron una mejoría de los síntomas del PMDD²¹ y en el 2006 la FDA los aprobó para el tratamiento de los síntomas del PMDD. El beneficio de este régimen (píldoras hormonales compuestas durante 24 días seguidas de píldoras inactivas por hormonas durante los últimos 4 días) para disminuir los síntomas fisiológicos y emocionales del PMDD puede deberse a su asociación con un estado hormonal más estable y a la minimización de los efectos secundarios de sangrado por abstinencia. Las mujeres que toman ACOS de 21 días desarrollan más síntomas asociados a las hormonas durante el periodo inactivo de 7 días de descanso; por lo tanto, los ACOS con menos días inactivos con hormonas pueden reducir tales síntomas. Incluso se pueden considerar regímenes continuos de ACOS para alivio de síntomas en síntomas severos²². Los efectos secundarios asociados con el uso de ACOS incluyen náuseas, dolor en mamas y sangrado vaginal intermensual.
- **Estrógenos transdérmicos + Progestinas:** los estudios han demostrado que el uso de parches de 17 β estradiol combinado con progestinas cíclicas (progesterona 10 días al mes) disminuyen síntomas moderados a severos. Hay que combinarlos siempre con progestinas por su efecto estimulador del endometrio que puede ocasionar hemorragias e hiperplasia endometrial. Se prefiere el esquema cíclico porque la mejor dosis es la menor que logre un efecto protector del endometrio y mínimos efectos secundarios. Si es necesaria la anticoncepción se debe administrar método de barrera o progestina intrauterina (Mirena[®]) (Grado de recomendación A)⁶. La progesterona oral micronizada (100 o 200 mg) tiene menor efecto androgénico y menos efectos secundarios comparados con los progestágenos (noretisterona o levonorgestrel)¹⁴.
- **Danazol:** este esteroide androgénico puede causar supresión del ciclo menstrual usado en la fase lútea a bajas dosis y ha demostrado mayor mejoría en síntomas mamarios²³. Se ha abandonado mucho su uso por los efectos secundarios virilizantes como acné, aumento de peso, hirsutismo y engrosamiento de la voz.

- **Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH):** se debe reservar su uso para los casos más severos. Los agonistas de la GnRH tuvieron un mejor efecto en los síntomas físicos que psicológicos, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, el uso de agonistas de la GnRH conduce a un estado menopáusico inducido médicamente, que se caracteriza por síntomas post menopáusicos típicos que incluyen amenorrea, pérdida ósea, síntomas vasomotores y rubor. Para disminuir estos efectos secundarios luego de seis meses de uso, normalmente se emplea terapia hormonal adicional con estrógenos + progesterona o tibolona. Se debe recomendar también ejercicio, dieta saludable y evitar tabaquismo, así como realización de densitometría ósea en pacientes de largo tiempo de uso de esta terapia y suspender en caso de disminución de la masa ósea significativa (Grado de recomendación A)^{6,14}.
- **Antidepresivos:** los inhibidores de la receptación de serotonina (ISRS) se consideran el tratamiento de primera línea para PMDD, en especial en aquellas mujeres donde predominan los síntomas emocionales. Los ISRS mejoran los síntomas tanto psicológicos como somáticos. No está claro su mecanismo de acción, pero sí está claro el efecto que tienen la progesterona y los estrógenos en la regulación de la serotonina durante el ciclo menstrual. En un estudio, el grupo de tratamiento activo experimentó un mayor alivio de síntomas del PMDD que el grupo placebo (60-90 % frente 30-40 %, respectivamente). Una revisión sistemática implicó la administración diaria de fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram o fluvoxamina durante un ciclo menstrual completo (horario continuo) y la administración diaria de sertralina o citalopram durante la fase lútea (administración intermitente). Los autores afirmaron que tanto los programas continuos como los intermitentes tuvieron efectos similares²⁴. Otro metanálisis mostró que la administración continua o cuando inician los síntomas tuvieron un mejor efecto que la administración intermitente para el manejo del síndrome premenstrual²⁵.
Muchas mujeres reportan síndrome premenstrual recurrente y síntomas exacerbados después de suspender el uso de ISRS, por lo que se recomienda la suspensión progresiva^{14,25}. Los efectos secundarios más comunes son náuseas, disminución de la energía, fatiga, disminución de la libido y diaforesis. Los efectos adversos parecen ser relativamente frecuentes y también dependen de la dosis. La mayoría de los estudios sobre los ISRS se han realizado durante un periodo máximo de tres meses; por lo que no es posible dar recomendaciones a largo plazo (Grado de recomendación A)^{6,26}.

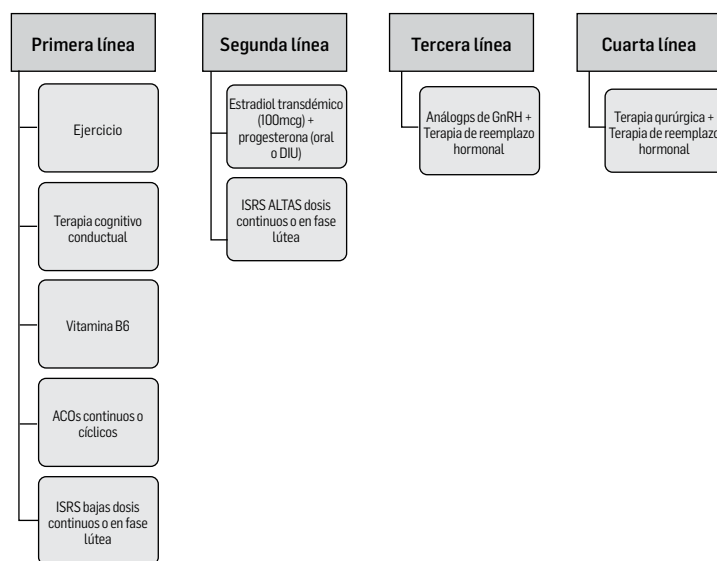


- **Agentes psicotrópicos:** la clomipramina (antidepresivo tricíclico) es eficaz para el síndrome premenstrual en dosis bajas y provoca actividad serotoninérgica significativa. Para pacientes en quienes la irritabilidad representa el síntoma predominante, se pueden considerar las benzodiacepinas. Sin embargo, la eficacia de estos medicamentos en el PDMM se reduce, en comparación con los ISRS.

Tratamiento Quirúrgico

La cirugía representa el tratamiento de último recurso para el PMDD. La decisión de realizar la cirugía se toma solo basada en síntomas muy severos refractarios al tratamiento, previa prueba terapéutica con análogos de la GnRH para verificar que mejoren los síntomas con la inhibición del ciclo⁶, sobre todo en pacientes menores de 45 años¹⁴. Después de la ooforectomía bilateral combinada y la histerectomía, se requiere un reemplazo hormonal adicional con estrógeno solo y si es ooforectomía bilateral sin histerectomía requiere un reemplazo adicional de estrógeno más progestágeno que puede empeorar los síntomas, debido al progestágeno y en ocasiones reposición con andrógenos para mejorar los síntomas sexuales (Grado de recomendación C)⁶.

● Algoritmo 1. Manejo para el síndrome disfórico premenstrual.



Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia¹⁴.

■ Conclusión

El PMDD se caracteriza por síntomas físicos y emocionales recurrentes que aparecen durante la fase lútea y desaparecen durante la fase folicular y afectan la calidad de vida de las pacientes. Se desconoce su etiología precisa, pero se relaciona con las hormonas y su efecto a nivel cerebral y corporal. Se recomienda un enfoque terapéutico multidisciplinario y gradual basado en el tipo y gravedad de los síntomas. Los cambios en el estilo de vida y la suplementación con algunas terapias alternativas tienen resultados contradictorios. Si se requiere terapia farmacológica, los ISRS bajas dosis y los ACOS son la primera línea de tratamiento. Se requieren estudios futuros que determinen el periodo de tratamiento adecuado para la terapia farmacológica y que investiguen más a fondo la función de las intervenciones psicosociales.

Enlaces de interés

- NATIONAL ASSOCIATION FORM PREMENSTRUAL SYNDROMES
<https://www.pms.org.uk>
- INTERNATIONAL ASOCIATION FOR PREMENSTRUAL DISORDERS
<https://iapmd.org>

■ Referencias bibliográficas

1. Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):613-628.
2. Reid RL, Soares CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Contemporary Diagnosis and Management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(2):215-23.
3. Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):68-74.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Publishing[Internet] 2013 [citado 20/10/2023]. Disponible en: <http://www.psychiatry.org/dsm5>
5. ACOG Committee Opinion No. 760 Summary: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol.* 2018;132(6):1517-1518.
6. The National Association for Premenstrual Syndrome. Guidelines on Premenstrual Syndrome. NAPS [Internet] 2024 [citado 23/10/2024]. Disponible en: <https://www.pms.org.uk/app/uploads/2018/06/guidelinesfinal60210.pdf>



7. Campagne DM, Campagne G. Nuevos parámetros clínicos del síndrome premenstrual. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2006;49(9):493-511.
8. Hofmeister S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician*. 2016;94(3):5.
9. Hardin SL, Thornton LM, Munn-Chernoff MA, Baker JH. Premenstrual symptoms as a marker of ovarian hormone sensitivity in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2020;53(2):296-301.
10. Dan R, Canetti L, Keadan T, Segman R, Weinstock M, Bonne O, et al. Sex differences during emotion processing are dependent on the menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*. Feb 2019;100:85-95.
11. Pakhareno L. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Georgian Med News*. Oct 2014;(235):37-41.
12. Yen JY, Lin PC, Huang MF, Chou WP, Long CY, Ko CH. Association between Generalized Anxiety Disorder and Premenstrual Dysphoric Disorder in a Diagnostic Interviewing Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):988.
13. O'Brien PM, Backstrom T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health*. 2011;14:13-21.
14. Green LJ, O'Brien PMS, Panay N, Craig M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Management of premenstrual syndrome. *BJOG*. 2017;124:e73-e105.
15. Owens SA, Eisenlohr-Moul T. Suicide Risk and the Menstrual Cycle: a Review of Candidate RDoC Mechanisms. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(11):106.
16. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health*. 2003;6(3):203-9.
17. Ng CY, Panay N. Management of severe pre-menstrual syndrome. In: Barter J, Hampton N, editors. *The Year in Gynaecology 2002*. Oxford: Clinical Publishing Services; 2002. p. 181-96.
18. Conzatti M, Maciel RF, Perez AV, De Castro DH, Sbaraini M, Wender MCO. Premenstrual Syndrome and Female Sexual Function. *J Sex Marital Ther*. 2021;47(2):186-196.
19. Busse JW, Montori VM, Krasnik C, Patelis-Siotis I, Guyatt GH. Psychological intervention for premenstrual syndrome: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom* 2009;78:6-15.
20. Carlini SV, Deligiannidis KM. Evidence-Based Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Concise Review. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(2):19ac13071.
21. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD006586.

22. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1311-9.
23. O'Brien PM, Abukhalil IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:18-23.
24. Cerqueira RO, Frey BN, Leclerc E, Brietzke E. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health*. Dic 2017;20(6):713-719
25. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PM. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD001396.
26. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. Jun 2013;2013(6):CD001396.



Abordaje de la paciente en la menopausia

María Patricia Hormaza Ángel

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Subespecialista de Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana de la Universidad Católica de Chile.

Eliana Carolina Saldarriaga Hernández

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Proceso de Entrenamiento y profundización en Endocrinología Ginecológica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

En las mujeres que menstrúan el umbral clínico para definir menopausia es el cese de la menstruación durante 12 meses, mientras que en las mujeres que no experimentan sangrado menstrual por tener histerectomía, los criterios serán clínicos por los síntomas propios de la condición clínica o bioquímicos. La menopausia refleja la pérdida de la función folicular ovárica con la consiguiente disminución de la concentración de estrógeno y un aumento de la concentración de la hormona folículo estimulante (FSH).

Se define retrospectivamente por el último periodo menstrual y ocurre en la edad promedio de 51 años. Sin embargo, el proceso de envejecimiento reproductivo es gradual, comienza mucho antes que el último período menstrual y puede conceptualizarse como un período inicial con cambios compensatorios en el hipotálamo, la hipófisis y el ovario, que ayudan a mantener tanto la competencia reproductiva como la secreción de hormonas gonadales; un segundo período caracterizado por una marcada variabilidad en el desarrollo del folículo, la secreción ovárica y la consiguiente sintomatología que conduce al último período menstrual; y un tercer periodo donde la secreción hormonal ovárica es baja y estable¹.

El período anterior a la menopausia, en el que las mujeres comienzan a experimentar cambios en los patrones de sangrado menstrual y fluctuaciones hormonales, se conoce como transición menopáusica o perimenopausia y comienza entre los 3 y 7 años antes de la menopausia, a una edad promedio de 47 años².

La menopausia inducida se refiere al cese de la función reproductiva después de una ooforectomía bilateral u otra razón iatrogénica que finalice la función ovárica, como la quimioterapia o la radiación pélvica. La menopausia temprana se refiere a un agotamiento folicular ovárico completo o casi completo, con la consiguiente hipoestrogenemia y altas concentraciones de FSH entre los 40 y los 45 años. Cuando la menopausia ocurre de manera natural antes de los 40 años se conoce como insuficiencia ovárica primaria y se asocia con una variedad de condiciones genéticas, enfermedades autoinmunes, medicamentos y toxinas³.

La esperanza de vida de las mujeres ha aumentado casi 10 años durante el último medio siglo y ahora es de aproximadamente 75 a 80 años en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe (datos de la OCDE abril 2023). Por lo tanto, una mujer puede pasar casi la mitad de su vida en la posmenopausia, con un riesgo constante a desarrollar una variedad de síntomas y enfermedades relacionadas con la deficiencia de estrógenos⁴.

A pesar de la universalidad de la menopausia y el importante papel que desempeñan las mujeres como parte de la sociedad y como contribuyentes a la economía global, sigue habiendo escasez de literatura sobre el impacto de la menopausia en las diferentes esferas de la vida de la mujer. Las mujeres con síntomas vasomotores moderados a graves presentan interferencia con el sueño en un 94 % de los casos, la concentración (84 %), el estado de ánimo, incluyendo estados severos de depresión (85 %), la energía (77 %) y la actividad sexual (61 %)⁵. Los estudios disponibles han demostrado efectos adversos de los síntomas de la menopausia en el lugar de trabajo, incluida una capacidad de trabajo comprometida, menor satisfacción laboral, productividad laboral reducida, reducción de horas de trabajo o incluso pérdida de empleo⁶. Cuanto más graves son los síntomas vasomotores, más se ven afectadas las actividades diarias, lo que lleva a las mujeres a buscar tratamiento para mejorar la calidad de vida.

En este sentido, la terapia hormonal (TH) se ha propuesto como una estrategia para aliviar los síntomas de la menopausia. A pesar de los efectos beneficiosos de la TH en la menopausia temprana, para aliviar los síntomas vasomotores y



mejorar la salud esquelética, ha sido, en las últimas dos décadas, uno de los temas más controvertidos en la salud de la mujer⁷.

La menopausia y los síntomas relacionados con esta pueden ser experimentados por todas las personas que nacen con útero y ovarios, incluidas mujeres cisgénero, hombres transgénero, personas de género no binario y otras personas de todo el espectro de diversidad de género. Usaremos el término mujer en el resto de este artículo, pero reconocemos que este término no abarca todo el espectro de personas que experimentan la menopausia.

■ Fisiopatología de la perimenopausia y la menopausia

El desarrollo ovárico normal depende de una cascada de acontecimientos cuidadosamente programada; como resultado, se conoce que el momento de la menopausia natural, con el cese de la función folicular y el agotamiento completo de folículos primordiales en el ovario, está determinado desde el momento del nacer.

Desde la vida fetal el ovario pierde sostenidamente, especialmente por atresia, su masa folicular; siendo el número de folículos residuales el principal determinante de la peri y postmenopausia. Los cambios relacionados con la edad en la calidad de los ovocitos son paralelos a la disminución en el número de folículos, con una disminución en la probabilidad de fertilización, concepción y tasas más altas de pérdida de embarazos. No solo el envejecimiento determina el ritmo de pérdida folicular, sino que también podría estar influyendo durante la perimenopausia en una serie de otros factores como el daño acumulativo de toxinas, fluctuaciones hormonales y variaciones de las citoquinas que regulan el "reloj ovárico" y aceleran la pérdida de folículos a través del daño al ovocito o a las células de la granulosa en división⁸.

La depleción folicular se incrementa fuertemente en los últimos años de la vida fértil de la mujer, encontrando una caída en el número de folículos en el ovario⁹. Esta baja de la masa folicular podría ser una causa determinante de que el área ovárica caiga un 30 % en la perimenopausia y 56 % en la postmenopausia⁸.

Uno de los predictores más poderosos de la edad en la menopausia son los antecedentes familiares; estudios en gemelos estiman que entre el 44-85 % de la

variación en la edad en la menopausia natural es hereditaria. Al menos 17 genes que funcionan en diversas vías, incluida la regulación hormonal, la reparación del ADN y la función inmune, se han asociado con la edad de la menopausia natural en estudios de asociación de todo el genoma (GWAS)¹⁰.

La disminución del número de folículos se refleja en cambios hormonales significativos, con una tendencia a la baja de estradiol e inhibina y un incremento de FSH. El primer evento, cuando comienzan las irregularidades menstruales, es el descenso de los niveles plasmáticos de inhibina B, seguido posteriormente por el descenso de estradiol e inhibina A y un agudo incremento de FSH, evidencia hormonal más temprana del envejecimiento ovárico. Los estudios de autopsia confirman un aumento en la expresión de GnRH en el hipotálamo después de la menopausia y sugieren que este efecto está mediado por un aumento en los neuropéptidos estimuladores, neuroquinina B y kisspeptina, y una disminución en el neuropéptido inhibidor, dinorfina¹. En conjunto, la disminución de los niveles de esteroides y péptidos ováricos con el envejecimiento da como resultado un aumento de 15 veces de FSH y un aumento de 10 veces de LH en mujeres posmenopáusicas en los primeros años después de su FUM. Por otro lado, la existencia de mecanismos compensatorios hormonales e intraováricos que operan en las primeras etapas del envejecimiento ovárico, permiten el mantenimiento de los niveles de estradiol mucho más allá del momento en que otros marcadores indican una función ovárica decreciente (FSH, inhibina B)¹¹.

Otro cambio hormonal que se observa inmediatamente antes de la menopausia es el incremento de los niveles plasmáticos de epinefrina y de la actividad alfa adrenérgica, cambio que se ha vinculado con el incremento de hipertensión arterial que se ve en las mujeres de esta edad⁴.

Clásicamente se ha relacionado a la menopausia con el agotamiento ovárico. Sin embargo, en las últimas décadas, han surgido evidencias experimentales que sugieren que los eventos fisiológicos que conducen a la menopausia no acontecen en un solo órgano, apuntado a la importancia del envejecimiento del sistema nervioso central como un elemento relevante en la presentación de la menopausia. El envejecimiento neuronal y la afectación de la precisión de las señales neuroquímicas que modulan las neuronas de GnRh y una menor respuesta del eje somatotrópico secundaria al déficit estrogénico, se han vinculado con trastornos neuroendocrinos a nivel hipotalámico manifiestos en la menopausia¹².



Otros factores pueden influir para que la menopausia se presente más bien temprano: las fumadoras de cigarrillos llegan a la menopausia aproximadamente dos años antes que las no fumadoras, factores endógenos que se correlacionan con la edad en la menopausia incluyen el peso y el nivel socioeconómico, que la aumentan y, la paridad, que la disminuye^{13,14}.

■ Impacto del hipoestrogenismo en peri y posmenopausia

La causa principal de los cambios metabólicos y los síntomas de la menopausia y la perimenopausia es la disminución de los estrógenos. El hipoestrogenismo explica la alteración de los ciclos menstruales y la posterior amenorrea, la afectación en el termostato hipotalámico que conduce a oleadas de calor, la sequedad, la pérdida de la elasticidad y la turgencia en la mucosa vaginal, también está relacionado con los cambios en el estado de ánimo, el aumento de la grasa corporal de manera compensatoria, la disminución de la densidad ósea y la afectación de la calidad de vida y la función sexual¹⁵.

Adiposidad: el aumento de peso es una de las principales preocupaciones de las mujeres en la transición a la menopausia. La disminución de los niveles de estrógeno resulta en acumulación de tejido adiposo central, lo que provoca una transición de un patrón de distribución de grasa ginoide a uno androide, con un aumento en el tejido adiposo corporal total. El aumento de la adiposidad central es asociado con aumentos en los riesgos de enfermedad cardio metabólica, ciertos cánceres, osteoartritis y demencia¹⁶.

Impacto en sistema cardiovascular y perfil metabólico: el estado de hipoestrogenismo lleva a un aumento en la adiposidad central que genera una consecuente inflamación crónica, lo que no solo aumenta los riesgos de enfermedad cardiovascular y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2), sino también los riesgos de cáncer de mama, útero y colon. Los efectos adversos en el perfil de los lípidos (niveles elevados de triglicéridos y colesterol LDL y niveles reducidos de Colesterol HDL), la activación del sistema renina-angiotensina y el deterioro de la función endotelial arterial encontrada en las pacientes en la posmenopausia podría explicar el aumento en el riesgo cardiovascular¹⁷.

La insuficiencia de estrógenos se asocia con una reducción de la eliminación de glucosa en el músculo, un aumento de la ingesta de alimentos y una actividad física reducida (generalmente mediada por fatiga), predispone a las mujeres a resistencia a la insulina y desarrollo de DM 2. La falta de sueño en la peri y posmenopausia también contribuye a la acumulación de tejido adiposo visceral y resistencia a la insulina¹⁷.

Hueso: la menopausia provoca una resorción ósea acelerada, que excede la formación ósea mediante activación directa de los osteoclastos y efectos indirectos mediados a través osteoblastos y células T4. El estrógeno suprime el receptor activador del ligando NF- κ B (RANKL), que estimula diferenciación de osteoclastos y, al disminuir la apoptosis, mejora la actividad de los osteoblastos y prolonga su esperanza de vida. La caída de los niveles de estrógeno en la menopausia permite una mayor producción de RANKL por parte de los osteoblastos, linfocitos T y linfocitos B en el hueso, lo que lleva a un mayor reclutamiento y activación de osteoclastos, así como a una disminución de la apoptosis de los osteoclastos. El estrógeno también protege contra la reabsorción ósea, inhibiendo la producción de sustancias de reabsorción ósea como las citocinas IL-1 y TNF α . Por lo tanto, la pérdida en la menopausia parece estar mediada por citoquinas. La pérdida ósea neta comienza aproximadamente 2 años antes del último periodo menstrual y alcanza su punto máximo aproximadamente 2 años después de la menopausia. Esta pérdida se ve atenuada en mujeres con obesidad⁷.

■ Etapas de la menopausia

El sistema de estadificación de Etapas del Envejecimiento Reproductivo (STRAW) establece un sistema para caracterizar el envejecimiento desde los años reproductivos hasta la menopausia. STRAW divide la vida femenina adulta en tres grandes fases: reproductiva, transición menopáusica y posmenopausia (ver figura 1).

Las tres fases se subdividen en siete etapas totales centradas en el período menstrual final (FMP), que es la Etapa 0. La transición menopáusica temprana (Etapa -2) está marcada por el inicio de la irregularidad del ciclo menstrual, con diferencias persistentes de más de 7 días entre ciclos consecutivos. La transición menopáusica tardía (Etapa -1) está marcada por intervalos de al menos 60 días de amenorrea entre ciclos. La perimenopausia se compone de la transición menopáusica y los 12 meses posteriores al último período menstrual (etapa posmenopáusica temprana)¹⁸.

● **Figura 1.** Sistema de estadificación STRAW.

	Menarquia				Último periodo menstrual 0					
Etapas	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	1a	1b	1c	2
Terminología	Reproductiva				Transición menopausia		Postmenopausia			
	Temprana	Máxima	Tardía		Temprana	Tardía	Temprana			Tardía
Duración	Variable				Variable	1-3 años	2 años		3-6 años	Vida útil
Criterios principales										
Ciclos menstruales	Variable a regular	Regular		Cambios sutiles en el flujo	Duración del ciclo (variable > 7 días de lo normal)	Intervalo de amenorreas > 60 días	Amenorrea			
Criterios de soporte										
Endocrinos FSH AMH Inhibina B			Bajo Bajo	Variable Bajo Bajo	> 25 IU/L Bajo Bajo	Variable muy bajo Bajo	Variable muy bajo Bajo	Estabilizado Muy bajo		
Contenido de folículos antrales			Bajo				Muy bajo			
Características descriptivas										
Síntomas						Probablemente vasomotores	Muy probablemente síntomas vasomotores		Incremento de atrofia urogenital, alteración en lípidos y hueso	

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia².



La utilidad de la clasificación STRAW radica en su capacidad para ayudar a los profesionales de la salud a identificar y comprender mejor las diferentes etapas de la menopausia, lo que permite ofrecer un enfoque más personalizado en el manejo de los síntomas y el tratamiento de las mujeres que atraviesan esta transición; sin embargo, es importante tener en cuenta que la clasificación STRAW es solo una herramienta y no debe considerarse como el único factor determinante para el diagnóstico o el tratamiento de la menopausia, además, la gran variabilidad de los niveles hormonales en las mujeres de 40 años, aún con ciclos regulares, hacen que las determinaciones de estradiol y FSH sean poco confiables para definir la situación ovárica¹⁸.

■ Síntomas clínicos en la paciente en la peri y posmenopausia

Los síntomas característicos de la transición menopáusica y los primeros años posmenopáusicos son los síntomas vasomotores (SVM), que incluyen oleadas de calor y sudores nocturnos. Las mujeres pueden experimentar varios otros síntomas, incluidos síntomas genitourinarios (SGU), fatiga, depresión, alteraciones cognitivas y del sueño. En el período posmenopáusico, hay una mayor pérdida ósea y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

La intensidad de los síntomas y la afectación de la calidad de vida es variable entre las mujeres. El nivel educativo más bajo, la presencia de trastornos de ansiedad y depresión no controlados, un índice de masa corporal aumentado y el tabaquismo se asocian con síntomas vasomotores más graves y frecuentes¹⁶.

Síntomas vasomotores: la frecuencia de oleadas de calor o los llamados sofocos pueden variar desde un promedio de 1 por día hasta 1 por hora, afectando la calidad de vida, la productividad y la calidad de sueño. Los VMS ocurren en hasta el 80% de las mujeres, con una frecuencia del 40% en la transición menopáusica temprana que aumenta hasta del 6% al 80% en la transición menopáusica tardía y la posmenopausia temprana. La duración media del SVM es de 7,4 años y los síntomas persisten por lo menos en promedio 4,5 años después del último periodo menstrual. Las mujeres que experimentan VMS al principio de la transición menopáusica tienen una duración total de los síntomas significativamente mayor¹⁹.



Síntomas genitourinarios: el síndrome genitourinario de la menopausia (SGU) es un conjunto de síntomas causados por cambios en los labios, la vagina, el clítoris, la uretra y la vejiga que se producen debido a la disminución de los estrógenos y la posterior disminución del flujo sanguíneo²⁰. Los síntomas pueden incluir sequedad vulvovaginal, dispareunia, sangrado vulvovaginal, ardor, irritación o picazón vulvovaginal y flujo vaginal. Alrededor del 50 % al 70 % de las mujeres posmenopáusicas presentan síntomas genitourinarios que se desarrollan más tarde en la transición menopáusica que los SVM y, generalmente, empeoran progresivamente en respuesta a una mayor duración del hipoestrogenismo¹⁸.

Sexualidad: a medida que aumenta la edad, generalmente existe una pérdida del interés sexual. Las diversas revisiones disponibles concluyen que existe una asociación entre determinados aspectos de la sexualidad (disminución del interés sexual, la frecuencia del coito y la lubricación vaginal) y la menopausia, pero los factores que influyen en esta pérdida del interés son complejos y múltiples. De estos factores, los más importantes son los psicosociales y, entre ellos, la experiencia sexual previa de cada mujer, su personalidad, el nivel educativo, el nivel de estrés, la situación física y psicológica, los cambios en la relación de pareja y los sentimientos hacia la misma¹⁵.

Esfera cognitiva y estado del ánimo: si bien las oleadas de calor pueden representar un porcentaje importante en la presentación de los síntomas de la menopausia (72%), alteraciones del sueño en general (64%) y los despertares nocturnos en relación con las oleadas de calor (58%), representan una queja frecuente en esta población. Además, en 6 de cada 10 mujeres afectadas por síntomas de menopausia, el 65% mencionan alteraciones de la concentración y más de la mitad han experimentado más estrés y menos paciencia con sus compañeros de trabajo⁶. Según la Encuesta de Salud de Nuffield (2014) de 3725 mujeres del Reino Unido de entre 40 y 65 años, casi la mitad (47%) de las mujeres menopáusicas informaron sentirse deprimidas y el 37% sufría de ansiedad. Estos síntomas del estado de ánimo también podrían afectar la concentración y la memoria. Hay pruebas biológicas sustanciales de que se produzcan tales asociaciones, ya que existen muchos mecanismos a través de los cuales la caída de los estrógenos puede afectar al cerebro: alteración del metabolismo, disminución del flujo sanguíneo cerebral y freno en el crecimiento dendrítico y recambio de neurotransmisores. Sin embargo, la evidencia de cambios objetivos y a largo plazo en la función cognitiva y la salud mental durante la transición menopáusica y más allá, no es tan clara.

Si bien las quejas menopáusicas sobre problemas de salud psicológica, como confusión mental y síntomas depresivos son comunes durante la transición menopáusica, hay menos evidencia de una disminución objetiva acelerada a largo plazo en la salud mental y el funcionamiento cognitivo después de la menopausia²¹.

Músculo-esqueléticos: a pesar de que numerosas mujeres refieren fatiga, dolor, y rigidez articular, los estudios de cohortes no han mostrado una asociación clara entre la menopausia y las manifestaciones músculo-esqueléticas (algias articulares), por lo que se considera que la alteración en la función osteomuscular varía en relación con el estado de salud física que tenga la paciente antes de la transición a la menopausia. Durante la menopausia los síntomas pueden aumentar en relación con el sedentarismo que lleva a una disminución de la movilidad articular, con mayor limitación y fatiga, la obesidad y la sarcopenia¹⁸.

■ Diagnóstico

El diagnóstico de la transición menopáusica se realiza en función de la edad, la irregularidad menstrual y la presencia de síntomas vasomotores. En mujeres mayores de 45 años, el diagnóstico de transición menopáusica se puede realizar si existe la presencia de estos síntomas y no es necesaria la evaluación de laboratorio. Las pruebas de embarazo son indicadas porque las mujeres perimenopáusicas pueden ovular de forma intermitente¹⁸.

En mujeres menores de 45 años, primero se deben descartar otras causas de irregularidad del ciclo menstrual, como embarazo, hiperprolactinemia y anomalías de la hormona tiroidea. En mujeres con trastornos subyacentes del ciclo menstrual, como el síndrome de ovario poliquístico, el diagnóstico de menopausia puede ser más difícil y es útil medir la FSH. Un nivel de FSH superior a 25 UI/L indica que es probable que la paciente haya entrado en la transición menopáusica. Es importante recordar que las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados a menudo no desarrollan sangrado irregular ni síntomas de menopausia. Si se encuentra una FSH elevada en esta paciente, se confirma menopausia, sin embargo, la medición de FSH puede ser poco confiable porque el eje hipotalámico-pituitario está suprimido por el estrógeno exógeno, por lo que se sugiere medir el nivel de FSH al menos 2 a 4 semanas después de suspender la píldora anticonceptiva.

El diagnóstico diferencial de los síntomas vasomotores incluye hipertiroidismo, algunas infecciones como la tuberculosis, neoplasia maligna, feocromocitoma y



síndrome carcinoide. Se deben realizar pruebas de laboratorio específicas para estas afecciones según la sospecha clínica. Los signos y síntomas que pueden justificar una evaluación adicional incluyen palpitaciones, intolerancia al calor y temblores (hipertiroidismo), fiebre o tos (infección, cáncer), dolor de cabeza episódico, sudoración y taquicardia (feocromocitoma) y enrojecimiento, diarrea o sibilancias episódicas (síndrome carcinoide). Es necesario garantizar que la paciente esté al día con los exámenes de detección de cáncer de rutina (citología y mamografía)²².

La transición menopáusica se asocia con tasas más altas de depresión mayor y síntomas depresivos. Aproximadamente el 10 % de las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas experimentan un episodio de depresión mayor²³. Los síntomas depresivos y ansiosos deben evaluarse cuidadosamente, indicando la remisión oportuna al especialista, indicado para cada caso.

Desde un enfoque integral, se sugiere solicitar estudios de laboratorio a las mujeres que se encuentren en la peri y posmenopausia, con la finalidad de identificar factores de riesgo para patologías que se sobreexpresan en esta etapa por la disminución de la influencia hormonal de estrógenos²⁴.

Tabla 1. Estudios de laboratorio y tamizaje en la perimenopausia

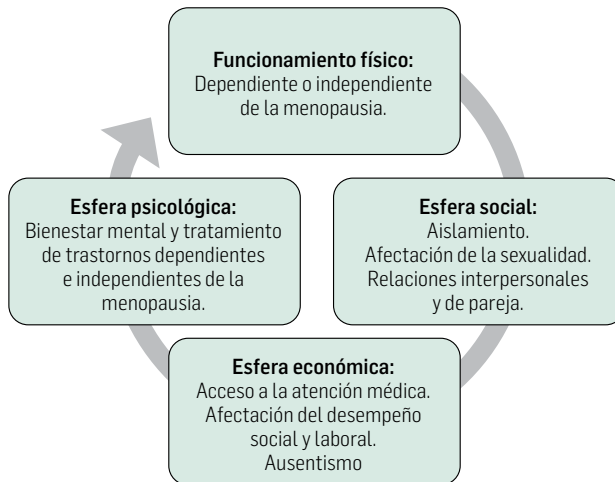
Estudio	Justificación
Citología cervical y mamografía	Detección oportuna de cáncer cervicouterino y de mama, según protocolo nacional. La mamografía inicial nos permite el estado basal de seguimiento para la paciente llevada a terapia hormonal.
Perfil de lípidos y estudio de glucosa	Detección oportuna de riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y la presencia de síndrome metabólico.
Ecografía transvaginal	Descartar patología uterina, ovárica, endometrial. Permite el seguimiento endometrial de la paciente con TH.
TSH y T4L	Descartar hipotiroidismo en el enfoque de la paciente con amenorrea secundaria.
Estudios complementarios	Descartar diagnósticos diferenciales en pacientes con síntomas sospechosos.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Tratamiento en la paciente en menopausia

La atención y el cuidado integral de las pacientes en la peri y posmenopausia, debe considerar que las manifestaciones a largo plazo de la menopausia están influenciadas por la personalidad de cada paciente, su salud física y mental subyacente y sus circunstancias socioeconómicas individuales interactúan entre ellas y, a la vez, están moduladas por los cambios hormonales de la menopausia¹⁶ (Esquema 1). Es importante ofrecer un tratamiento integral y multidisciplinario, de requerirse, para asegurar el bienestar de la paciente en todas las esferas afectadas.

● **Figura 1.** Cuestiones que deben considerarse para brindar atención integral en la menopausia.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

La indicación principal de la terapia en la paciente en la peri y posmenopausia es el alivio de los síntomas vasomotores de moderados a graves, sin embargo, existe la discusión acerca de la relevancia del inicio de la terapia hormonal en las pacientes asintomáticas en quienes se evidencia la afectación ósea o aquella paciente quien presenta fatiga crónica y trastornos emocionales como único síntoma relacionado. La determinación del inicio de la terapia estará en relación con la severidad de los síntomas y la interferencia con las actividades diarias.



El uso de la terapia hormonal disminuyó drásticamente después de 2002, tras la publicación del ensayo Women's Health Initiative (WHI); el ensayo de control aleatorio prospectivo más grande que utiliza TH oral. El estudio finalizó prematuramente después de que un análisis intermedio mostrara un mayor riesgo de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular asociado con el uso de estrógenos equinos conjugados (EEC), con o sin acetato de medroxiprogesterona (AMP) y un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo con uso de EEC más AMP²⁵. En los años posteriores, las limitaciones del diseño del estudio y su interpretación en el contexto de otros estudios clínicos han contribuido a una apreciación más matizada del perfil riesgo-beneficio de los diferentes regímenes de TH. Aunque los riesgos de cáncer de mama y enfermedades cardíacas observados en mujeres mayores en el ensayo WHI eran reales, análisis posteriores estratificados por edad encontraron que, más allá de los efectos beneficiosos de la TH para aliviar los síntomas vasomotores, cuando se inicia dentro de los 5 a 10 años posteriores a la menopausia y antes de los 60 años, también previene la osteoporosis, disminuye las enfermedades cardiovasculares y tiende a una disminución del cáncer de mama cuando solo se administra estrógeno, sin progestinas sistémicas²⁶.

Como recomendaciones generales se indican los cambios en los estilos de vida como la base fundamental en el tratamiento de las pacientes y debe ser la primera pauta médica en la consulta. Los cambios de vida incluyen una alimentación balanceada y saludable, evitando las dietas estrictas y permitiendo la ingesta adecuada de proteína en la dieta. La actividad física en un promedio de 150 minutos a la semana, que incluya ejercicios de fuerza, flexibilidad y actividad aeróbica, además, se indica prestar atención importante a la higiene del sueño. La pérdida de peso puede ayudar a reducir las oleadas de calor en las pacientes con sobrepeso y obesidad¹⁹.

■ Tratamiento no farmacológico

Entre el 50% y el 75% de las mujeres posmenopáusicas utilizan terapias complementarias y alternativas para el manejo de los síntomas de la menopausia. La seguridad y eficacia de la mayoría de estas terapias no están bien establecidas, sin embargo, dada la prevalencia de su uso, es importante saber cómo asesorar al paciente. Las terapias no farmacológicas para el tratamiento de SVM que tienen evidencia de nivel I o II para la Sociedad Americana de Menopausia, para respaldar su uso incluyen terapia cognitivo-conductual, hipnosis clínica, reducción del estrés

basada en la atención plena, bloqueo del ganglio estrellado e isoflavonas de soya¹⁸. Estas últimas merecen mención especial, ya que su consumo a través de la dieta o mediante suplementos, pueden ser una opción razonable para las mujeres que estén interesadas en probarlas, siempre y cuando no tengan antecedentes de alergia o intolerancia a la soya.

En el tratamiento del SGU, el uso de humectantes y lubricantes vaginales sin hormonas, pueden brindar alivio a la mayoría de las mujeres con síntomas leves.

■ Tratamiento con terapia hormonal

La terapia hormonal (TH) es la más eficaz para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, con una mejora del 70 % en la frecuencia y gravedad de los VMS a las pocas semanas de iniciar el tratamiento. Es también llamada terapia hormonal de reemplazo porque busca reemplazar los esteroides sexuales que no se producen en la mujer durante la posmenopausia. La TH comprende el estrógeno, como el "compuesto activo", y en mujeres con un útero, se agrega progesterona para proteger la paciente contra la hiperplasia y el cáncer endometrial²⁷.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder al artículo de la Sociedad Norteamericana de Menopausia sobre la terapia hormonal.



La TH trata los síntomas vasomotores y vaginales de la menopausia y debe considerarse como la primera línea de atención en todas las mujeres con SVM moderados a graves que estén afectando su calidad de vida y que no tengan contraindicación para la terapia. Para mujeres con SVM leves o mujeres con contraindicación para la TH, se pueden considerar tratamientos farmacológicos no hormonales o tratamientos no farmacológicos.

Las contraindicaciones absolutas para la TH incluyen embarazo, antecedentes de ECV (que incluye enfermedad de las arterias coronarias o accidente cerebrovascular) o ECV activa, antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV), sangrado vaginal inexplicable, enfermedad hepática aguda o descompensada,



antecedentes de cáncer de mama o de endometrio, inmovilización prolongada e hipertrigliceridemia severa. Las contraindicaciones relativas de la TH incluyen un mayor riesgo de cáncer de mama, según las características personales o los antecedentes familiares, un mayor riesgo de ECV, migraña con aura y enfermedad activa de la vesícula biliar⁷.

Los beneficios médicos de la TH van más allá del alivio de los síntomas de la menopausia. En pacientes jóvenes y sanas, la TH reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas entre un 20% y un 40%. Es probable que este hallazgo esté en relación con la disminución del estado inflamatorio crónico y a la reducción de las enfermedades cardiovasculares en este grupo de edad. Sin embargo, a pesar de tratarse de una evidencia sólida, la TH no está indicada para el tratamiento primario o la prevención de ECV⁷.

La TH está aprobada para la prevención de la osteoporosis en pacientes menopáusicas, en las que se ha demostrado la reducción del riesgo de fracturas de cadera y columna. Una vez se interrumpe la terapia, los beneficios cesan y la DMO y el riesgo de fractura regresan a los niveles previos al tratamiento. Por el contrario, en mujeres con osteoporosis, la TH no está aprobada para el tratamiento, ya que no disminuye el riesgo de fractura²⁸.

Se han mostrado beneficios en el perfil lipídico y el control glucémico, con una disminución de la resistencia a la insulina y la DM tipo 2 en un 30%. Al igual que en la protección ósea, una vez se suspende la TH el beneficio cesa y los niveles regresan²⁹.

■ Controversias en TH en pacientes en la menopausia

La seguridad de la TH: ha sido tema de discusión durante décadas. Tras la revaloración del WHI, los nuevos análisis han examinado el momento del inicio de la TH, con lo que ha surgido un consenso en torno a una "hipótesis del momento" o "ventana de oportunidad", según la cual la TH en mujeres sanas, más jóvenes y recientemente menopáusicas es segura y conlleva una relación beneficio/riesgo favorable. Se considera que la TH es más segura en mujeres que se encuentran dentro de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia o menores de 60 años. La edad y el momento del inicio de la TH influyen fuertemente en el impacto

de la TH en la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y el TEV. Las mujeres que inician la terapia hormonal dentro de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia no tienen un mayor riesgo de enfermedad coronaria. En mujeres tratadas con TH después de los primeros diez años del inicio de la menopausia, aumenta el riesgo de ECV, pero no aumenta la tasa de mortalidad²⁸. El seguimiento de los datos a largo plazo del WHI no demuestra ninguna diferencia en la mortalidad (por todas las causas, cáncer de mama o enfermedad coronaria) entre los usuarios de HT y los no usuarios²⁶.

Vía de administración: Los estrógenos orales y transdérmicos reducen el colesterol total y el LDL. Los orales se asocian con una reducción del LDL y la resistencia a la insulina y un aumento de los niveles de HDL, triglicéridos y proteína C reactiva en comparación con el placebo; mientras que la terapia transdérmica reduce el colesterol total, la resistencia a la insulina y los niveles de triglicéridos en comparación con el placebo. A pesar de estas diferencias, la función endotelial no difiere entre los regímenes y los niveles elevados de la proteína C reactiva no parecen ser clínicamente relevantes³⁰.

En conclusión, todos los preparados hormonales son igualmente eficaces en el tratamiento de los síntomas de la menopausia. El estrógeno oral tiene un mayor efecto sobre el hígado, debido al efecto del primer paso; la absorción intestinal conduce a concentraciones de estrógeno en la vena porta que son inicialmente más altas que las obtenidas después de las formulaciones transdérmicas. Debido a que el estrógeno transdérmico conlleva un riesgo menor de TEV y accidente cerebrovascular que el estrógeno oral, se prefiere, considerando la predilección del paciente²⁸.

Riesgo de cáncer de mama: depende del tipo y duración de la TH. Las mujeres sin útero que reciben TH sólo con estrógenos no tienen un mayor riesgo clínicamente significativo de cáncer de mama. Las mujeres con útero intacto que reciben TH combinada tienen un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo, que aumenta con la duración del tratamiento, pero no conlleva diferencias en la mortalidad por cáncer de mama en la población general. Este aumento de riesgo también se ha relacionado con el tipo de progestina con la cuál se combina la terapia, siendo mayor con el acetato de medroxiprogesterona. Los datos del WHI indican un riesgo atribuible de cáncer de mama de aproximadamente 1 caso adicional por cada 1000 usuarias de TH combinada durante 1 año. Este riesgo es similar al asociado con el consumo de 2 bebidas alcohólicas al día, la obesidad y la baja actividad²⁵.



¿Cuándo suspender la terapia hormonal? La decisión sobre la duración del tratamiento y cuándo suspender la TH debe considerarse de manera individual valorando riesgo/beneficio, así como de las preferencias personales del paciente. No se sabe si el uso continuo de TH por parte de mujeres que iniciaron el tratamiento temprano, pero que ahora tienen más de 60 años conlleva los mismos riesgos que iniciar TH en mujeres mayores de 60 años o que han pasado más de 10 años desde el inicio de la menopausia. Al considerar la continuación del tratamiento, es importante revisar los síntomas que llevaron al inicio de la TH, así como considerar cualquier cambio de intervalo en el estado de salud de cada mujer. Para mujeres, por lo demás sanas, con SVM persistentes, continuar con la terapia hormonal es una opción razonable siempre que se tengan en cuenta el asesoramiento y la toma de decisiones compartida. Se debe realizar la estratificación del riesgo en cada visita al consultorio y mitigarlo con el cambio de estrógenos orales a transdérmicos y la reducción de la dosis de tratamiento a las menores toleradas. Si se toma la decisión de suspender la terapia hormonal, los datos existentes no respaldan una mayor tolerabilidad de la reducción gradual en comparación con una interrupción abrupta de la terapia. Se prefiere una reducción gradual, disminuyendo la dosis de estrógeno durante semanas o meses según la tolerancia. Si los SVM persisten, se puede considerar la farmacoterapia no hormonal o estrategias de medicación alternativa complementaria²⁸.

Pautas para la prescripción de terapia hormonal¹⁸

- Iniciar con la dosis más baja de estrógeno (estrógenos conjugados orales 0,625 mg/día o estradiol 2 mg, un parche de estradiol de 50 mcg/semanalmente o anillo vaginal de 0,05 a 0,1 mg de estradiol/ día cambiándolo de manera mensual) o su equivalente, ya sea en gel de estradiol o pulverizador.
- La progesterona es necesaria en las mujeres con útero y puede ser indicada en preparaciones orales y transdérmicas (esta última, no se consigue en Colombia).
- El progestágeno se puede dosificar de forma cíclica o en régimen continuo. Los regímenes cíclicos provocan sangrado por privación mensual, lo que puede limitar la aceptabilidad del régimen. El régimen cíclico comúnmente recetado incluye acetato de medroxiprogesterona (AMP) de 5 a 10 mg/día o 200 mg de progesterona micronizada 12 días al mes. Los regímenes continuos eventualmente provocan amenorrea en la mayoría, los comúnmente recetados incluyen AMP de 1,25 a 2,5 mg/ día o de progesterona micronizada de 100 a 200 mg /día. El principal inconveniente de los regímenes continuos es el sangrado irregular poco después de iniciar el tratamiento, que puede durar meses.

- Los efectos secundarios comunes de la terapia con progesterona oral incluyen hinchazón y cambios de humor.
- Los dispositivos intrauterinos (DIU) que contienen levonorgestrel se pueden combinar con formulaciones de estrógeno para brindar protección endometrial, pero no están aprobados por la FDA para esta indicación.
- Para la población perimenopáusica más joven (40 a 45 años) que buscan efectos anticonceptivos o experimentan menstruaciones irregulares, el uso de anticonceptivos orales combinados en dosis bajas de 20 mcg de etinilestradiol o de anticonceptivos combinados con estradiol, puede ofrecer alivio sintomático y garantizan una anticoncepción fiable, siempre que no existan contraindicaciones para su uso. La decisión de hacer la transición de los anticonceptivos a la TH puede ocurrir cerca de la edad promedio de la menopausia (alrededor de los 52 años) o en función de los antecedentes del perfil individual de riesgo.
- En pacientes con SGU, se puede considerar la adición de dosis bajas de estrógeno conjugado vaginal, estriol, DHEA u ospemifeno intravaginal si los síntomas focales persisten a pesar de la mejoría en VMS con HT sistémica.
- El estrógeno solo, en combinación con progesterona o la combinación de bazedoxifeno/ estrógenos conjugados, están aprobados para la prevención de fracturas y de osteoporosis en la paciente en la posmenopausia. Las mujeres posmenopáusicas de edad avanzada o aquellas con contraindicaciones para la TH, se encuentran disponibles varias opciones de tratamiento no hormonal para reducir el riesgo de fracturas y se deben considerar (los agentes antirresortivos, los formadores de hueso y el romosozumab).
- La ingesta de calcio (1000-1200 mg en total proveniente de la dieta o suplementos) y vitamina D (800-1000 UI) ayudan en la prevención de fracturas.

Es importante ser conscientes de las interacciones entre medicamentos y la terapia con estrógenos. El estrógeno oral, pero no el transdérmico, aumenta la globulina transportadora de tiroides y, como resultado, las mujeres a las que se les receta levotiroxina pueden necesitar aumentos de dosis. De manera similar, el estrógeno incrementa la globulina fijadora de hormonas sexuales, lo que provoca una disminución de los niveles de testosterona libre. Esta puede ser una consideración importante en mujeres que reciben tratamiento por disfunción sexual o libido baja, quienes pueden preferir preparaciones transdérmicas. Los anticonvulsivantes aumentan el metabolismo hepático de los estrógenos, por tanto, las pacientes que requieren el uso de estos medicamentos pueden necesitar dosis mayores para lograr el alivio de los síntomas⁷.



Los efectos secundarios comunes incluyen sensibilidad en los senos, náuseas leves o sangrado uterino poco después del inicio de la terapia hormonal. Cualquier mujer que informe un cambio en el patrón de sangrado, sangrado abundante o persistente o manchado debe ser evaluada para detectar causas estructurales de sangrado y descartar enfermedad endometrial³¹.

Poblaciones especiales: en el 2021 la AEEM (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia) publicó los criterios de elegibilidad para el uso de TH en mujeres con condiciones médicas.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder a la publicación de los criterios de elegibilidad de la TH de la AEEM.



Menopausia precoz: se recomienda considerar el inicio de la TH no solo para mitigar los síntomas resultantes del hipoestrogenismo, sino también para prevenir las consecuencias para la salud a largo plazo asociadas con la aparición prematura de estrógenos (osteoporosis y fracturas por fragilidad, enfermedades cardiovasculares, déficits cognitivos, trastornos del estado de ánimo y una mayor mortalidad por todas las causas). Para este grupo particular de mujeres, la TH es altamente recomendada al menos hasta la edad promedio de la menopausia natural. Para estas pacientes aplica correctamente la terapia de reemplazo hormonal, por lo tanto, la dosis de TH debe ser tal que los niveles de estradiol alcancen 100 pg/mL, que es el nivel sérico habitual en mujeres premenopáusicas. El reemplazo de estrógeno se hace igual a como se describió en la mujer menopáusica. Aunque los anticonceptivos orales pueden ofrecer alivio de los síntomas (y anticoncepción en personas con insuficiencia ovárica prematura que pueden presentar ovulaciones espontáneas hasta en un 30 %), no son ideales para reducir el riesgo de consecuencias para la salud a largo plazo de las afecciones derivadas del hipoestrogenismo²⁸.

Mujeres con antecedentes personales o familiares de tromboembolismo venoso u otra enfermedad cardiovascular: en mujeres con antecedentes personales de TEV idiopático o familiares con antecedentes de TEV, se justifica

una evaluación de laboratorio previo inicio de TH. Esta exploración debe incluir un hemograma completo (descartar malignidad) y descartar causas comunes de trombofilia (factor V Leiden, mutaciones de la protrombina y la antitrombina III). Si bien un historial personal de TEV es una contraindicación absoluta para la TH, en casos raros de SVM intratable que no responde a alternativas, se puede considerar un régimen de dosis muy bajas de estradiol transdérmico, posiblemente concomitante con anticoagulación, pero solo después de un asesoramiento exhaustivo y la asesoría de un hematólogo. Las mujeres posmenopáusicas con lupus eritematoso sistémico que tienen una enfermedad estable sin anticuerpos antifosfolípidos elevados o enfermedad renal también pueden considerar la TH transdérmica en asesoría conjunta con reumatólogo³¹.

Mujeres con antecedentes de cáncer sensible a estrógenos/fuerte historial familiar de cáncer/ positividad BRCA¹⁸: Mujeres con antecedentes de cáncer de endometrio en etapa temprana y tratado quirúrgicamente, se puede utilizar la combinación de estradiol más progestágeno después de consultar con su oncólogo.

En este momento, no se recomienda la TH sistémica para mujeres con antecedentes de cáncer de mama. En aquellas que presentan SGU, se puede considerar estrógenos conjugados en dosis bajas, estriol vaginal o el uso de DHEA vaginal tras consultar con su oncólogo. En mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, la TH no afecta el riesgo de desarrollo posterior de cáncer de mama. En mujeres con BRCA 1/2 positivo, la TH no presenta un mayor riesgo de cáncer de mama.

En mujeres con antecedentes de cáncer de ovario, no se ha encontrado un mayor riesgo de recurrencia del cáncer cuando usan TH, aunque los datos provienen principalmente de estudios observacionales.

■ Hormonas bioidénticas

Las hormonas bioidénticas son hormonas de plantas, animales o de síntesis química que son química y estructuralmente idénticas a las hormonas producidas por el cuerpo humano. La potencia de estos preparados químicos puede variar considerablemente, siendo algunas muestras subpotentes o superpotentes. Esto último es particularmente preocupante porque las tasas de cáncer de endometrio aumentaron en un 10% cuando el uso de TH aprobada por la FDA disminuyó,



pero el uso de hormonas bioidénticas de síntesis química aumentó²⁸. Si bien la TH aprobada por la FDA requiere que las opciones de TH se sometan a estudios aleatorios controlados con placebo para demostrar su seguridad y eficacia, los compuestos bioidénticos no requieren la misma evaluación rigurosa dada la falta de supervisión de la FDA, por lo que pueden no incluir un etiquetado adecuado sobre las instrucciones de uso, las contraindicaciones y los posibles efectos adversos y carecen de datos confiables para juzgar la seguridad, la eficacia y la relación calidad - precio del producto. La mayoría de las afirmaciones comerciales sobre la seguridad y eficacia de las preparaciones compuestas de hormonas bioidénticas no están respaldadas por estudios adecuadamente controlados.

■ Tratamiento farmacológico no hormonal de los síntomas vasomotores

Aunque la TH es el tratamiento más eficaz para el SVM, existe una variedad de opciones de tratamiento farmacológico no hormonal para mujeres que no son candidatas a la TH o que decidieron no tomarla. La Sociedad Norteamericana de Menopausia recomienda como terapia de nivel I y II los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como la paroxetina (dosis de 7,5 a 12 mg/día), el escitalopram y el citalopram (en dosis de 10 a 20 mg/día), desvenlafaxina (100 a 150 mg/día) y venlafaxina (37,5 a 150 mg/día) mejoran en un 36% a 40% los SVM y pueden generar un efecto benéfico en los síntomas emocionales¹⁸. Gabapentina (900 a 2400 mg/ día en dosis divididas), un medicamento antiepiléptico reduce los SVM de manera variable, con evidencia I, pero la efectividad más alta está limitada por aumento de los efectos secundarios como mareos, somnolencia y dolor de cabeza. La clonidina (Oral 0,1 a 1 mg/ día en dosis divididas o Parche transdérmico 0,1 a 0,3 mg/día), un antagonista adrenérgico alfa 2 de acción central, reduce el SVM en comparación con el placebo con evidencia de nivel II, pero es menos eficaz que los dos grupos anteriores²⁸.

No se pueden dar recomendaciones claras sobre la eficacia de una terapia prescrita no hormonal sobre otra, porque no existen ensayos de eficacia comparativos directos de alta calidad. La elección del medicamento debe basarse en la preferencia del paciente, las condiciones comórbidas y el perfil de efectos secundarios²⁸.

El Fezolinetant es el primer antagonista de NK3R aprobado por la FDA para tratar los sofocos de moderados a graves de la menopausia. El fezolinetante actúa sobre los NK3R expresados en las neuronas de kisspeptina y las neuronas glutamatérgicas que reciben proyecciones de las neuronas de kisspeptina. Este mecanismo específico permite que el medicamento aborde la desregulación neuroendocrina y termorreguladora subyacente asociada con el SVM, proporcionando un enfoque terapéutico dirigido³². Este medicamento surge como una alternativa en el tratamiento de las pacientes con contraindicación para la TH.

■ Conclusiones

La esperanza de vida de las mujeres ha aumentado casi 10 años durante el último medio siglo, por lo tanto, una mujer puede pasar casi la mitad de su vida en la peri y posmenopausia, con un riesgo constante de desarrollar una variedad de síntomas y enfermedades de deficiencia de estrógenos.

Un abordaje clínico que incluya la estratificación de riesgo y la valoración integral de la salud de la paciente, permiten un enfoque personalizado, basado en el perfil y las características individuales, permitiendo ofrecer opciones terapéuticas que se adapten a cada caso.

Disponemos de diversas opciones de manejo para aliviar los SVM, SGU y mejorar la calidad de vida de las mujeres en esta etapa. Los cambios hacia un estilo de vida saludable juegan un papel fundamental en el manejo de la menopausia. La adopción de una dieta balanceada y la práctica regular de ejercicio físico pueden ayudar a controlar el aumento de peso, mantener la salud ósea y mejorar el bienestar general. Asimismo, es importante destacar que actividades como la meditación, el yoga y la terapia cognitivo-conductual pueden ser útiles para reducir el estrés y la ansiedad asociados con la menopausia.

La TH menopáusica es uno de los tratamientos más eficaces disponibles para aliviar los síntomas de la menopausia. Los beneficios de la TH van más allá del control de SVM y SGU, incluyendo reducciones en el riesgo de fractura y diabetes tipo 2. Los riesgos de la TH deben considerarse en el contexto del riesgo atribuible al avance de la edad y a las comorbilidades existentes. En ausencia de comorbilidades (como enfermedades cardiovasculares, diabetes mal controlada e hipertensión) y en ausencia de factores de riesgo de accidente cerebrovascular



(hipertensión mal controlada, tabaquismo) y TEV (obesidad mórbida, trastornos de la coagulación), las mujeres posmenopáusicas sintomáticas sanas menores de 60 años o dentro de los 10 años desde el inicio de la menopausia son excelentes candidatas para la TH. Para aquellas pacientes con contraindicación absoluta para la terapia, existen opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas que han demostrado en grados variables la mejoría sintomática.

Referencias bibliográficas

1. Hall JE. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep 2015;44(3):485–96.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* Abr 2012;97(4):1159–68.
3. Nelson HD. Menopause. *Lancet.* Mar 2008;371(9614):760–70.
4. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* Feb 2010;65(2):161–6.
5. Williams RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J, Clark RV. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. *Maturitas.* Feb 2009;62(2):153–9.
6. Faubion SS, Enders F, Hedges MS, Chaudhry R, Kling JM, Shufelt CL, et al. Impact of Menopause Symptoms on Women in the Workplace. *Mayo Clin Proc.* Jun 2023;98(6):833–45.
7. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation.* Feb 2023;147(7):597–610.
8. Dorland M, van Kooij RJ, Velde ER. General ageing and ovarian ageing. *Maturitas.* Oct 1998;30(2):113–8.
9. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab.* Dic 1987;65(6):1231–7.
10. He C, Kraft P, Chen C, Buring JE, Paré G, Hankinson SE, et al. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet.* Jun 2009;41(6):724–8.
11. Hall JE. Neuroendocrine physiology of the early and late menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Dic 2004;33(4):637–59.

12. Unal D, Halici Z, Altunkaynak Z, Keles ON, Oral E, Unal B. A new hypothesis about neuronal degeneration appeared after a rat model of menopause. *Neurodegener Dis*. 2012;9(1):25–30.
13. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol*. Jun 1983;117(6):651–8.
14. Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, Hoover RN, Brookmeyer R. Factors influencing the age at natural menopause. *J Chronic Dis*. 1987;40(11):995–1002.
15. Thornton K, Chervenak J, Neal-Perry G. Menopause and Sexuality. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Sep 2015;44(3):649–61.
16. Davis SR, Baber RJ. Treating menopause - MHT and beyond. *Nat Rev Endocrinol*. Ago 2022;18(8):490–502.
17. McCarthy M, Raval AP. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*. Oct 2020;17(1):317.
18. Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms: A Review. *JAMA*. Feb 2023;329(5):405–20.
19. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. May 2022;81:3–7.
20. Palacios S, Hidalgo MJC, González SP, Manubens M, Sánchez-Borrego R. Síndrome genitourinario de la menopausia: recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Progresos de obstetricia y Ginecología*. 2019;62(2):141-148.
21. Hogervorst E, Craig J, O'Donnell E. Cognition and mental health in menopause: A review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. May 2022;81:69–84.
22. Guía de Práctica Clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y la postmenopausia. *GuíaSalud [Internet]*. 2019 [citado el 16 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/gpc/menopausia-postmenopausia/>
23. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med*. Sep 2011;41(9):1879–88.
24. Torres AP, Torres JM, Torres JM. Climaterio y menopausia. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. Abr 2018;61(2):51–8.
25. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. Jul 2002;288(3):321–33.
26. Stute P, Marsden J, Salih N, Cagnacci A. Reappraising 21 years of the WHI study: Putting the findings in context for clinical practice. *Maturitas*. Ago 2023;174:8–13.



27. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. Jul 2022;29(7):767–94.
28. Flores VA, Pal L, Manson JE. Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocr Rev*. Nov 2021;42(6):720–52.
29. Voedisch AJ. Counseling on hormone replacement therapy: the real risks and benefits. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Abr 2023;35(2):154.
30. Miller VM, Naftolin F, Asthana S, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause*. Sep 2019;26(9):1071–84.
31. Voedisch AJ, Dunsmoor-Su R, Kasirsky J. Menopause: A Global Perspective and Clinical Guide for Practice. *Clin Obstet Gynecol*. Sep 2021;64(3):528–54.
32. González-García I, López M. Fezolinetant for menopausal hot flashes and night sweats. *Trends Pharmacol Sci*. Sep 2023;44(9):635–6.



Enfoque de la anticoncepción hormonal

Elizabeth Cataño Muñoz

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Mónica Restrepo Moreno

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Especialista en cirugía endoscópica ginecológica Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Unidad Ginecología Hospital Pablo Tobón Uribe. Unidad Maternoinfantil Clínica Universitaria Bolivariana.

Introducción

El tema de la anticoncepción hormonal y no hormonal es un reto para la práctica clínica diaria, ya que cada método diferente tiene sus propias particularidades, ventajas y desventajas que hacen que se deba realizar una selección precisa de la paciente para poder garantizar eficacia y adaptación al método. A continuación se presenta un breve resumen de los métodos anticonceptivos hormonales, así como de sus características, con el fin de poner a la mano del lector algunas herramientas que le permitan tomar decisiones a la hora de asesorar a una paciente.

Así mismo, se abordan algunas situaciones particulares en las cuales se debe ser más selectivo para el momento de la elección anticonceptiva como en migraña, epilepsia y otras condiciones frecuentes en la práctica clínica.



■ Generalidades

Abordar el tema de la autonomía reproductiva se hace fundamental cuando se está hablando de enfoque anticonceptivo, es un derecho de las mujeres que les permite decidir si desean o no concebir una gestación y, por tanto, si desean postergar un embarazo por cualquier motivo; para lo cual se dispone en la actualidad de una gran variedad de métodos anticonceptivos¹. Estos buscan evitar la fecundación y, en consecuencia, un embarazo, lo cual se logra a través de diferentes mecanismos que se expondrán más adelante en el presente capítulo².

El ginecólogo y, en general, el personal de salud, se enfrentan diariamente a la consulta con enfoque en planificación familiar y anticoncepción, la cual supone un reto importante, ya que se requiere hacer un enfoque personalizado, buscando una mejor adherencia y adaptabilidad de la paciente al método anticonceptivo elegido².

■ Anticonceptivos de tipo hormonal

Característicamente este tipo de métodos anticonceptivos tiene la capacidad de impedir la concepción a través de su efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, no obstante, no solamente son anovulatorios, sino que también tienen efectos no anovulatorios, pero anticonceptivos, como espesar el moco cervical e impedir el ascenso de espermatozoides³.

De acuerdo con su composición, estos pueden ser de solo progestágenos o combinados, que adicional a este incluyen también estrógenos. Por otra parte, existen diferentes vías de administración para los anticonceptivos de tipo hormonal que son³:

- Orales.
- Inyectables.
- Dérmicos.
- Subdérmicos.
- Vaginales.
- Intrauterinos.

■ Anticonceptivos de tipo no hormonal

Dentro de estos se tiene una amplia gama de posibilidades, todos se caracterizan porque su mecanismo anticonceptivo no está basado en inhibición de la ovulación, ya que no tienen ningún efecto sobre el eje. Dentro de estos se tienen³:

- Anticonceptivos de barrera (preservativo masculino, preservativo femenino, diafragma).
- Dispositivos intrauterinos no hormonales (T de cobre, T de oro).
- Anticoncepción quirúrgica tanto femenina como masculina.
- Anticonceptivos químicos (cremas, esponjas, óvulos, tabletas).

En este capítulo no se abordarán más detalles de este tipo de métodos, ya que se tiene como objetivo enfatizar en los de tipo hormonal.

■ Compuestos hormonales

A continuación, se llevará a cabo una revisión corta de los diferentes compuestos hormonales específicos disponibles más frecuentemente y sus características particulares, si bien existen muchos otros compuestos, se salen del objetivo de este capítulo y se invita al lector a revisar la bibliografía referenciada para ampliar el tema.

■ Compuestos progestágenos

Ciproterona: es el de mayor capacidad anti-androgénica, adicionalmente, progestágena, anti-gonadotrópica, anti-estrogénica y glucocorticoide, pero nada de anti-mineralcorticoide⁴.

Dienogest: después de la ciproterona, es el de mayor capacidad anti-androgénica, tiene propiedades progestágenas, anti-gonadotrópicas y parcialmente anti-estrogénicas y estrogénicas. Se considera una molécula híbrida, ya que tiene propiedades de la 19-nortestosterona y de la progesterona⁴.

Drospirenona: es el que sigue en capacidad anti-androgénica, característicamente tiene actividad anti-mineralcorticoide, lo que es algo particular entre el resto de



los compuestos. Una de las principales utilidades de este es que se ubica dentro de las primeras alternativas de tratamiento en el síndrome disfórico premenstrual^{4,5}.

Clormadinona: es un compuesto con capacidad anti-androgénica que se expresa en forma de glucuronidos a nivel renal. Además de lo mencionado, también tiene propiedades progestágenas, anti-gonadotrópicas y glucocorticoides, pero carece de actividad anti-mineralcorticoide⁴.

Nomegestrol: se sintetizó desde la década de los 80's, siendo un derivado de la 19-nor progesterona, con un comportamiento de agonista total del receptor de progesterona, pero superando su afinidad, la cual es del 125%⁶.

Levonorgestrel: tiene una rápida absorción y biodisponibilidad, es importante resaltar que genera una disminución en la globulina fijadora de esteroides sexuales (SHBG por su sigla en inglés) del 50%. Carece de actividad anti-androgénica, glucocorticoide y anti-mineralcorticoide⁴. Tiene propiedad progestágena, anti-gonadotrópica y anti-estrogénica.

■ Compuestos estrogénicos

A continuación, se listan los compuestos estrogénicos más comúnmente empleados dentro de los preparados hormonales, es de resaltar que el etinilestradiol es el más comúnmente prescrito en la actualidad y se caracteriza por ser un estrógeno artificial de alta potencia y con una vida media larga⁷.

- Etinilestradiol.
- Valerato de estradiol.
- Enantato de estradiol.
- Cipionato de estradio.
- 17b Estradiol.
- Estradiol hemihidrato.

■ Dispositivos intrauterinos

Los dispositivos intrauterinos se constituyen como alternativas de planificación familiar con una eficacia del 99%. Cuando se habla de este tipo de métodos se

tienen dos posibilidades, los dispositivos o sistemas liberadores de levonorgestrel y los dispositivos no hormonales³.

Para la inserción del dispositivo es necesario tener en cuenta que, si se inserta en los primeros siete días del inicio del sangrado menstrual, no requiere protección anticonceptiva adicional. Por otra parte, si se inserta en el periodo posterior a esto, se requerirán al menos siete días de protección anticonceptiva⁸.

Los primeros son dispositivos que tienen un sistema liberador de levonorgestrel con diferentes cantidades, en el mercado se dispone del Mirena[®] (52 mg – duración 7 años), Jaydess[®] (13,5 mg – duración 3 años) y Kyleena[®] (19,5 mg – duración 5 años), el Mirena es el único que tiene indicación dual, no solamente para anticoncepción, sino que además es empleado para el manejo de hemorragia uterina anormal.

Se aclara que se mencionan los nombres comerciales, ya que son las únicas formas existentes en el mercado actualmente en nuestro país, no se tiene ningún conflicto de interés con el laboratorio⁹.

■ Anticonceptivos inyectables de solo progesterona

La inyección intramuscular de acetato de medroxiprogesterona (AMDP) ha sido un punto controversial en el campo de la anticoncepción, este compuesto ejerce un efecto inhibitorio gonadotrópico que deriva en la anovulación de la paciente⁹. La discusión que se genera alrededor de este tipo de método anticonceptivo, se origina en el efecto gonadotrópico mencionado, más específicamente su acción sobre el pico de la hormona luteinizante que conlleva a un hipoestrogenismo, estado que es bien conocido por favorecer la resorción ósea; no obstante, esta pérdida ósea tiene un pico estimado a los dos años, pero lo más importante es que se considera que es casi totalmente reversible¹⁰.

■ Anticonceptivos orales de solo progestágeno

Se caracterizan, como su nombre lo indica, porque su único componente es un progestágeno. Cuando se inician dentro de un plazo de cinco días después del sangrado menstrual no se requiere protección anticonceptiva adicional¹⁰. Es



importante educar a las pacientes en que tienen un margen de error estrecho, por lo que no se deben omitir tomas y se deben tratar de administrar en el mismo horario, cuando se omite una píldora más de tres horas se debe tomar inmediatamente se pueda y emplear protección adicional.

Tabla 1. Anticonceptivos de solo progestágeno.

Vía	Componente	Importante
Intramuscular	Acetato de medroxiprogesterona 150 mg/3 ml	Especial para maternas en periodo del puerperio, dado a que no interrumpen la lactancia materna.
Subcutánea	Acetato medroxiprogesterona 104 mg/0,65 mL	
Subdérmico	Etonogestrel 68 mg	No garantizan la regularidad y pueden generar sangrado intermenstrual.
	Levonorgestrel 150 mg	
Intrauterino	Levonorgestrel 13,6 mg	Tiene una duración de 5 años Libera 8 mcg/h
	Levonorgestrel 19,5 mg	Tiene una duración de 3 años Libera 12,6 mcg/h.
	Levonorgestrel 52 mg	Tiene una duración de 7 años. Libera.
Oral	Drospirenona 3mg	Útil en pacientes en periodo del puerperio.
	Dienogest 2mg	Específico para el manejo de endometriosis, no tiene aprobación como anticonceptivo.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Anticonceptivos hormonales combinados

Estos anticonceptivos se componen de una combinación de estrógeno con progestágeno. Los más empleados son los anticonceptivos orales, no obstante, también se tiene el anillo vaginal, los inyectables combinados y el parche transdérmico⁸.

Para el parche, anillo vaginal y los anticonceptivos orales combinados, es necesario resaltar que cuando se inician dentro de un plazo de cinco días después del sangrado menstrual no se requiere protección anticonceptiva adicional⁸.

Tabla 2. Anticonceptivos hormonales combinados.

Vía	Componente	
Oral microdosis	Etinilestradiol 35 mcg	Ciproterona 2 mg (17 ^a -hidroxiprogesterona)
		Etinilestradiol 30 mcg
	Etinilestradiol 30 mcg	Ciproterona 2mg (17 ^a -hidroxiprogesterona)
		Dienogest 2mg (19 nortestosterona)
		Drospirenona 3mg (Testosterona)
		Clormadinona 2mg (17 ^a -hidroxiprogesterona)
		Levonorgestrel 150 mg
		Desogestrel 150 mg
Gestodeno 75 mg		
Oral baja dosis	Etinilestradiol 20 mcg	Ciproterona 2 mg (17 ^a -hidroxiprogesterona)
		Dienogest 2 mg (19 nortestosterona)
		Drospirenona 3 mg (Testosterona)
		Clormadinona 2 mg (17 ^a -hidroxiprogesterona)
		Levonorgestrel 100 mg
		Levonorgestrel 90 mg
		Desogestrel 150 mg
		Gestodeno 75 mg
Oral ultra baja dosis	Etinilestradiol 15 mcg	Gestodeno 60 mg



Vía	Componente	
Oral	Estradiol hemihidrato 1,5 mg	Dienogest 2 mg (19 nortestosterona)
Oral	Valerato de Estradiol	Dienogest (19 nortestosterona)
Oral	17b Estradiol 1,5 mg	Nomegestrol 2,5 mg (17 ^a -hidroxiprogesterona)
Oral	17b Estradiol 1,5 mg	Drospirenona 2 mg (Testosterona)
Intramuscular	Valerato de Estradiol 5 mg	Noretisterona 50 mg
	Cipionato de Estradiol 5 mg	Medroxiprogesterona 25 mg
	Enantato de Estradiol 10 mg	Dihidroxiprogesterona 150 mg
Anillo vaginal	Etinilestradiol 3,474 mg	Etonorgestrel 11 mg
	Etinilestradiol 2,7 mg	Etonorgestrel 11,7 mg
Transdérmico	Etinilestradiol 20 mcg	Norelgestromina 15 mcg

Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Anticonceptivos orales combinados

Las píldoras de anticonceptivos orales combinados se componen como su nombre lo indica, por estrógenos y progestágenos, anteriormente en este capítulo se mencionaron los compuestos disponibles y, en la Tabla 2, se pueden evidenciar las combinaciones de estos. Su mecanismo de acción está dado por las acciones hormonales sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario; de igual manera, producen atrofia folicular, atrofia endometrial, espesamiento del moco cervical y alteración en la motilidad tubárica¹¹.

■ Anillo vaginal

Este dispositivo de inserción vaginal por la paciente es un anillo flexible que se compone de etinilestradiol y etonorgestrel; se encarga de la inhibición de la ovulación, engrosamiento del moco cervical y alteración en la motilidad tubárica. Cuando se inserta en un plazo de cinco días del sangrado menstrual no se requiere de protección adicional, pero cuando se inserta posterior a esto, si se

hace necesario emplear un método adicional por siete días⁸. Una característica importante es que este puede retirarse durante las relaciones sexuales por un tiempo que debe ser menor a tres horas, no obstante, el mismo puede dejarse en su posición durante las relaciones sexuales sin inconvenientes¹².

■ Parche transdérmico

Es un parche cuya composición se basa en anticoncepción hormonal combinada, específicamente con etinilestradiol y norelgestromina, que libera constantemente el preparado hormonal, evitando así el desarrollo de picos estrogénicos. Una ventaja de este es que evita el metabolismo hepático de primer paso. La duración de cada parche es de una semana, se debe cambiar el mismo día de cada semana por tres semanas y posterior a esto se espera una semana, similar a los regímenes de píldoras de 21 días con descanso¹³.

■ Implantes subdérmicos

Los implantes subdérmicos hormonales se componen de un sistema con una eficacia del 99% que es liberador de solo progestina. En el medio actual, se puede encontrar Implanon[®] (68 mg de etonorgestrel – 1 barra) y del Jadelle[®] o Sino-Implant[®] (75 mg levonorgestrel – 2 barras)⁹. Cuando se inserta en un plazo de siete días del sangrado menstrual no se requiere de protección adicional, pero cuando se inserta posterior a esto, si se hace necesario emplear un método adicional por siete días⁹. El mecanismo anticonceptivo incluye un engrosamiento del moco cervical, adelgazamiento endometrial e inhibición de la ovulación. Es importante saber que a través de este método no se puede garantizar regularidad del ciclo menstrual y se pueden presentar sangrados irregulares⁹.

■ Anticoncepción en situaciones especiales

Anticoncepción y migraña

Debido al riesgo establecido de enfermedad vascular en las pacientes con migraña y al riesgo de evento cerebrovascular en pacientes con condiciones especiales usuarias de anticonceptivos orales, surge la preocupación de su uso en pacientes



con migraña; por tal motivo, diferentes sociedades han establecido sugerencias al respecto. No obstante, no hay una recomendación única y absoluta sobre el uso de anticonceptivos orales en pacientes con migraña. En aquellas pacientes con migraña sin aura, debido a que esta no está establecida como un factor de riesgo para un evento cerebrovascular, no se tienen restricciones particulares frente al uso de anticonceptivos orales, más aún si es una paciente sin comorbilidades ni factores de riesgo adicionales. Por otro lado, en la migraña con aura se prefieren otras alternativas antes que los anticonceptivos orales, y se contraindica si, adicionalmente, tiene factores de riesgo vasculares o trombofilias congénitas o adquiridas. Dentro de los factores de riesgo adicionales que se consideran se encuentran¹⁴:

- Edad > 35 años.
- Enfermedad cardíaca isquémica.
- Enfermedad cardíaca con potencial embólico.
- Diabetes mellitus.
- Historia familiar de enfermedad arterial.
- Hiperlipidemia.
- Hipertensión.
- Obesidad (IMC > 30 kg/m²).
- Tabaquismo.
- Enfermedad sistémica asociada con evento cerebrovascular (anemia de células falciformes, enfermedades del tejido conectivo).

Anticoncepción hormonal en la adolescencia

El panorama actual de la práctica clínica ginecológica en la paciente adolescente en muchas ocasiones se enfrenta al panorama de iniciar anticoncepción hormonal, sea por el objetivo de la planificación familiar o como terapia farmacológica a diferentes irregularidades menstruales que se pueden presentar en esta etapa vital de la mujer, derivado de la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Es importante resaltar que se debe educar a la población en dejar diferentes tabúes que se tienen respecto a este tema, haciendo énfasis en dos preceptos importantes, el primero es que la anticoncepción no promueve una vida sexual más temprana o desordenada; el segundo, que contrario a lo anterior, la anticoncepción es un importante mecanismo para prevenir embarazos de alto riesgo y no deseados. Por lo anterior, en la consulta ginecológica es fundamental garantizar la conserjería y se deben eliminar las barreras para acceder a la anticoncepción cuando esta se requiere⁹.

Los DIU son opciones seguras y efectivas para la anticoncepción en la adolescente, dada su efectividad y fácil adherencia al método. De igual manera, una ventaja adicional que otorga este método anticonceptivo es que puede llevar a reducción del sangrado menstrual y la presencia de dismenorrea en la paciente adolescente, derivada, como se mencionó anteriormente, en algunas ocasiones por inmadurez del eje⁹.

La inyección intramuscular de medroxiprogesterona en la actualidad aún supone un punto álgido de controversias, debido a los efectos potenciales ya mencionados en este capítulo sobre la DMO. Si bien es un método de fácil adherencia en las pacientes, no se debe olvidar que puede generar sangrado intermenstrual, lo que en muchas ocasiones puede ser molesto para la paciente^{9,15,16}.

Los implantes subdérmicos a través de su liberación de progestágeno logran su eficacia anticonceptiva, no obstante, al igual que la inyección intramuscular, no garantiza regularidad en el ciclo menstrual y pueden generar sangrado intermenstrual, una pequeña ganancia de peso o acné⁹.

Finalmente, los anticonceptivos orales combinados son una alternativa frecuente en la población adolescente, principalmente por que pueden dar regularidad y, adicionalmente, aquellos que tienen beneficios antiandrogénicos son los más empleados por dicha causa⁹.

Anticoncepción y Epilepsia

En la consulta ginecológica es fundamental considerar las patologías crónicas que pueda tener la paciente y, por tanto, potencialmente se requiera de un enfoque particular al momento de definir la anticoncepción, específicamente en la paciente con epilepsia se hace necesario tener en cuenta dos aspectos cruciales: la eficacia anticonvulsiva y la eficacia anticonceptiva¹⁷.

En este tipo de pacientes, se tiene un riesgo adicional cuando se va a enfrentar a un embarazo, en consecuencia, abordar la eficacia anticonceptiva es un aspecto clave para garantizar la prevención de un embarazo no buscado. Los fármacos anticonvulsivantes tienen la capacidad de actuar como inductores hepáticos, acelerando así el metabolismo y como consecuencia pueden afectar la unión de los esteroides sexuales a las proteínas séricas; derivado de lo anterior, se puede alterar la eficacia anticonceptiva¹⁷.



No todos los medicamentos antiepilépticos tienen la capacidad de alterar el metabolismo hepático, dentro de los medicamentos antiepilépticos considerados más potentes como inductores se encuentran la carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. A continuación, se presenta un resumen de los medicamentos inductores y las opciones anticonceptivas para las usuarias de dichos medicamentos¹⁷.

Tabla 3. Efecto inductor de los antiepilépticos y método anticonceptivo recomendado.

Grado de inducción	Fuerte	Débil	No inductor
Fármacos	Fenobarbital Fenitoína Carbamazepina	Topiramato Lamotrigina Clobazam	Ácido valproico Clonazepam Levetiracetam
Alternativas anticonceptivas	DIU* SIU* Progesterona de depósito	DIU* SIU* Implantes subdérmicos de progestina	DIU* SIU* Implantes subdérmicos de progestina Parches transdérmicos Anillos vaginales Anticonceptivos orales

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Nota: *DIU: Dispositivos intrauterinos (T de cobre, T de oro); SIU: sistemas intrauterinos (dispositivos liberadores de levonorgestrel).

Además del potencial efecto que puede generar el medicamento antiepiléptico sobre la eficacia anticonceptiva, también es necesario tener en cuenta el efecto del metabolismo de los anticonceptivos sobre los medicamentos antiepilépticos, quienes, a su vez, a través de alteraciones enzimáticas potencialmente conllevan a una disminución de los medicamentos antiepilépticos de hasta 20-40% en algunas ocasiones. Nuevamente se invita al lector a remitirse a la tabla 1 para analizar las combinaciones de anticonceptivo/antiepiléptico más seguras¹⁸.

Anticoncepción y obesidad

En la paciente con obesidad se debe tener en cuenta que esta es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad tromboembólica, por tanto, es

necesario tener en cuenta este y otros potenciales factores de riesgo que pueda tener la paciente para decidir el método anticonceptivo hormonal a emplear¹⁹.

Otro punto para tener en cuenta en la paciente con obesidad es que algunos de los métodos se pueden ver afectados en cuanto a eficacia anticonceptiva, debido a la condición de la paciente²⁰.

Anticoncepción y endometriosis

Debido a que la endometriosis es una enfermedad crónica y hormonal, su principal manejo es con medicamentos hormonales, todos ellos con efecto anticonceptivo²¹. Los ACOS, los sistemas intrauterinos con Levonorgestrel y las progestinas han demostrado mejorar los síntomas de la endometriosis, en especial cuando inducen amenorrea. Sin embargo, se ha identificado que, aunque mejoren los síntomas, no todos estos medicamentos evitan la progresión de la enfermedad. Por lo anterior, antes de elegir un método anticonceptivo para este grupo de pacientes se debe tener en cuenta que sea uno que cumpla los dos papeles^{22,23}.

En algunos estudios se demostró que pacientes tratados con ACOS por dismenorrea, desarrollaron lesiones de endometriosis profunda durante su uso²⁴. Además, pacientes sometidas a cistectomía de ovario por endometriomas y tratadas posteriormente con dispositivo Levonorgestrel tuvieron recurrencia en el seguimiento²¹.

El Dienogest es el medicamento más estudiado y ha demostrado evitar la progresión de la endometriosis²². Aunque hay evidencia de que este tiene la capacidad de inhibir la ovulación y, por tanto, la plausibilidad fisiológica de actuar como anticonceptivo aún no ha sido probado para este fin, por lo que deberían usarse en conjunto con un método de barrera²⁵. Se espera que en un futuro cercano se pueda contar con la aprobación del Dienogest como anticonceptivo o con estudios de nuevas progestinas que eviten la progresión de la Endometriosis.

■ Conclusión

El abordaje del tema de anticoncepción hormonal y no hormonal no puede ser resumido en un algoritmo o en un capítulo, la consejería y decisión de la anticoncepción es un tema dinámico que depende de las características



específicas de cada paciente. Es necesario hacer un interrogatorio detallado, identificar necesidades y preferencias que permitan la selección de un método ideal para la paciente.

■ Referencias bibliográficas

1. World Health Organization, Reproductive Health and Research. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use [Internet]. 3rd edition. Geneva: WHO; 2005 [citado 16/09/2023]. Disponible en: www.who.int/reproductive-health
2. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos. OMS, Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas. 3a edition. 2018.
3. Ministerio Nacional de Salud. Métodos Anticonceptivos. Guía práctica para profesionales de la salud. Buenos Aires. 2014.
4. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Swcheppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003;46 Suppl 1:S7-S16.
5. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD006586.
6. Nelson AL. An update on new orally administered contraceptives for women. *Expert Opin. Pharmacother*. 2015;16(18):1-14.
7. Vasquez D, Ospino AM. Anticonceptivos orales combinados. *Ginecol Obstet Mex*. 2020;88(Supl 1):S13-S31.
8. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos. 3ª ed. 2018.
9. Todd N, Black A. Contraception for Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(1):28-40.
10. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012; 23(11): 576-581.
11. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Geringer C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability cycle control and tolerance of two monophonic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Our J Contract Reproduce Health Care Off J Our Soc Contract*. 2000;5(2):124-34
12. Kerns J, Darney PD. Contraception: Hormonal contraceptive vaginal rings. In: Schreiber CA, editor. *UpToDate*. 2023.
13. Burkman RT. Contraception: Transdermal contraceptive patches. In: Schreiber CA, editor. *UpToDate*. 2023.

14. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012;13:1777-189.
15. Davis AR, Westhoff C, O'Connell K, Gallagher N. Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2005;106:97.
16. Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No 699: Adolescent Pregnancy, Contraception, and Sexual Activity. *Obstet Gynecol*. 2017;129(5):e142-e149.
17. Voinescu PE, Pennell PB. Delivery of a Personalized Treatment Approach to Women with Epilepsy. *Semin Neurol*. 2017;37(6):611-623.
18. Harden C, Lu C. Epilepsy in Pregnancy. *Neurol Clin*. 2019;37(1):53-62.
19. Cipriani S, Todisco T, Scavello I, Di Stasi V, Maseroli E, Vignozzi L. Obesity and hormonal contraception: an overview and a clinician's practical guide. *Eat Weight Disord*. 2020;25(5):1129-1140.
20. Simmons KB, Edelman AB. Hormonal contraception and obesity. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1282-1288.
21. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zackhari A, Black AY, et al. Pre and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11:CD003678.
22. Abrao MS, Andres MP, da Cunha M, Borrelli GM, Neto JS. Clinical and Sonographic Progression of Bowel Endometriosis: 3-Year Follow-up. *Reprod Sci*. 2021; 28(3):675-682.
23. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. Feb 2022;2022(2):hoac009.
24. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2011;26(8):2028-35
25. Klipping C, Duijkers I, Remmers A, Faustmann T, Zurth C, Klein S, et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(11):1704-13.



Osteoporosis en la posmenopausia

Natalia Aristizábal Henao

Médica internista, Subespecialista en endocrinología de la Universidad Pontificia Bolivariana. Clínica Las Américas.

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo

Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Unidad Maternoinfantil Clínica Universitaria Bolivariana. Unidad de Ginecología del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Introducción

La posmenopausia viene acompañada de una gran cantidad de signos y síntomas clínicamente llamativos para la paciente y el médico tratante, no obstante, la osteoporosis a pesar de ser un problema frecuente en esta etapa de la vida de la mujer, es comúnmente subestimada, a pesar de la importante carga de morbilidad que trae consigo. Es necesario resaltar cómo en la posmenopausia las mujeres tienen un mayor riesgo de fracturas, que incluso supera el riesgo de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de mama^{1,2}.

La osteoporosis es una condición silente que comúnmente no cobra relevancia en el ámbito clínico hasta el momento en el que ocurren las fracturas por fragilidad; es necesario entonces resaltar la importancia de abordar adecuadamente esta patología desde la estimación del riesgo de fractura en la atención primaria, para establecer una ruta de manejo multidisciplinario que garantice un impacto positivo a corto y largo plazo.

Epidemiología

Es variable según la definición, lugar geográfico y población específica estudiada; la prevalencia de esta condición es mayor en la población femenina, donde se estima

que hay 9,2 millones de mujeres afectadas en Estados Unidos¹⁻⁴. Específicamente en la población posmenopáusica es más frecuente la presencia de fracturas derivadas de la osteoporosis, que las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de mama^{1,5}; se estima que el riesgo de fracturas por fragilidad asciende al 50 %, de las cuales 15-20 % son de cadera, implicando dependencia, morbilidad y alteración en la calidad de vida². En Colombia se ha descrito una incidencia de fractura de cadera de 127 por cada 100000 mujeres.

■ Definición

La osteoporosis ha sido clásicamente definida como una enfermedad esquelética de carácter sistémico, en la cual hay pérdida de la masa ósea y un importante deterioro de la microarquitectura con el consecuente aumento de la fragilidad ósea y, por tanto, mayor riesgo de fracturas^{1,2,6-9}. Algunas definiciones para tener en cuenta son:

- **Fractura por fragilidad ósea:** es aquella fractura resultante de una caída desde la propia altura durante la realización de una actividad cotidiana o por un trauma mínimo, las cuales clásicamente se presentan en columna vertebral, cadera y antebrazo.
- **Fractura prevalente:** es aquella diagnosticada en la evaluación clínica o imagenológica de la cual la paciente no tenía conocimiento.
- **Fractura por acñamiento:** se caracteriza por pérdida de más del 20 % de la altura del cuerpo vertebral respecto a la pared posterior.
- **Fractura por aplastamiento:** se caracteriza por pérdida de más del 20 % de la altura del cuerpo vertebral respecto a la vértebra adyacente⁶.

■ Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de osteoporosis se recomienda la realización de una densitometría ósea (DMO) por absorciometría con rayos X de energía dual (DXA por sus siglas en inglés), la cual está indicada en las mujeres de 65 años o más, o antes si cumplen con factores de riesgo y permite hacer diagnóstico de osteoporosis (Tabla 1.)^{1,10,11}. Sin embargo, no debe olvidarse que el diagnóstico clínico de la osteoporosis puede hacerse en caso de fractura de fragilidad de columna o cadera, independientemente de los hallazgos de la densitometría,



la cual se indicaría solo para seguimiento; como método de elección para el diagnóstico densitométrico se sugiere medición de columna y cadera, el radio solamente se emplea si las otras mediciones no son interpretables^{6,12}.

Tabla 1. Indicaciones de la densitometría ósea en la mujer posmenopáusica y criterios diagnósticos de osteoporosis y baja masa ósea por densitometría.

Indicaciones de DMO^{1,10,11,13}

- Mujeres \geq 65 años.
- Mujeres $<$ 65 años con al menos un factor de riesgo:
 - Bajo índice de masa corporal.
 - Fractura previa por fragilidad ósea.
 - Uso de medicamentos de alto riesgo (esteroides, inhibidores de aromatasas, etc).
 - Enfermedad o condición asociada a pérdida de masa ósea (menopausia precoz, infección por VIH).
 - Pacientes en tratamiento para osteoporosis como método de seguimiento (se realizará cada 1 a 2 años)

Diagnóstico¹⁴

- **Osteoporosis:**
 - T score $<$ -2,5 en la columna lumbar, cuello femoral, cadera o radio.
 - Fractura por fragilidad en columna o cadera.
- **Baja masa ósea:**
 - T score entre -1,0 y -2,5 en la columna lumbar, cuello femoral, cadera o radio.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Existe además una herramienta adicional que puede ser utilizada en la densitometría para la estimación del riesgo de fractura, si bien de forma aislada no es diagnóstica ni puede usarse como única indicación de tratamiento y a la fecha tampoco tiene evidencia en el seguimiento, se trata del **Trabecular Bone Score (TBS)**, que permite evaluar la microarquitectura del hueso. Su mayor utilidad está establecida para pacientes en quienes el riesgo de fractura no está adecuadamente relacionado con la densidad mineral ósea, por ejemplo, aquellos con esteroides de uso crónico y diabetes mellitus tipo 2⁶.

Una vez evidenciado el diagnóstico de osteoporosis o baja masa ósea por densitometría, es necesario realizar unos estudios básicos como parte de abordaje inicial (Tabla 2) para descartar causas asociadas a la pérdida de masa ósea que pudieran corregirse⁶.

■ **Tabla 2.** Estudios básicos en el abordaje inicial de la paciente posmenopáusica con osteoporosis o baja masa ósea en la densitometría.

Laboratorio	Comentario
Calcio sérico	Corregir con valor de albúmina sérica
Fósforo	No de rutina
Hemograma	Descartar causas secundarias (mieloma múltiple entre otros)
Calcio en orina 24 h	Descartar hipercalciuria familiar o asociada a medicamentos
Vitamina D 25 OH	Meta > 30 ng/mL
Creatinina	El tratamiento excepto denosumab son de excreción renal
Transaminasas	El tratamiento es de metabolismo hepático y algunas hepatopatías cursan con osteoporosis
Fosfatasa alcalina	
PTH intacta	Se considera en anormalidad en el calcio sérico o calciuria

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia¹².

Adicionalmente, se requieren otras ayudas diagnósticas en casos especiales:

- **Morfometría vertebral:** permite identificar fracturas vertebrales y se encuentra indicada en mujeres con un T score < -1,0 y una o más de las siguientes⁶:
 - Edad \geq 70 años.
 - Caída > 4 cm en la talla.
 - Antecedente de fractura vertebral.
 - Uso de glucocorticoides > 3 meses (\geq 5 mg/día de prednisolona o equivalente)
- **Radiografía anteroposterior y lateral de columna dorsolumbar⁶:**
 - Toda paciente con osteoporosis.
 - T score < -1,0 y una o más de las siguientes:
 - › Edad \geq 70 años.
 - › Caída > 4 cm en la talla.
 - › Antecedente de fractura vertebral.
 - › Uso de glucocorticoides > 3 meses (\geq 5 mg/día de prednisolona o equivalente).
 - › Hipercifosis.
 - › Dolor dorsal o lumbar de más de 15 días sin causa aparente.
 - › Antecedente de fractura de cadera por fragilidad.



- **Resonancia magnética nuclear simple de columna dorsolumbar⁶:**
 - Fracturas vertebrales sintomáticas con compromiso neurológico.
 - Aumento de la cifosis.
 - Dolor vertebral persistente e incapacitante después de 6 semanas de una fractura vertebral.
- **Marcadores de recambio óseo**
 - Son biomarcadores en orina y sangre empleados para evaluar dinámicamente el remodelamiento óseo¹⁵.
 - No se recomienda de forma generalizada el uso de marcadores de recambio óseo en el grupo de pacientes en la posmenopausia, debido a su pobre estandarización en el medio.
 - Existen algunas recomendaciones para su uso en el seguimiento, principalmente para la vigilancia de la adherencia o el establecimiento de una falla terapéutica⁶.

■ Estimación del riesgo de fractura

Debido a que la presencia de fracturas se relaciona con mortalidad y discapacidad, es esta la que debe considerarse como el desenlace clínicamente relevante a evitar y, por tanto, se hace necesario identificar a las pacientes que están en mayor riesgo de presentarlas. Algunos puntos clave para tener en cuenta son^{2,6}:

- La baja masa ósea en cadera es un fuerte predictor de fractura.
- El riesgo de fractura incrementa 2 a 3 veces por cada reducción de 1 DE (Desviación Estándar) en la masa ósea.
- Dentro de los principales factores de riesgo para osteoporosis están: fractura previa de bajo impacto, menopausia precoz, antecedente familiar de primera línea de fractura de cadera, índice de masa corporal bajo, entre otros.
- Siempre deben descartarse causas de osteoporosis secundaria, la cual aumenta el riesgo de fractura.

La evaluación de los factores de riesgo y la estimación de la masa ósea nos permite definir qué mujeres se benefician de intervenciones para disminuir el riesgo de fracturas; para esto se cuenta con el FRAX (por su sigla en inglés Fracture Risk Assessment Tool), que incluye los factores de riesgo (ver tabla 3) y la medición de masa ósea a nivel del cuello femoral con el fin de predecir el riesgo a 10 años

de una fractura osteoporótica mayor. Deberá calcularse en toda paciente con baja masa ósea; en Colombia se encuentra estandarizado (ver QR en figura 1).

Tabla 3. Factores de riesgo del modelo FRAX para predicción de fractura.

Factores de Riesgo incluidos en el FRAX de predicción de fractura
<ul style="list-style-type: none"> • Edad. • Sexo. • Índice de masa corporal. • Historia familiar de fractura de cadera. • Historia personal de fracturas. • Uso crónico de glucocorticoides. • Artritis reumatoide. • Alcoholismo. • Tabaquismo. • Osteoporosis secundaria. • Densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral (no es obligatorio).

Fuente: Tomada de la referencia⁶.

En las pacientes con diagnóstico de osteoporosis tendrá que establecerse, además, si tienen alto o muy alto riesgo de fractura, con el fin de elegir la primera línea de manejo farmacológico¹⁶.

Tabla 4. Clasificación del riesgo de fractura.

Alto riesgo	Muy alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 65 años. • Fractura previa mayor a 12 meses. • T score < -2,5 o entre 1,0 y 2,5 con FRAX > 20% de fractura osteoporótica mayor o > 3% de cadera. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fractura en los últimos 12 meses. • Fracturas múltiples. • Fractura durante el tratamiento con medicamentos que afectan el hueso. • T score muy bajo < -3,0. • FRAX > 30% para fractura osteoporótica mayor o > 4,5% para cadera

Fuente: Tomada de la referencia¹⁶.



■ Tratamiento

Manejo no farmacológico

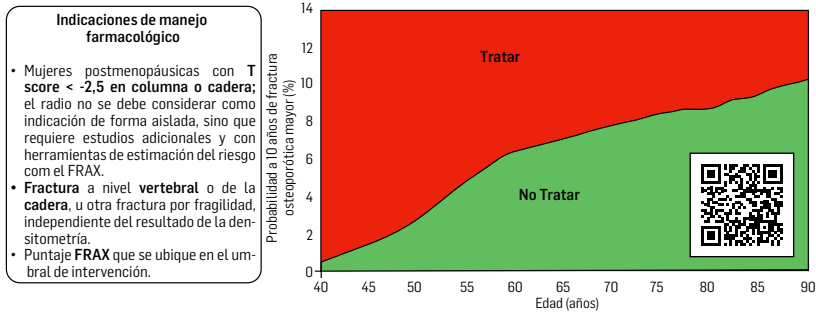
Dentro de este abordaje es necesario resaltar algunos puntos clave:

- Ingesta adecuada de calcio y vitamina D para mantener niveles óptimos que favorezcan la salud ósea¹.
Todos los pacientes deberán tener una adecuada ingesta de calcio (1200 mg/día) y estará indicado el uso de vitamina D así^{1,2,6,17,18}:
 - Suplementación 1000 UI cada día.
 - Insuficiencia 1000 a 2000 UI cada día.
 - Deficiencia 2000 a 6000 UI cada día.
- Ejercicio adecuado, se recomienda idealmente una combinación de ejercicio cardiovascular (caminatas) junto con ejercicios de resistencia idealmente por un mínimo de tres veces por semana. Otras prácticas deportivas como el yoga y pilates favorecen la flexibilidad y el equilibrio¹³. La valoración por un deportólogo es ideal para hacer un enfoque dirigido en las necesidades de la paciente.
- Eliminación del tabaquismo y abuso de licor, así como medicamentos psicotrópos que puedan aumentar el riesgo de caída, esto último en el caso que sea posible y bajo criterio médico^{1,2,6,19}.

Manejo farmacológico

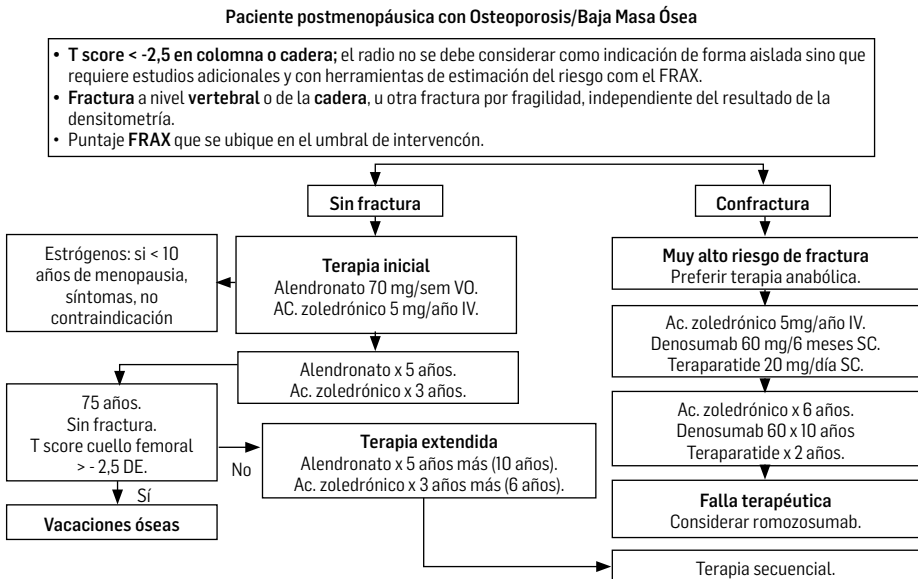
Las indicaciones para el manejo farmacológico de la osteoporosis se presentan en la Figura 1; cuando no se cumple con las indicaciones por densitometría, pero se encuentra baja masa ósea, se realiza el cálculo del puntaje FRAX Colombia, el cual se llevará a la gráfica ajustada para la población y, de acuerdo con el área en la que se ubique la paciente, se definirá si se interviene con medicamentos o no; en cualquier caso no olvidar el adecuado aporte de calcio y vitamina D.

● **Figura 1.** Indicaciones de manejo farmacológico y umbral de intervención con FRAX para la población colombiana. Modificado del II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Postmenopáusica. Escanee el código QR para acceder a la calculadora del modelo FRAX para Colombia.



El objetivo fundamental del manejo farmacológico es reducir el riesgo de fractura por fragilidad; los objetivos secundarios serán la mejoría en la densitometría ósea y en los marcadores séricos, en caso de contar con su medición. Cabe resaltar que el éxito del tratamiento depende de la adherencia al mismo¹.

● **Figura 2.** Algoritmo de tratamiento.



Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia³.



Terapia de reemplazo hormonal

• Estrógenos

- Indicados en mujeres dentro de la ventana de oportunidad (10 años siguientes al inicio de la menopausia) con síntomas vasomotores y baja masa ósea, siempre y cuando no exista contraindicación^{1,2,6}.
- Se emplean solos (en ausencia de útero) o junto con progesterona para evitar la hiperplasia endometrial.
- El efecto desaparece con la suspensión de la terapia.

• Raloxifeno

- Es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos^{1,2,6}.
- Inhibe la resorción ósea y logra un incremento de la DMO a nivel de la columna, reduciendo así el riesgo en un 30% de fracturas.
- No tiene efecto sobre la cadera o ante fracturas no vertebrales.

Antiresortivos

Se busca generar un bloqueo de la resorción ósea producida por los osteoclastos².

• Bisfosfonatos

- Alendronato, risedronato, Ibandronato y ácido zoledrónico^{1,2,6}.
- Reducen el riesgo de fractura en columna, cadera y no vertebral, excepto el ibandronato con efecto exclusivo sobre la columna vertebral, por lo cual se considera de segunda línea.
- Vía IV (ácido zoledrónico 5 mg cada año): ideal en pacientes con baja adherencia, intolerancia a la vía oral y polifarmacia. Solamente en tasa de filtración glomerular (TFG) >35 ml/min.
- Vía oral (alendronato 70 mg cada semana): debe ser consumido en ayunas, con abundante agua y al menos 30 minutos lejos de ingerir alimentos u otros fármacos.

• Denosumab

- Uso semestral subcutáneo (60 mg).
- Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el RANK-ligando que bloquea la diferenciación del osteoclasto^{2,6}.
- Considerar su uso principalmente en:
 - › Enfermedad renal crónica TFG < 30 ml/min.
 - › > 75 años con T score < -2,5 en cadera.
 - › Contraindicación de otros medicamentos.

- › Osteoporosis con alto riesgo de fractura por edad avanzada, antecedente de fractura no vertebral por fragilidad o múltiples factores de riesgo.
- Reduce el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera²⁰.
- Su mecanismo reversible ha sido relacionado con riesgo de fracturas por rebote después de la suspensión, por lo que no se consideran vacaciones óseas.
- Se limita a 10 años de terapia.
- Contraindicado en hipocalcemia.

Anabólicos

• Teriparatide

- Uso diario subcutáneo (20 mcg).
- Se encarga de estimular al osteoblasto para la neoformación ósea, reduciendo así tanto el riesgo de fractura vertebral como no vertebral; para la cadera no tiene evidencia tan fuerte².
- Indicado en⁶:
 - › Fracturas vertebrales por fragilidad (una severa o dos o más de cualquier grado).
 - › T score de columna lumbar < -3,5.
 - › Falla con antirresortivos.
- Contraindicado en función renal reducida con TFG < 30 ml/min, hiperparatiroidismo no controlado, osteomalacia, mieloma múltiple o cualquier neoplasia con lesiones líticas.
- Se limita a un ciclo de dos años, por lo que no se consideran las vacaciones óseas; aunque recientemente se ha considerado extender la terapia en pacientes seleccionados de muy alto riesgo.

• Romosozumab²¹

- Se emplean 210 mg/mes SC con un límite de 12 dosis.
- Anticuerpo monoclonal anti esclerostina.
- No es primera línea. Puede considerarse en pacientes con múltiples fracturas por fragilidad, pacientes de alto riesgo que no toleran otras terapias o ante falla terapéutica con otros agentes.
- Reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Vacaciones óseas

Aplican solo en el contexto de manejo farmacológico con alendronato o ácido zoledrónico, debido a que ambos tienen el potencial de acumularse a nivel óseo



después de cinco y tres años respectivamente de tratamiento (Ver figura 2), si la paciente cumple con todas las siguientes condiciones^{22,23}:

- Menor de 75 años.
- No antecedente de fractura por fragilidad pasada ni durante el tratamiento.
- T score en cuello femoral $> -2,5$ DE.

Una vez ocurra que alguna de estas condiciones no se cumpla, se reinicia el tratamiento con la terapia extendida, hasta 10 años para alendronato o hasta 6 años con ácido zoledrónico, después de lo cual se hará terapia secuencial; la mayoría de las veces este reinicio del tratamiento es en un periodo no mayor a los 5 años^{2,6}.

Terapia secuencial

Está indicada para las pacientes que no son tributarias de vacaciones óseas una vez se ha cumplido el tiempo máximo de uso del medicamento empleado (ver figura 2); las consideraciones para tener en cuenta son⁶:

- Después del ácido zoledrónico puede emplearse teriparatide o denosumab.
- Después del teriparatide la recomendación está en emplear un antirresortivo.
- Después del denosumab se recomienda otro antiresortivo potente, no se debe reemplazar por teriparatide.

Falla Terapéutica

Antes de establecer este diagnóstico es necesario verificar una adecuada adherencia al tratamiento y descartar causas secundarias, incluyendo la deficiencia de la vitamina D; una vez verificadas estas condiciones se considera en pacientes que tienen⁶:

- > 2 fracturas nuevas por fragilidad durante los primeros 12 meses de tratamiento.
- > 1 fractura por fragilidad desde el mes 13 de tratamiento.
- 1 fractura por fragilidad asociada a marcadores de resorción ósea elevados o disminución significativa ($> 3\%$) en un intervalo no menor a un año en la densidad mineral ósea medida por densitometría en la cadera.

Si se cumple con estos criterios, si falla un bifosfonato la indicación es reemplazarlo por denosumab en caso de fractura no vertebral y por teriparatide la fractura es vertebral. En el caso de que se presente la falla terapéutica con el denosumab, deberá evaluarse cada caso para definir si se beneficia de bisfosfonatos o tiene indicación de terapia anabólica con teriparatide; finalmente, si la falla fue de un anabólico, el reemplazo se dará con ácido zoledrónico o denosumab. Actualmente, contamos además con el romosozumab en casos de falla terapéutica a cualquiera de los agentes descritos y ya está disponible en nuestro medio⁶.

Eventos adversos asociados a tratamientos para osteoporosis

Es necesario aclarar que los beneficios superan los riesgos del tratamiento y que las complicaciones derivadas de la osteoporosis son mucho más deletéreas que las asociadas al tratamiento; los principales eventos adversos descritos son⁶:

- **Osteonecrosis de mandíbula^{1,2,6}:**
 - Ocurre en pacientes que han recibido tratamiento con bisfosfonatos o denosumab.
 - Es la presencia de hueso expuesto en la región maxilofacial que no se resuelve en el transcurso de 8 semanas.
 - Se presenta con una incidencia de 1-2% por año, siendo más rara en pacientes con bajas dosis y poco tiempo de exposición a antiresortivos.
 - Para atribuirlo al tratamiento de la osteoporosis no debe estar presente el antecedente de radioterapia en esta región.
 - Las pacientes más susceptibles son aquellas con cáncer o que han empleado ácido zoledrónico o denosumab a altas dosis, en asociación con glucocorticoides o inmunosupresores.
- **Fractura atípica de fémur^{1,2}:**
 - Se presentan en la región sub-trocantérica con un trazo transversal en presencia de trauma mínimo o ausencia de este.
 - Está precedido por dolor en la ingle o en el muslo.
 - Son poco frecuentes, ocurren de 1 a 5 por 100000 personas/año.
 - Se asocian a más de 5 años de uso de bifosfonato o denosumab.
- **Flu-like^{1,2}:**
 - Puede presentarse hasta en 1/3 de las pacientes después de la primera infusión de ácido zoledrónico.
 - Mejora con la administración de acetaminofén.
 - Es rara su presentación con las aplicaciones subsecuentes.



- **Nefrotoxicidad⁶:**
 - Principalmente se presenta con los medicamentos de aplicación intravenosa (ácido zoledrónico).
 - Se recomienda una adecuada hidratación, suspensión de coadministración de nefrotóxicos y un tiempo lento de infusión para disminuir su incidencia.
- **Otros asociados a bisfosfonatos⁶:** hipocalcemia leve, dolor muscular, inflamación ocular (uveítis), síntomas gastrointestinales.
- **Otros asociados a teriparatide⁶:** no se debe emplear en pacientes con antecedente de cáncer o radioterapia que comprometa el hueso por el riesgo de sarcoma. Dentro de los efectos adversos descritos se incluyen náuseas, calambres, hipotensión ortostática e hipercalcemia leve y transitoria.

■ Conclusión

La osteoporosis posmenopáusica es una patología que puede llegar a tener un impacto negativo importante en la vida de las mujeres, acarreando una alta carga de morbimortalidad y reduciendo de forma importante la calidad de vida. Es necesario resaltar la importancia de conocer esta enfermedad y entrenarse en hacer un enfoque diagnóstico, terapéutico y de seguimiento adecuado, siempre de forma multidisciplinaria. El entendimiento del manejo tanto farmacológico como no farmacológico de esta condición es fundamental para lograr un impacto positivo a corto y largo plazo, a través de la identificación del riesgo de fractura, el reconocimiento de las indicaciones del tratamiento farmacológico y el agente a elegir por tiempos correctos con el conocimiento de los potenciales eventos adversos, de los criterios de vacaciones óseas, terapia secuencial y falla terapéutica garantizarán el éxito.

■ Referencias bibliográficas

1. Watts NB. Postmenopausal Osteoporosis: A clinical Review. *Journal of women's Health*. 2018;27(9):1093-1096.
2. Black DM, Clifford J. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374:254-62.
3. Wright NC, Saag KG, Dawson-Hughes B, Khosla S, Siris ES. Impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the USA. *Osteoporos Int*. 2016;28:1225-1232.

4. Amin S, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S, Melton LJ. Trends in fracture incidence: a population-based study over 20 years. *J Bone Miner Res.* 2014;29:581-9.
5. Singer A, Exuzides A, Spangler L, O'Malley C, Colby C, Johnston K, et al. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:53-62.
6. Medina A, Rosero O, Rueda PN, Sánchez F, Chalem M, González MA, et al. II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Postmenopáusica. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(3):184-210.
7. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1991;90:107.
8. Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures – current concepts and future developments. *J Intern Med.* 2019; <https://doi.org/10.1111/joim.12873>.
9. Lorentzon M., Cummings SR., Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med.* 2015;277:650-61.
10. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2011;154:356-364
11. Cosman F, Jan de Buer SM, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2015;25:2359-2381.
12. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis 2016. *Endocr Pract.* 2016;22 Suppl 4:1-42.
13. ACOG Committee on Clinical Practice Guidelines–Gynecology. Osteoporosis Prevention, Screening, and Diagnosis. Clinical Practice Guideline. *ACOG.* 2021;138(3):494-506.
14. Celi M, Rao C, Sciandoni A, Tempesta V, Gasbarra E, Pistillo P, et al. Bone mineral density evaluation in osteoporosis: Why yes and why not?. *Aging Clin Exp Res.* 2013;25 Suppl1:S47-9.
15. Jain S. Role of Bone Turnover Markers in Osteoporosis Therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2021;50:223–237.
16. Compston JE, Drake MT. Defining Very High Fracture Risk: Is FRAX Fit for Purpose?. *J Bone Miner Res.* 2020;35(8):1399-403.
17. Bauer DC. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med.* 2013;369:537-543.
18. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamin D and Calcium for the prevention of fracture. A systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open.* 2019;2(12):e1917789.



19. Hinton PS, Nigh P, Thyfault J. Effectiveness of resistance training or jumping-exercise to increase bone mineral density in med with low bone mass: a 12-month randomized, clinical trial. *Bone*. 2015;79:203-12.
20. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.
21. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgaa048.
22. Adler RA, El Hajj-Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: A report of a task forcé of the American society for bine and mineral research. *J Bone Miner Res*. 2016;311:16-35.
23. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extensión to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J BOne Miner Res*. 2012;27:243-54.



Endometriosis

Mónica Restrepo Moreno

Ginecóloga Universidad Pontificia Bolivariana.
Especialista en cirugía endoscópica ginecológica FUCS.

Introducción

La Endometriosis es una enfermedad crónica e inflamatoria que se caracteriza por la presencia de tejido similar al endometrio fuera de la cavidad uterina. Es una enfermedad benigna que afecta un 10% de las mujeres. Su importancia radica en su asociación con dolor pélvico, infertilidad y otros síndromes dolorosos, los cuales a su vez llevan a alteración de la calidad de vida de la mujer, depresión, fatiga, así como altos costos para el sistema de salud, ausencia laboral, entre otros^{1,2,3}.

Esta patología se puede manifestar en varias etapas de la vida de la mujer con una gran variedad de presentaciones. Aproximadamente un 50% de pacientes presentan síntomas desde la adolescencia. A pesar de su sintomatología e impacto sobre la vida de la mujer, existe un retraso importante en su identificación, con un promedio de siete años desde su presentación hasta el diagnóstico³.

En este capítulo se pretende hacer una aproximación sencilla de los aspectos claves de esta patología, con el objetivo de que médicos generales, ginecólogos y otros especialistas puedan tener el conocimiento apropiado para tener la sospecha clínica, realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno de este grupo de pacientes.

Fisiopatología

La endometriosis es una enfermedad poligénica y de origen multifactorial, por lo que existen varias teorías acerca de su patogénesis. Al parecer, varios factores actúan en conjunto para terminar en la implantación de tejido similar al endometrio por fuera de la cavidad uterina. Entre estos se pueden destacar^{3,4,5}:



- **Genética:** cambios en genes que controlan las funciones celulares y favorecen la implantación de células endometriales ectópicas, su crecimiento y evasión de mecanismos apoptóticos.
- **Menstruación retrógrada:** transporte retrógrado del contenido menstrual por las trompas de falopio hacia la pelvis.
- **Endometrial:** células de la capa funcional del endometrio con mayor capacidad de angiogénesis y evasión de mecanismos de apoptosis.
- **Metaplasia:** transformación del tejido peritoneal totipotencial en tejido endometrial, a través de estímulos hormonales e inmunológicos.
- **Hormonal:** mayor cantidad de receptores estrogénicos y resistencia a la progesterona del tejido ectópico, lo cual estimula su implantación y crecimiento ante el estímulo hormonal.
- **Inmunológica:** cambios en citoquinas y quimioquinas que favorecen la persistencia, implantación y crecimiento de las células endometriales.

■ Nomenclatura

La endometriosis se puede dividir en tres grandes grupos según su localización (tabla 1). Cada una de estas presentaciones tiene manifestaciones clínicas, aproximaciones diagnósticas y tratamiento diferente, sin embargo, en la mayoría de los casos se sobreponen en la misma paciente³.

■ **Tabla 1.** Nomenclatura de la endometriosis.

Peritoneal - Superficial	Tejido similar al endometrio que compromete la superficie peritoneal con diferentes apariencias.
Ovárica	Quistes ováricos que contienen tejido similar al endometrio y líquido "chocolate". Conocidos como endometriomas.
Endometriosis infiltrativa profunda (EIP)	Lesiones con tejido similar al endometrio que infiltran la superficie peritoneal e invaden estructuras adyacentes. Generalmente lesiones nodulares asociadas a fibrosis. Localización más frecuente: ligamentos uterosacros y recto.
Otros	Extra abdominal: por fuera de la cavidad abdominal. Ej: torácica, cerebral. Iatrogénica: diseminación e implantación del tejido endometrial después de cirugía. Ej: endometriosis de la cicatriz de la cesárea.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Clasificación

Existen múltiples sistemas publicados de clasificación, pero ninguno logra condensar toda la información necesaria para un abordaje completo de esta patología. Los más estandarizados, estudiados y utilizados son la Clasificación revisada de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva⁶, el Índice de fertilidad en endometriosis (EFI)⁷ y la Clasificación ENZIAN para EIP⁸, los cuales pueden ser consultados en la bibliografía.

● **Figura 1.** Clasificación ENZIAN.

Peritoneo	Ovario	Trompa	A	B	C	
P1 <3cm 	O1 <3cm 	T1 A pared pélvica 	A1 <1cm 	B1 <1cm 	C1 <1cm 	FA Adenomiosis
P2 3-7cm 	O2 3-7cm 	T2 A pared pélvica y útero 	A2 1-3cm 	B2 1-3cm 	C2 1-3cm 	FB Vejiga
P3 >7cm 	O3 >7cm 	T3 A pared pélvica, útero, intestino, úterosacros 	A3 >3cm 	B3 >3cm 	C3 >3cm 	FI Intestino
Aquí se tendrá en cuenta la suma de todos los diámetros	Aquí se tendrá en cuenta la suma de todos los diámetros, reportar ambos ovarios	Reportar adhesiones, movilidad, permeabilidad en ambas trompas	Espacio rectovaginal, vagina, área retrocervical Mayor diámetro	Lig. Uterosacros, cardinales y pared pélvica Mayor diámetro	Recto Mayor diámetro	FU Uréter
P _____	O ____ / ____	T ____ / ____	A _____	B ____ / ____	C _____	F _____

* En ausencia de trompa u ovario se reporta con la letra "m", y en los casos en que estos no sean visibles o no se conozca si están, con la letra "x". Para las trompas se debe poner al lado de cada una + o - de acuerdo con la prueba de permeabilidad.

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia⁸.

Escaneando el código QR podrá acceder al artículo original de la clasificación.





■ Diagnóstico

Presentación clínica

Los síntomas más comunes asociados a la endometriosis son la dismenorrea, dispareunia y la infertilidad. Con el tiempo el dolor puede volverse crónico con exacerbación durante el sangrado menstrual³.

Según la localización de la endometriosis pueden presentarse otros síntomas, los cuales pueden ayudar a guiar el diagnóstico, como disquecia, disuria, sangrado rectal doloroso, hematuria, dolor en los hombros, tos, hemoptisis o dolor torácico de presentación catamenial⁹.

Estos síntomas pueden presentarse desde la adolescencia hasta la perimenopausia e, incluso, algunas mujeres tienen síntomas que persisten en la menopausia. Debe eliminarse la falsa creencia de que las mujeres en los extremos de la edad reproductiva no presentan síntomas asociados a la endometriosis y que después del embarazo o la cirugía los síntomas de la endometriosis desaparecen³.

Comorbilidades asociadas a la endometriosis

La endometriosis es una condición multisistémica y en una gran cantidad de pacientes se presenta como parte de un síndrome de dolor pélvico crónico y asociado a otros síndromes dolorosos crónicos^{3,5}. Esto debe tenerse en cuenta durante el interrogatorio para guiar el diagnóstico y realizar abordaje integral¹⁰. Es así como las mujeres con dolor pélvico secundario a endometriosis también presentan síntomas de colon irritable, vejiga dolorosa, mialgia de piso pélvico o congestión pélvica. Además, tienen una mayor posibilidad de presentar condiciones crónicas dolorosas como fibromialgia, migraña, dolor cervical o lumbar, así como síntomas de depresión, ansiedad, fatiga e insomnio^{5,10}.

La causa de esto no es totalmente conocida. Parece ser que estas entidades comparten patogénesis o aparecen como resultado a una respuesta endógena crónica a la presencia de lesiones de endometriosis. La inflamación crónica puede activar vías del dolor, causando afectación de órganos adyacentes y sensibilización periférica y central, lo cual resulta en dolor crónico^{10,11}.

Lo anterior cobra importancia para reconocer aquellas mujeres que presentan otras patologías asociadas, ya que, en estas, el manejo de solo la endometriosis resultará en la persistencia de los síntomas y frustración del médico y la paciente. En este grupo el manejo debe ser integral y multidisciplinario, según el diagnóstico realizado^{5,10}.

Examen físico

En las pacientes con sospecha de Endometriosis el examen físico debe incluir una especuloscopia que permite ver lesiones en cérvix, vagina y fondo de saco posterior. Durante el tacto vaginal puede haber hallazgos que sugieran el diagnóstico como dolor o sensibilidad, masas anexiales, útero fijo o retroverso, nódulos en los ligamentos uterosacros, recto o vejiga. Cuando se considere pertinente, el tacto rectal o rectovaginal permite evaluar el canal rectal, tabique recto-vaginal y parametrios⁹.

Deberá incluirse además durante el examen físico la búsqueda de hallazgos que sugieran otra patología como causa asociada del dolor¹⁰. Un examen físico normal no excluye la presencia de endometriosis cuando la sospecha clínica por historia clínica es alta^{9,12}.

Imágenes

Los métodos de primera línea para el diagnóstico de endometriosis son la ecografía y la Resonancia magnética nuclear (RMN). Ambas son operador/lector dependientes y en manos expertas tienen un rendimiento excelente y similar entre ellas para el diagnóstico de endometriosis ovárica y profunda^{13,14}. Aunque hay algunos hallazgos que permiten sospechar la presencia de endometriosis superficial, estos son poco específicos y un estudio normal no permite descartarla^{9,14}.

Por medio de la ecografía, en manos entrenadas, se puede realizar un mapeo de endometriosis profunda, el cual, aparte de la evaluación tradicional del útero y los ovarios, puede identificar lesiones en órganos y estructuras adyacentes como el intestino, los uréteres, la vejiga, los ligamentos uterosacros, los parametrios, así como evidenciar obstrucción secundaria a endometriosis como en el caso de hidro o ureteronefrosis¹⁵. Este método tiene la ventaja de que es dinámico, está ampliamente disponible y tiene un costo mas asequible^{12,14}.



La RMN tiene un buen rendimiento cuando es realizada y leída por un radiólogo experto. Tiene la ventaja de poder identificar la presencia de endometriosis en estructuras difíciles de evaluar por ecografía como nervios pélvicos, músculos del piso pélvico, lesiones ureterales extra pélvicas o endometriosis extra abdominal^{12,14}.

Laparoscopia

La laparoscopia como método diagnóstico se debe reservar únicamente para las pacientes con sospecha clínica de endometriosis peritoneal que no responden al tratamiento empírico o que tienen diagnóstico de infertilidad. Se debe realizar en una institución que tenga el personal entrenado para, en el mismo acto quirúrgico, realizar el tratamiento necesario, con el fin de disminuir la cantidad de procedimientos quirúrgicos y la morbilidad asociada⁹.

■ Tratamiento

Como se ha mencionado, la endometriosis es una enfermedad crónica y no existe ningún tratamiento definitivo para esta. El objetivo del tratamiento médico es mejorar la sintomatología, evitar la progresión y la recurrencia después de cirugía. El médico tratante debe realizar una decisión conjunta con el paciente, según sus preferencias individuales, efectos adversos, efectividad, costo y disponibilidad⁹.

Analgésicos

Se usan únicamente con el objetivo de eliminar el dolor asociado a la endometriosis, sin ningún otro efecto sobre la enfermedad. Los más utilizados son los AINEs. En el caso de mujeres que presentan dolor pélvico crónico asociado a la endometriosis, es importante que el manejo del dolor sea dirigido por un especialista en dolor con el uso de otros grupos de medicamentos, incluyendo los neuromoduladores⁹.

Hormonales

Primera línea

- a. **Anticonceptivos hormonales combinados (AHC):** han demostrado mejorar los síntomas dolorosos asociados a la endometriosis, con un perfil limitado de efectos adversos. Su uso continuo tiene un beneficio extra sobre la dismenorrea⁹. Sin embargo, se debe tener en cuenta que su uso en EIP no evita la progresión ni la recurrencia de la enfermedad¹⁶.

Las presentaciones disponibles son los orales, el parche transdérmico y el anillo vaginal. Se deben usar al menos por 4-6 meses antes de determinar que hay falla con el tratamiento, ya que los primeros meses puede presentarse sangrado uterino anormal o algunos efectos adversos leves que, en su mayoría, mejoran después de un tiempo⁹.

- b. Progestágenos:** son una excelente opción para el manejo de la endometriosis con la ventaja de no tener los efectos adversos asociados a los estrógenos. Además, algunos de estos han sido estudiados y, a diferencia de los AHC, parece que si evitan la progresión de la enfermedad¹⁷.

Se deben usar como mínimo 4-6 meses antes de determinar su éxito. Es importante conocer que un efecto adverso común es el sangrado fuera del ciclo o "spotting", la cual es la principal causa de suspensión, pero en gran parte de las mujeres, mejora después de un tiempo de su administración. Se hará una breve mención de los más utilizados en nuestro medio¹⁸.

- Oral:

- › Dienogest: es el de mayor evidencia respecto a su efectividad para la mejoría de los síntomas, prevención de progresión y recurrencia de la enfermedad, seguridad, tolerabilidad, costo y posibilidad de uso a largo plazo^{17,18}.
- › Acetato de medroxiprogesterona y nomegestrol, utilizados desde hace muchos años con buen perfil de tolerancia y efectos adversos, sin embargo, no tienen evidencia en EIP⁹.
- › Desogestrel y acetato de noretisterona (NETA): con características similares a los anteriores, existe alguna evidencia que evitan la progresión de las lesiones de EIP⁹.

- Subdérmico:

- › Implante de etonogestrel: presenta la limitación del difícil control del ciclo y no tiene evidencia en EIP⁹.

- Intrauterino:

- › DIU de levonorgestrel: buen control de los síntomas, pero no evita la progresión ni recurrencia de las lesiones de endometriosis profunda y ovárica¹⁹.

Segunda línea

Agonistas y antagonistas de la GnRH. Son utilizados en caso de intolerancia, contraindicación o no mejoría con los medicamentos de primera línea. Debido a que su uso se puede asociar a efectos adversos severos relacionados con hipoestrogenismo, se debe administrar junto con terapia *add back* y tener un



seguimiento de la densidad mineral ósea^{9,18}. Se sugiere que sean administrados y monitorizados por personal que conoce sobre los protocolos indicados.

Tercera línea

Inhibidores de aromatasa. Su uso se recomienda en las pacientes que no hayan respondido a las demás medicaciones e incluso a la cirugía. Deben usarse de manera combinada con alguno de los medicamentos de primera o segunda línea. Tener en cuenta que tienen un perfil de efectos adversos mucho más marcado⁹.

■ Cirugía

Debido a que la endometriosis es una enfermedad inflamatoria, crónica y recurrente, las intervenciones quirúrgicas que se realicen durante la vida de la paciente deben ser las mínimas posibles, idealmente solo una. Cada cirugía produce más inflamación, adherencias, fibrosis y distorsión de la anatomía, lo que hace que la próxima intervención sea mas difícil y asociad a mayor riesgo, sin agregar beneficio para la paciente. La cirugía debe reservarse solo para un grupo de pacientes y no considerarse el tratamiento inicial ni único de la endometriosis. Las principales indicaciones de cirugía son^{20,21}:

1. Dolor (EVA > 7/10) a pesar de manejo médico de primera línea por 4-6 meses.
2. Obstrucción del tracto digestivo o urinario.
3. Endometrioma > 6 cm sintomático sin mejoría con manejo médico de primera línea.
4. Contraindicación de manejo hormonal en pacientes sintomáticas.
5. Infertilidad (fallo de 2 FIV o no tiene posibilidad de acceso a esta).

Antes de la cirugía debe tenerse un conocimiento completo, mediante las imágenes mencionadas, de la localización, dimensión y compromiso de órganos que tiene la enfermedad. Según estos hallazgos, la edad y preferencias de la paciente, el deseo de fertilidad se definirá el tipo y vía de cirugía, el personal idóneo, la institución y el equipo multidisciplinario que sea necesario par llevar a cabo al cirugía²¹⁻²³.

La cirugía puede ser compleja y mórbida por la capacidad que tiene la endometriosis de formar inflamación severa con adherencias, fibrosis, distorsión de la anatomía e infiltración de los órganos, comprometiendo su integridad. Es por esto por lo

que debe ser realizada por personal entrenado y con experticia, el cual realice una resección completa de la enfermedad con las menores complicaciones posibles²¹⁻²³.

Todas las mujeres deben recibir manejo hormonal después de la cirugía para evitar la recurrencia de los síntomas y las lesiones, con la excepción de aquellas que tienen deseo de fertilidad²⁴.

■ Otros

Debido a todas las características ya mencionadas de la endometriosis, la paciente debe ser evaluada y tratada de forma multidisciplinaria y en todas sus esferas. Por lo anterior, cobra importancia la existencia de centros especializados los cuales, además de los ginecólogos especialistas en endometriosis, cuenten con especialista en urología, infertilidad, dolor, medicina funcional, medicina alternativa, psiquiatría, psicología, sexología, especialista en terapias complementarias para dolor, fisioterapeuta de piso pélvico, nutricionista^{25,26}.

■ Seguimiento

Las pacientes deben tener un seguimiento periódico definido por el médico según el tipo de endometriosis y las morbilidades asociadas. El seguimiento se debe realizar hasta la menopausia, sin embargo, algunas mujeres persisten con síntomas después de esta etapa por lo que debe individualizarse cada caso⁹.

■ Conclusión

La endometriosis es una enfermedad prevalente, cuyo síntoma principal es el dolor pélvico. Sin embargo, ahora entendemos que el problema está mucho más allá de la pelvis y que se trata de una patología crónica, heterogénea y multisistémica; con un gran impacto sobre la calidad de vida de la mujer.

Debido a que 1 de cada 10 mujeres tendrá síntomas de endometriosis en alguna de las etapas de su vida, todo el personal de la salud que tenga contacto con este grupo debe tener el conocimiento para su adecuado diagnóstico y abordaje inicial.



Por las características mencionadas, el manejo no solo consta del tratamiento de las lesiones con medicamentos hormonales o cirugía, sino que debe ir más allá con un enfoque personalizado, multimodal e interdisciplinario en centros especializados.

■ Referencias bibliográficas

1. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril.* 1990;53(6):978-983.
2. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2005;11:595-606.
3. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ.* 2022;379.
4. Pinho de Oliveira, MA, Peixoto Jr, Soares T. Endometriosis: Etiología y clasificación. En: Sarrouf J, Celis A, Pedraza L, Carrera E, editores. *Cirugía Mínimamente Invasiva en Ginecología.* FLASOG;2017. p. 307-316.
5. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet.* 2021;397(10276): 839-852.
6. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67:817-21.
7. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010;94:1609-15.
8. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100:1165-75.
9. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* Feb 2022;2022(2):hoac009.
10. Villegas-Echeverri JD, López JD, Herrera AL, López JD, Piedrahita DL, Zambrano CP. Utilidad de la historia clínica y el examen físico en aproximación diagnóstica del dolor pélvico crónico. En: Sarrouf J, Celis A, Pedraza L, Carrera E, editores. *Cirugía Mínimamente Invasiva en Ginecología.* FLASOG; 2017. p. 287-299.
11. Butrick CW. Interstitial Cystitis and Chronic Pelvic Pain: New Insights in Neuropathology, Diagnosis, and Treatment. *Clin Obstet Gynecol.* 2003; 46(4): 811-823.
12. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertility and Sterility.* 2017;108(6), 886-894.

13. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(5):586-595.
14. Guerriero S, Ajossa S, Pagliuca M, Borzacchelli A, Deiala F, Springer S, et al. Advances in Imaging for Assessing Pelvic Endometriosis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(12):2960.
15. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48(3):318-32.
16. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2011; 26(8):2028-35
17. Abrao MS, Andres MP, da Cunha Vieira M, Borrelli GM, Neto JS. Clinical and Sonographic Progression of Bowel Endometriosis: 3-Year Follow-up. *Reprod Sci.* 2021; 28(3):675-682.
18. Vercellini P, Buggio L, Borghi A, Monti E, Gattei U, Frattaruolo MP. Medical treatment in the management of deep endometriosis infiltrating the proximal rectum and sigmoid colon: a comprehensive literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97:942-55.
19. Chen YJ, Hsu TF, Huang BS, Tsai HW, Chang YH, Wang PH. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216(6):582.e1-582.e9
20. De Paula AM, Borrelli GM, Kho RM, Abrao MS. The current management of deep endometriosis. A systematic review. *Minerva Ginecol.* 2017; 69(6):587e96.
21. Kho RM, Andres MP, Borrelli GM, Neto JS, Zanluchi A, Abrão MS. Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 51:102-110.
22. Savelli L, Fabbri F, Zannoni L, De Meis L, Di Donato N, Mollo F, et al. Preoperative ultrasound diagnosis of deep endometriosis: importance of the examiner's expertise and lesion size. *Australas J Ultrasound Med.* 2012;15(2):55-60.
23. Roman H. Endometriosis surgery and preservation of fertility, what surgeons should know. *J Visc Surg.* Jun 2018;155 Suppl 1:S31-S36
24. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, et al. Pre and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 11:CD003678.



25. Green IC, Burnett T, Famuyide A. Persistent Pelvic Pain in Patients With Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2022; 65(4):775-785.
26. Adamietz A, Boosz A, Mueller A, Hornung D, Trunk K, Beckmann MW, et al. Complementary and alternative medicine (CAM) in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;262:7-12.



Tiroides en la mujer

Daisy C. Buenaventura Collazos

Médica egresada de la Universidad del Valle; Especialización en medicina interna de la Universidad Icesi; Fellow de endocrinología, diabetes y metabolismo del adulto de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Natalia Aristizábal Henao

Médica egresada de la Universidad CES; Especialización en medicina interna de la Universidad Pontificia Bolivariana; Subespecialista en endocrinología, diabetes y metabolismo del adulto de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

Las patologías tiroideas son enfermedades comunes en la población general, siendo más prevalentes en las mujeres. Presentamos a continuación el abordaje de las principales patologías tiroideas en la mujer.

Fisiología de la tiroides

- **Eje Hipotálamo-Hipófisis-Glándula tiroides:** inicia con la producción y secreción hipotalámica de la hormona liberadora de tirotropina o TRH (*Tirotropin Release Hormone*), que al activar sus receptores en las células tirotropas de la adenohipófisis estimula la síntesis y secreción de la hormona estimuladora de la tiroides o TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) y esta, una vez en el tejido tiroideo, tras la unión con su receptor en células foliculares, desencadena una secuencia de señales para ensamblar y secretar las hormonas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4)^{1,2}. La formación de estas depende de adecuados niveles de yodo obtenidos de la dieta que ingresan a las células foliculares a través del cotransportador sodio/yodo o NIS (*Na/I Symporter*), llegando al coloide, donde la enzima peroxidasa o TPO (*Thyroid Peroxidase*) lo oxida y une a residuos tirosina de la tiroglobulina (proteína formada por las células foliculares y secretada al coloide), generando monoyodotirosina y diyodotirosina; la misma TPO une estas moléculas para formar moléculas



con tres o cuatro residuos de yodo (conjugación), las cuales son endocitadas y en los lisosomas separadas de la tiroglobulina que se recicla y liberando a circulación T3 y T4².

- **Transporte de las hormonas tiroideas:** menos del 0,3% de la T3 y T4 circulan libres, el resto lo hacen unidas a proteínas, principalmente (80%) a la globulina transportadora de hormonas tiroideas o TBG (*thyroxine-binding globulin*), albúmina y transtirretina³.
- **Desyodasas:** la T3 es cuatro veces más activa que la T4, sin embargo, representa solo el 20% de la producción de la glándula, el resto resulta de la conversión de T4 a T3 mediante desyodación en tejidos periféricos⁴ por medio de tres enzimas desyodasas, la tipo 1 convierte T4 en T3 y T3 reversa (rT3, la forma inactiva), la tipo 2 convierte T4 en T3 en sistema nervioso central y la tipo 3 convierte T4 en rT3^{3,4}.
- **Función de las hormonas tiroideas:** la gran mayoría de tejidos corporales contienen el receptor intracelular para las hormonas tiroideas, una vez activado estimula el metabolismo de proteínas, lípidos (lipólisis, oxidación de ácidos grasos), carbohidratos (gluconeogénesis, glucogenólisis), termogénesis, aumento de consumo de oxígeno y aumento de la acción adrenérgica. A nivel de hipotálamo e hipófisis se realiza retroalimentación negativa, que lleva a disminuir su propia producción, obteniendo una relación inversa entre la TSH y la T4².

■ Interpretación del perfil tiroideo

- **TSH:** método de elección para valorar la integridad del eje, dada su alta sensibilidad a pequeños cambios de concentraciones de las hormonas tiroideas periféricas; debe ser la primera hormona a medir⁵. Es una glicoproteína compuesta por una subunidad alfa idéntica en otras tres hormonas: la gonadotropina coriónica humana o hCG (*Human chorionic gonadotropin*), la hormona foliculoestimulante o FSH (*Follicle stimulating hormone*) y la hormona luteinizante o LH (*Luteinizing hormone*) y una subunidad beta que le confiere sus propiedades específicas; es liberada por la hipófisis con un ciclo circadiano que declina al final de la tarde. Su medición en el laboratorio se realiza mediante inmunoensayos de alta sensibilidad⁶. Usamos el rango de normalidad de la población norteamericana (0,5 - 4,5 mUI/L) al no contar con rangos propios^{7,8}. Se indica su medición en el estudio ambulatorio de síntomas de disfunción tiroidea, diagnóstico de hipotiroidismo secundario con la medición simultánea de la tiroxina y en el ajuste del manejo del hipotiroidismo primario cada 6 a 12 semanas⁹.

Existen condiciones fisiológicas y de laboratorio que generan cambios en los niveles de TSH, por lo que se recomienda repetir la toma si el resultado es anormal en los siguientes casos: edad avanzada (disminuye la sensibilidad del umbral hipotalámico a las hormonas periféricas lo que produce TSH elevada con T4 libre (T4L) normal)¹⁰, la presencia de anticuerpos como el factor reumatoideo (pueden generar falsos niveles elevados o disminuidos de TSH)⁶, autoanticuerpos contra la TSH (crea complejos de macro-TSH sin actividad biológica, pero con resultados de TSH muy elevadas con T4L normal), la insuficiencia adrenal (puede elevar la TSH por aumento de la TRH, que mejora tras el reemplazo esteroideo) y el consumo de biotina (> 3 mg al día puede interferir con el inmunoensayo y resultar en falsos niveles bajos de la TSH)⁶.

- **T3 y T4:** pueden medirse en su forma libre o total donde están unidas a las proteínas transportadoras, las cuales pueden alterar el resultado según su concentración: el embarazo las aumenta, la enfermedad crítica las disminuye, algunos fármacos elevan la TBG (estrógenos, tamoxifeno y opioides) y otros la disminuyen (andrógenos y glucocorticoides)⁶. La medición de T3 y T4 libres se dificulta por su baja concentración sanguínea, siendo la de la T3 libre (T3L) la más inexacta, por lo que se debe preferir su medición total (T3T)¹¹.
- **Anticuerpos anti-TPO (TPOAb):** tienen relevancia en el hipotiroidismo subclínico, reflejan tiroiditis linfocítica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), son marcador de progresión a enfermedad clínica con una tasa de 4,3% por año y en pacientes gestantes se han relacionado con desenlaces perinatales desfavorables^{6,7,12,13}.
- **Anticuerpos contra la tiroglobulina:** como marcadores de autoinmunidad tiroidea son menos sensibles y específicos dada su baja prevalencia en la población general (< 10%), son útiles cuando resultan positivos ante la sospecha de tiroiditis de Hashimoto con anti-TPO negativos¹⁴. Su principal uso está durante el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides ya tiroidectomizados, para definir si la medición de la tiroglobulina es confiable o si se hace seguimiento tumoral con estos anticuerpos¹⁵.
- **Anticuerpos contra el receptor de TSH o TRAb (TSH Receptor Antibodies):** se unen a este receptor y generan situaciones según el tipo de anticuerpo, ya sea aumentar la producción y secreción de hormonas tiroideas si son estimulantes (los más comunes), bloquear la unión de la TSH si son bloqueantes, o estimular vías intracelulares como las de apoptosis si son neutralizantes; no todos los métodos de medición diferencian estos subtipos^{16,17}. Dado que los TRAb no deben de estar en la población general, son específicos para el diagnóstico de la enfermedad de Graves o GD (Graves Disease) por lo que su medición



está indicada en el enfoque del hipertiroidismo, la predicción de remisión de la GD posterior al manejo antitiroideo (ATD), el enfoque de orbitopatía y en gestantes donde pueden predecir tirotoxicosis fetal o neonatal^{6,17,18}.

- **Medicamentos que alteran las pruebas de función tiroidea:** interrogar al paciente sobre su toma (ver tabla 1)^{6,8}.

Tabla 1. Medicamentos que alteran las pruebas de función tiroidea.

Acción	Medicamentos
Disminuyen la secreción de TSH	Agonistas de dopamina, glucocorticoides, análogos de somatostatina, metformina
Compiten por la unión a proteínas transportadoras de hormonas tiroideas	Furosemida altas dosis, salicilatos, fenitoína, heparina
Asociados a hipotiroidismo primario	Litio, inhibidores de tirosin-kinasa, amiodarona en áreas yodo-suficientes
Asociados a tirotoxicosis	Amiodarona en áreas yodo-deficientes, hormonas tiroideas exógenas

Fuente: Elaboración propia con base en referencias^{6,8}.

Embarazo: la hCG elevada en la fase inicial estimula los receptores de TSH por su similitud estructural, aumenta el tamaño de la glándula, la producción de hormonas tiroideas y disminuye los niveles de TSH, los cuales alcanzan su rango más bajo al final del primer trimestre; cuando la hCG disminuye, las hormonas tiroideas periféricas también y la TSH se eleva hasta normalizarse al final de la gestación. Por esto los rangos normales de TSH deben ajustarse en el primer trimestre, disminuyendo el límite inferior 0,4 mUI/L y el superior 0,5 mUI/L respecto al rango de las no gestantes. El aumento de estrógenos incrementa la producción hepática de TBG, disminuyendo las hormonas periféricas libres, motivo por el cual estas no deben utilizarse; las totales aumentan, por lo que se le debe aumentar el límite superior normal de la no gestante un 5% por semana de la 7^a a la 16^a semana, y un 50% de la 17^a hasta el parto^{6,13}.

En el código QR el lector podrá encontrar la Guía de práctica clínica de la Asociación Americana de Tiroides.

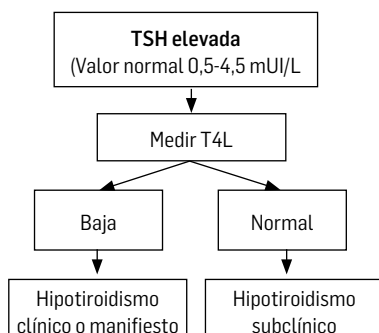


■ Abordaje de la paciente con hipotiroidismo

- **Definición:** deficiencia de hormonas tiroideas periféricas¹⁹.
- **Clasificación:** primario (99%), debido a alteración de la glándula tiroidea o central (< 1%) por enfermedad de la hipófisis (secundario) o el hipotálamo (terciario)^{19,20}.
- **Epidemiología:** prevalencia mundial del 0,2% al 9%, según la región y si es clínico o subclínico; es más común en mujeres y con la edad avanzada¹⁹.
- **Etiología:** la principal causa del primario es la deficiencia de yodo; en zonas yodo-suficientes es la tiroiditis de Hashimoto (condición más frecuente en mujeres). Menos frecuentes son el congénito, por procedimientos, por enfermedades infiltrativas, inducido por medicamentos; las tiroiditis pueden cursar con hipotiroidismo transitorio o definitivo en su etapa final. Las causas del central incluyen adenoma hipofisiario, irradiación o enfermedades infiltrativas a ese nivel.
- **Clínica:** se presenta con síntomas sistémicos inespecíficos y de diferentes grados de intensidad, pudiendo ser imperceptibles hasta el coma mixedematoso. Están en relación con disminución de procesos metabólicos (astenia, intolerancia al frío, constipación, bradipsiquia) y acumulación de glicosaminoglicanos en espacios intersticiales (edemas, voz gruesa, apnea del sueño, parestesias, pelo y uñas frágiles). Al examen físico puede encontrarse xerosis, signos de atrapamiento nervioso, disminución de los reflejos osteotendinosos, hipertensión arterial diastólica y bradicardia. En laboratorio puede evidenciarse anemia leve, dislipidemia mixta (aumenta 10-15% el LDL), elevación de transaminasas y creatinina e hiponatremia leves¹⁹ (Ver figura 1). La T3 puede resultar normal por aumento de su conversión ante la caída de T4, por lo que no se indica su medición en enfoque de hipotiroidismo.
- **Tratamiento:** todo hipotiroidismo manifiesto o subclínico con TSH \geq 10 mUI/ml en al menos dos mediciones debe manejarse con levotiroxina (LT4) a una dosis inicial de 1,6 μ g/kg/día, dosis menores en pacientes con comorbilidades cardiovasculares o edad avanzada (25 μ g/día), y dosis mayores en pacientes con malabsorción gastrointestinal. El seguimiento se realiza con TSH no antes de seis semanas, ajustando la dosis al 20% de la dosis total semanal, según sea necesario y cuando se mantenga en metas el seguimiento puede ser cada 6-12 meses. La LT4 debe consumirse idealmente una hora antes del desayuno, pero se acepta 30 minutos antes¹⁹. El hipotiroidismo subclínico no requiere tratamiento de forma generalizada, aunque podría indicarse en pacientes menores de 65 años con alto riesgo cardiovascular, enfermedad renal o deseo de fertilidad²¹.



● **Figura 1.** Enfoque diagnóstico del hipotiroidismo



Fuente: Elaboración propia con base en la referencia²⁰.

- **Embarazo:** realizar el ajuste del límite normal de la TSH y de la T4T mencionados; toda TSH > 2,5 mUI/L en gestantes debe estudiarse con TPOAb¹³ y definir suplencia como se presenta en la tabla 2.

■ **Tabla 2.** Abordaje de la función tiroidea (TSH) en la mujer gestante

TSH	TPOAb	Conducta
Eutiroidea (0,1 – 4,0 mUI/L)	Positivos	No requieren LT4. Podría considerarse 25-50 µg/día en mujeres con historia de pérdidas fetales recurrentes y TSH > 2,5 mUI/L.
Eutiroidea (0,1 – 4,0 mUI/L)	Negativos	No requieren LT4.
4,0 – 10 mUI/L	Positivos	Se recomienda suplencia con LT4 Dosis inicial: 50 µg/día.
4,0 – 10 mUI/L	Negativos	Considerar suplencia con LT4.
>10 mUI/L o Hipotiroidismo manifiesto gestacional	Negativos o positivos	Suplencia con LT4. Dosis inicial: 50 µg/día.

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia¹³.

Debe tenerse una meta de TSH < 2,5 mUI/L. Si el hipotiroidismo es pregestacional tan pronto inicie el embarazo aumentar la dosis semanal de LT4 un 25% a 30%^{13,22}. El seguimiento de la función tiroidea en hipotiroidismo clínico, subclínico o en alto riesgo de desarrollarlo (mujeres con hemitiroidectomía, yodoterapia previa o

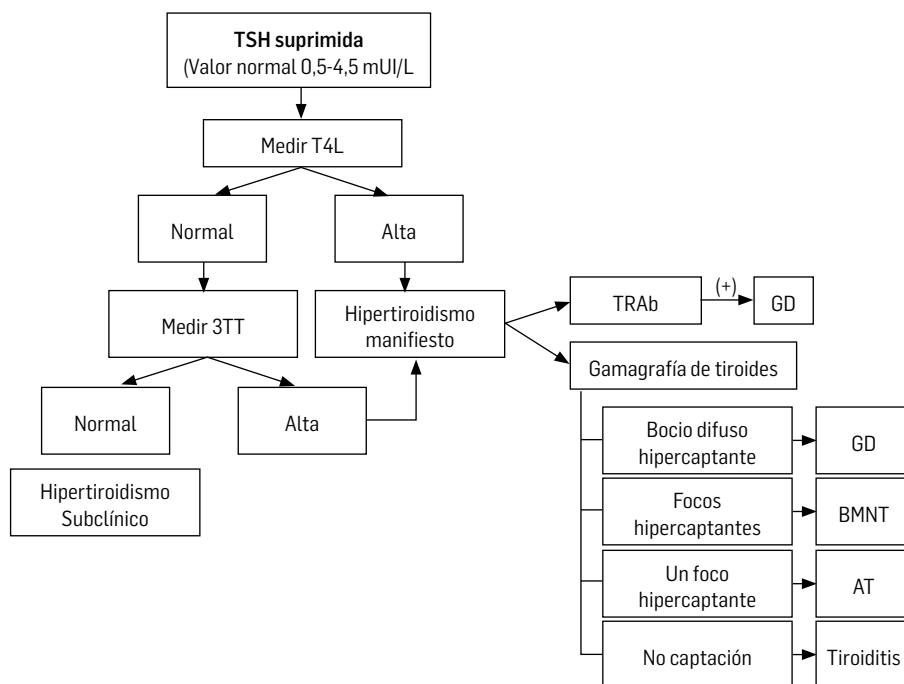
TPOAb positivos); en embarazo debe realizarse con TSH al confirmar la gestación, cada mes hasta la semana 20 y a la semana 30. En el postparto, si se trataba de un hipotiroidismo manifiesto pregestacional, se debe disminuir la dosis de LT4 a la usada antes del embarazo y si fue subclínico gestacional se debe suspender, en ambos casos hacer control de TSH a las seis semanas y ajustar dosis según resultado¹³.

■ Abordaje de la paciente con hipertiroidismo

- **Definición:** aumento de la producción y secreción de hormonas tiroideas periféricas. La tirotoxicosis es el aumento de la concentración de estas en sangre e incluye el hipertiroidismo (aumento de producción por la glándula), las tiroiditis (por destrucción del tejido se liberan hormonas tiroideas almacenadas) y la tirotoxicosis facticia por consumo de hormonas tiroideas exógenas²³.
- **Clasificación:** puede ser primario o central, según órgano del eje afectado.
- **Etiología:** las tres entidades principales que causan el primario son la GD (la más común), el bocio multinodular tóxico (BMNT, principalmente en adultas mayores) y el adenoma tóxico (AT); otra causa menos común es la inducida por medicamentos como la amiodarona. El hipertiroidismo secundario y terciario que corresponden a menos del 1%, suelen ser causados por lesiones hiperplásicas productoras de TSH y TRH respectivamente. También puede existir producción ectópica de TSH como ocurre en el struma ovari²⁴. En la GD TRAb de tipo estimulante, aumentan la producción y secreción de hormonas tiroideas sin control por la retroalimentación negativa, en el BMNT pequeños grupos celulares por mutaciones somáticas del receptor de TSH u otras proteínas aumentan su proliferación y producción autónoma de hormonas tiroideas, y en el AT un solo nódulo es el responsable de esto^{25,26}.
- **Clínica:** se caracteriza por síntomas de hipermetabolismo y actividad simpática aumentada (palpitaciones, sudoración, calor, ansiedad, dificultad en la concentración, pérdida de peso, hiper defecación) y signos como taquicardia, diaforesis, bocio (en GD y BMNT), nódulo visible o palpable (en AT), debe sospecharse GD en presencia de oftalmopatía dada por exoftalmos uni o bilateral, quemosis, eritema palpebral o alteración de la agudeza visual, dermatopatía caracterizada por zonas de piel de naranja pruriginosas en tercio distal de las piernas y acropaquía, todos estos causados por la acumulación de glucosaminoglicanos y tejido inflamatorio en músculos y tejidos blandos por reacción cruzada de antígenos de estos tejidos con los TRAb^{25,27}.



● **Figura 2.** Enfoque diagnóstico del hipertiroidismo.



Fuente: Elaboración propia con base en referencias^{26,27}.

- **Tratamiento:** la GD puede manejarse con ATD, siendo el Metimazol (MTZ) de elección por su vida media larga y por menor severidad de sus eventos adversos, excepto en el primer trimestre del embarazo donde se prefiere el propiltiuracilo (PTU), dada la menor probabilidad de teratogenicidad. El MTZ se inicia a dosis de 5-30 mg/día en dosis única o fraccionada, monitoreando niveles de T4L o T3T de cuatro a seis semanas para definir ajustes y vigilando efectos adversos: rash, agranulocitosis (educar sobre odinofagia y aftas como los primeros síntomas que aparecen en este efecto y hacer seguimiento con hemoleucograma) y toxicidad hepática de tipo colestásico; el PTU se usa a dosis de 100 a 600 mg tres veces al día y también requiere seguimiento de hormonas periféricas y vigilancia de efectos adversos en especial toxicidad hepática citotóxica²⁷; el tratamiento con ATD debe realizarse de forma continua durante 18-24 meses, tomar TRAb para evidenciar si se han negativizado, en especial al finalizar el tratamiento, lo que permitirá predecir menor

recaída de la enfermedad; en caso de recaída al suspender o imposibilidad de hacerlo, debe considerarse tratamiento definitivo con tiroidectomía total o yodoterapia, esta última debe evitarse en pacientes con oftalmopatía severa y en presencia de síntomas obstructivos, casos donde la cirugía sería el procedimiento de elección; la yodoterapia no se debe usar en embarazo, lactancia y la búsqueda de gestación se debe realizar al menos seis meses después de su uso²⁵. En el BMNT es de elección la cirugía, dado que suele cursar con síntomas obstructivos de la vía aérea o digestiva y tiene la ventaja de evaluar en patología los nódulos presentes, la yodoterapia podría usarse si no hay riesgo de obstrucción y los ATD no son de elección por alta tasa de recaída. El AT puede manejarse con lobectomía o yodoterapia, se desaconseja el uso de ATD²⁷.

- **Embarazo:** cualquier supresión de la TSH ($< 0,1$ mUI/mL) debe ser estudiada; la causa más frecuente es la tirotoxicosis gestacional transitoria (presente hasta en el 11%), por el aumento de hCG, cursa con TSH suprimida y hormonas tiroideas periféricas elevadas, solo requiere tratamiento sintomático (antieméticos e hidratación)^{13,28-30}. La segunda causa más común es la GD, realizar gamagrafía se encuentra contraindicado, por lo que se indica medición de TRAb si el examen físico no es suficiente para confirmarla (oftalmopatía o bocio asociados)^{13,18}. Títulos de TRAb ≥ 3 veces su valor superior normal, tienen valor diagnóstico en el primer trimestre, y pronóstico en segundo y tercero para tirotoxicosis neonatal y para pérdida fetal en mujeres con GD ya tratada, en quienes se recomienda su medición entre la semana 18-22 y 30-34 para definir reinicio y dosis de ATD, si los TRAb iniciales son negativos no requiere más mediciones¹³. El manejo en etapa pregestacional debe ser quirúrgico, en primer trimestre retirar ATD si es posible (no suspenderlos en menos de seis meses de uso, TSH suprimida, dosis pregestacional de MTZ ≥ 10 mg/día y de PTU ≥ 200 mg/día o altos niveles de TRAb¹³) o usar PTU y en los siguientes meses cambiar a MTZ. El yodo radioactivo está contraindicado³¹. Durante el postparto la principal causa de tirotoxicosis es la tiroiditis posparto (prevalencia del 5%), suele cursar con títulos elevados de TPOAb y rápida evolución a hipotiroidismo, generalmente transitorio, requiere manejo sintomático en los casos severos con betabloqueadores^{13,29}. La GD puede aparecer en este periodo de novo o como recaída ante la pérdida de la inmunotolerancia del embarazo¹³. El hipertiroidismo subclínico no requiere tratamiento, dado que no representa riesgo de desenlaces adversos materno-fetales, contrario al hipertiroidismo manifiesto no tratado que puede desencadenar preeclampsia grave, abruptio



de placenta, insuficiencia cardíaca o tormenta tiroidea maternas, y en el feto restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, hipertiroidismo, parto pretérmino o muerte intrauterina³²⁻³⁴.

■ Abordaje de la paciente con nódulo tiroideo

- **Definición:** es radiológica, caracterizándose como una lesión intratiroidea que es distinta al parénquima que lo rodea^{14,35}.
- **Epidemiología:** su prevalencia depende del método con el que se encuentre, 5% con la palpación, 60% en autopsias, 65% con ecografía de tiroides, 5% al 25% con Tomografía (TAC) o Resonancia (RM) y 2% con tomografía por emisión de positrones (PET)³⁵⁻³⁷; la mitad se encuentran como lesiones múltiples³⁸. Su hallazgo es más común en mujeres, edades avanzadas y mayor índice de masa corporal^{35,36,39}, el riesgo de ser maligno depende del estudio donde haya sido encontrado, 10% en ecografía, TAC o RM y hasta 55% en PET^{35,40,41}; riesgo que aumenta si hay antecedente de irradiación en cabeza o cuello, nódulo con crecimiento acelerado o asociado a disfonía e historia familiar de carcinomas tiroideos o síndromes hereditarios que los produzcan^{14,35,36}; no se recomienda tamizaje sin signos, síntomas o factores de riesgo⁴².
- **Clínica:** 95% son asintomáticos³⁶. La velocidad de crecimiento del nódulo, tamaño mayor de 3 cm y localización en cercanía a las estructuras de la vía aérea, digestiva y nervio laríngeo recurrente pueden producir sensación de masa o dolor en el cuello, disfonía, disfagia y sialorrea^{35,43,44}. Al examen físico inspeccionar masas en cuello y, a la palpación, buscar nódulos firmes o irregulares y adenopatías, estos hallazgos solo serán perceptibles en localizaciones anteriores de la glándula y tamaños > 1 cm^{35,45}.
- **Enfoque:** identificar si el nódulo presenta relevancia clínica, ya sea porque corresponda a una malignidad (10%), cause síntomas compresivos (5%) o cursa con disfunción tiroidea (5%)³⁵. Para esto de manera inicial se debe tomar TSH y ecografía de tiroides. Menos del 5% de los nódulos son hiperfuncionantes, la TSH suprimida permitirá detectarlos y aplicarles el algoritmo de hipertiroidismo para identificar BMNT o AT; si la TSH está elevada se debe hacer el enfoque de hipotiroidismo^{14,35,45,46}. No es necesario la medición de tiroglobulina, la calcitonina se debe medir solo ante sospecha de cáncer medular de tiroides^{14,36}. La ecografía permite describir la forma, tamaño y otras características del nódulo y de adenopatías que al sumarlas generan porcentajes de riesgo de malignidad para definir estudio citológico

mediante aspiración con aguja fina (ACAF) u observación^{15,35,47,48}. Las características ecográficas asociadas a malignidad en un nódulo tiroideo son el componente sólido (contrario a componente quístico y esponjiforme que son de benignidad), hipoeogenicidad, márgenes irregulares, forma más alta que ancha, microcalcificaciones, invasión extratiroidea y vascularización central y, en un ganglio linfático son el componente quístico, hipereogenicidad, forma redondeada, microcalcificaciones y vascularización periférica^{14,48}. La Asociación Americana de Tiroides (ATA) clasifica los nódulos según estas características con un 95 % de sensibilidad en los siguientes¹⁴:

- Benignos (< 1% son malignos), son quistes simples, no requieren ACAF.
- Muy baja sospecha de malignidad (< 2% son malignos), son esponjiformes o parcialmente quísticos sin otras características de riesgo. ACAF si son ≥ 2 cm.
- Baja sospecha de malignidad (entre el 5% y el 10% son malignos), son sólidos isoecoicos o hiperecoicos, o los parcialmente quísticos con área sólida excéntrica y que no presenten otras características de riesgo. ACAF si son $\geq 1,5$ cm.
- Sospecha intermedia (entre el 10% al 20% son malignos), son sólidos hipoeoicos sin otras características de riesgo. ACAF si son ≥ 1 cm.
- Alta sospecha (entre el 70% al 90% son malignos), son los sólidos e hipoeoicos con una o más características de riesgo. ACAF si son ≥ 1 cm.

El ACAF se realiza con guía ecográfica, las muestras son evaluadas en patología y reportadas con el sistema de clasificación Bethesda en seis categorías que según la calidad de la muestra y los hallazgos celulares guían la conducta de esta manera^{14,49,50}:

1. No diagnóstica o muestra insuficiente, repetir ACAF en 4 a 12 semanas.
2. Benigno (riesgo de malignidad 0-3%), ecografía tiroidea anual y en caso de crecimiento significativo del nódulo (más del 50% en su volumen o más del 20% en 2 diámetros con un crecimiento mínimo de 2 mm) repetir el ACAF en un año.
3. Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto (riesgo de malignidad 10-30%), realizar estudios moleculares si están disponibles o llevar a lobectomía o hacer seguimiento ecográfico con ACAF en 12 semanas (se recomienda esta última opción en nuestro medio).
4. Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular (riesgo de malignidad 25-40%), realizar estudios moleculares o hacer seguimiento ecográfico con ACAF en 12 semanas o llevar a lobectomía (se recomienda esta última opción en nuestro medio).



5. Sospechoso de malignidad (riesgo de malignidad 50-75%), la paciente debe ser remitida a cirugía de cabeza y cuello.
6. Maligno (riesgo de malignidad 97-99%), la paciente debe ser remitida a cirugía de cabeza y cuello.

Tener en cuenta las siguientes situaciones:

- Los nódulos mayores de 4 cm (independiente del resultado del ACAF) y los que presenten síntomas compresivos deben ser llevados a cirugía⁴⁵.
- Si las características ecográficas del nódulo son de alta sospecha y tiene \geq 2 ACAF Bethesda 1, llevar a manejo quirúrgico. En alta sospecha ecográfica con resultado Bethesda 2 hacer seguimiento de imagen y repetir ACAF en 12-24 meses^{14,35}.
- Dos resultados Bethesda 2, independiente de las características ecográficas, tienen riesgo de malignidad cercano a cero, por lo que no requiere seguimiento a menos que el nódulo pueda generar síntomas compresivos futuros^{14,35,45}.
- El seguimiento ecográfico de los nódulos que no requieren ACAF y que son de alto riesgo es cada 6-12 meses, bajo o intermedio 12-24 meses, muy bajo \geq 1 cm cada 24 meses¹⁴.

Técnicas mínimamente invasivas de destrucción del nódulo guiadas por ecografía como ablación percutánea con etanol, radiofrecuencia, láser o microondas y la ultrasonografía focal de alta intensidad vienen ganando utilidad en el manejo de nódulos benignos sintomáticos e incluso en microcarcinomas^{36,45,51,52}.

■ Conclusión

Las patologías tiroideas son prevalentes en la mujer, su adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico, tanto funcional como estructural permitirá obtener mejores resultados, reconociendo las particularidades de cada una de las etapas de su vida.

■ Referencias bibliográficas

1. Domenico S, Ronald C, Peter AK, Reed L. Fisiopatología de la tiroides y evaluación diagnóstica. En: Melmet S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, editors. Williams Tratado de endocrinología. 14a ed. España: Elsevier; 2021. p. 332-63.

2. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. (Consultado el 23/10/2023). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
3. Cooper DS, Ladenson PW. Chapter 7: The Thyroid Gland. En: Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10th ed. Mcgraw-Hill Education; 2018. Libro digital. En: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=380>
4. Larsen PR. Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N Engl J Med.* 1982;306(1):23-32.
5. Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):631-48.
6. Soh SB, Aw TC. Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility. *Ann Lab Med.* 2019;39(1):3-14.
7. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.
8. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2012;18(6):988-1028.
9. Li H, Yuan X, Liu L, Zhou J, Li C, Yang P, et al. Clinical evaluation of various thyroid hormones on thyroid function. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:618572.
10. Mammen JS, µgready J, Ladenson PW, Simonsick EM. Unstable Thyroid Function in Older Adults Is Caused by Alterations in Both Thyroid and Pituitary Physiology and Is Associated with Increased Mortality. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2017;27(11):1370-7.
11. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Poppe K, Velkeniers B. Determination of free thyroid hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(5):689-700.
12. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(1):55-68.
13. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2017;27(3):315-89.
14. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid



- Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2016;26(1):1-133.
15. Netzel BC, Grebe SKG, Carranza BG, Castro MR, Clark PM, Hoofnagle AN, et al. Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):E1074-1083.
 16. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2013;23(1):14-24.
 17. Ehlers M, Allelein S, Schott M. TSH-receptor autoantibodies: pathophysiology, assay methods, and clinical applications. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(3):323-32.
 18. Autilio C, Morelli R, Locantore P, Pontecorvi A, Zuppi C, Carrozza C. Stimulating TSH receptor autoantibodies immunoassay: analytical evaluation and clinical performance in Graves' disease. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(1):172-7.
 19. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primer.* 2022;8(1):30.
 20. Brent GA, Weetman A. Hipotiroidismo y tiroiditis. En: Melmet S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, editors. *Williams tratado de endocrinología.* 14a ed. Elsevier; 2021. p. 404-32.
 21. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019;322(2):153-60.
 22. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3234-41.
 23. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2016;26(10):1343-421.
 24. LiVolsi VA, Baloch ZW. The Pathology of Hyperthyroidism. *Front Endocrinol.* 2018;9:737.
 25. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primer.* 2020;6(1):52.
 26. Hollemberg A, Wiersinga WM. Hipertiroidismo. En: Melmet S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, editors. *Williams Tratado de Endocrinología.* 14a ed. Elsevier; 2021. p. 364-403.
 27. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet Lond Engl.* 2016;388(10047):906-18.
 28. Andersen SL, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4):101414.

29. Pearce EN. Management of thyrotoxicosis: preconception, pregnancy, and the postpartum period. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2019;25(1):62-8.
30. Lijima S. Pitfalls in the assessment of gestational transient thyrotoxicosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2020;36(8):662-7.
31. Khaled H, Al Lahloubi N, Rashad N. A review on thyroid cancer during pregnancy: Multitasking is required. *J Adv Res.* 2016;7(4):565-70.
32. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* Feb 2006;107(2 Pt 1):337-41.
33. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(3):533-45.
34. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):238-49.
35. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* 2018;319(9):914-24.
36. Singh N, Iñiguez-Ariza NM, Castro MR. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment. *BMJ.* 2020;368:l6670.
37. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J.* 2014;3(3):154-63.
38. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA.* 2015;313(9):926-35.
39. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4434-40.
40. Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ.* 2013;347:f4706.
41. Sharma SD, Jacques T, Smith S, Watters G. Diagnosis of incidental thyroid nodules on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging: are these significant? *J Laryngol Otol.* 2015;129(1):53-6.
42. US Preventive Services Task Force. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017;317(18):1882-7.
43. Nam IC, Choi H, Kim ES, Mo EY, Park YH, Sun DI. Characteristics of thyroid nodules causing globus symptoms. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2015;272(5):1181-8.
44. Pernambuco L, Silva MP, Almeida MN, Costa EB, Souza LBR. Self-perception of swallowing by patients with benign nonsurgical thyroid disease. *CoDAS.* 2017;29(1):e20160020.



45. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2016;22(5):622-39.
46. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):229-38, vii.
47. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology*. 2012;262(3):1002-13.
48. Chala AI, Pava R, Franco HI, Álvarez A, Franco A. Criterios ecográficos diagnósticos de neoplasia maligna en el nódulo tiroideo: correlación con la punción por aspiración con aguja fina y la anatomía patológica. *Rev Colomb Cir*. 2013;28(1):15-23.
49. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2009;19(11):1159-65.
50. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2017;27(11):1341-6.
51. Papini E, Pacella CM, Misischi I, Guglielmi R, Bizzarri G, Døssing H, et al. The advent of ultrasound-guided ablation techniques in nodular thyroid disease: towards a patient-tailored approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(4):601-18.
52. Feldkamp J, Grünwald F, Luster M, Lorenz K, Vorländer C, Führer D. Non-Surgical and Non-Radioiodine Techniques for Ablation of Benign Thyroid Nodules: Consensus Statement and Recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 2020;128(10):687-92.



Enfoque de paciente con disforia de género

Claudia Yesenia Monsalve Arango

Médica, Especialista en Endocrinología, Diabetes y Metabolismo del Adulto de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Manuela Jiménez Obando

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

El término “disforia de género”, anteriormente conocido como “trastorno de identidad de género”, fue introducido en 1974 por el doctor Fisk, y hace alusión a aquella condición en la que las personas sienten incomodidad/angustia/malestar psicológico con la incongruencia que hay entre el género asignado al nacer (basado en el sexo biológico) y el género con el cual se identifican realmente^{1,2}.

Las estadísticas disponibles actualmente sustentan la gran relevancia que tiene conocer los derechos sexuales y reproductivos y el abordaje de estos pacientes, ya que como lo plantean estudios poblaciones como el de Arcelus y colaboradores en 2015, la prevalencia mundial estimada de personas transgénero es de 4,6 por cada 100000 personas (6,8 por cada 100000 personas para mujeres trans - 2,6 por cada 100000 personas para hombres trans), y aunque en nuestro medio aún no contamos con estudios locales, otros estudios realizados en Estados Unidos, por ejemplo, calculan que hasta un 21% de la población transgénero que allí residente es latinoamericana³.

Generalidades

Para empezar a hablar de este tema, es necesario reconocer que a lo largo de la historia, las personas con disforia de género han sido discriminadas en todas



las esferas de la sociedad, no siendo una excepción a esto el área de la salud donde desde el desconocimiento y la falta de sensibilidad con el tema, tanto del personal como del mismo sistema, se ha contribuido de forma muy importante con la accesibilidad limitada o nula a las herramientas necesarias para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, aún cuando enfrentarse en el día a día a este escenario clínico sea un asunto cada vez más frecuente^{4,5}.

Es por esto que presentamos en este texto una propuesta de abordaje práctico para los médicos generales y especialistas según las guías disponibles, buscando fortalecer la formación de profesionales más conscientes de su papel como colaboradores esenciales en la tarea de lograr la reivindicación de los pacientes con disforia de género ante sí mismos y la sociedad, además del reconocimiento/validación como individuos con derechos.

Como punto de partida presentamos en la siguiente tabla algunos términos relacionados que deben conocerse al momento del abordaje de los pacientes²:

Tabla 1. Términos y definiciones relacionadas.

Término	Definición
Género	Según la OMS son los roles, características y oportunidades definidos por la sociedad que se consideran apropiados para los hombres, las mujeres, los niños, las niñas y las personas con identidades no binarias. No es un concepto estático, sino que cambia con el tiempo y el lugar y aunque interactúa con el sexo biológico es un concepto distinto.
Identidad de género	Forma en la que las personas sienten que encajan en el mundo desde la perspectiva del género (hombre, mujer, ninguno o una combinación de ambos).
Sexo biológico	Sexo asignado según los genitales externos al nacer o el cariotipo.
Orientación sexual	Género (s) de las personas por las que un individuo se siente atraído física o sexualmente (homosexual, heterosexual, bisexual) y que no tiene nada que ver con la identidad de género de cada individuo, es decir, por ejemplo, un hombre transgénero puede identificarse como gay.
Transgénero masculino	Persona con identidad de género masculino a quien se le designó sexo femenino al nacer.
Transgénero femenino	Persona con identidad de género femenino a quien se le designó sexo masculino al nacer.

Término	Definición
Género no binario	Identidad de género que no es ni masculina ni femenina, sino que es una combinación de los dos o es fluida.
Cisgénero	Persona cuya identidad de género corresponde al sexo asignado al nacer.
Transexual	Persona transgénero que se somete a procedimientos médicos (quirúrgicos o farmacológicos) para adquirir las características sexuales del género con el que se identifica. Cabe aclarar que este término es diferente al término "travesti", término que ha entrado en desuso al considerarse peyorativo.
Transición	Proceso durante el cual las personas transgénero modifican sus características físicas, sociales o jurídicas, coherente con la identidad de género afirmada. Ejemplo: cambio de vestimenta, nombre e intervenciones médicas.

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en las referencias^{2,5-8}.

■ Diagnóstico

Para el diagnóstico y abordaje de los pacientes con disforia, diferentes guías han propuesto unos lineamientos objetivos con el fin de determinar qué tipo de personal está capacitado para emitir diagnósticos y bajo cuáles criterios. A continuación, se presentan los conceptos clave de la Endocrine Society, del DSM V (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) y del Consenso colombiano 2022:

¿Quién hace el diagnóstico?

Criterios de la Endocrine Society (2017) que deben cumplir los profesionales de la salud mental para diagnosticar pacientes adultos con disforia de género⁶:

- Competencia en el uso del DSM V o la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) para propósitos de diagnóstico.
- La capacidad de diagnosticar disforia de género y hacer una distinción entre esta y otras condiciones que tienen características similares como el trastorno dismórfico corporal.
- Capacitación en el diagnóstico de condiciones psiquiátricas.
- La capacidad de iniciar un tratamiento adecuado o referir al paciente para el inicio de este.



- La capacidad de evaluar desde una perspectiva psicosocial el entendimiento del paciente, la salud mental y las condiciones sociales pueden impactar la terapia hormonal de afirmación de género.
- Asistencia regularmente a reuniones relevantes a su profesión.

En el código QR podrá encontrar la guía para el abordaje de la disforia de género.



¿Cuáles son los criterios clínicos?

Criterios del DSM V (2013) y consenso colombiano (2022) para el diagnóstico de disforia de género en mayores de 18 años^{5,7}:

- Una marcada incoherencia entre el género experimentado/expresado y el género asignado, de al menos seis meses de duración, manifestada por al menos dos de los siguientes aspectos:
 - Una marcada incongruencia entre el género experimentado/expresado y las características sexuales primarias o secundarias.
 - Un fuerte deseo de deshacerse de sus características sexuales primarias o secundarias, debido a una marcada incongruencia con su género experimentado/expresado.
 - Un fuerte deseo por las características sexuales primarias o secundarias del otro género.
 - Un fuerte deseo de ser del otro género (o de algún género alternativo diferente al asignado).
 - Un fuerte deseo de ser tratado como un individuo del otro género (o algún género alternativo diferente al género asignado).
 - Una fuerte convicción por los sentimientos y las reacciones típicas del otro género (o de algún género alternativo diferente del género que se le ha asignado).
- La condición está asociada a una angustia clínicamente significativa o a un deterioro del funcionamiento social, laboral o de otras áreas importantes.
- Debe especificarse si:
 - La condición existe con un **desorden del desarrollo sexual**.

- La condición es **post-transicional**. El individuo ha hecho su transición a vivir todo el tiempo en el género deseado (con o sin legalización del cambio de género) y ha estado o se está preparando para al menos uno de los procedimientos o tratamientos médicos (hormonales, procedimientos quirúrgicos).

■ Tratamiento

Debe ser realizado por un equipo multidisciplinario que realice un abordaje integral desde la primera consulta, teniendo como punto de partida el reconocimiento de las expectativas que tiene el/la paciente, para así establecer el proceso a seguir que incluye⁸⁻¹⁰:

- Acompañamiento psicológico para explorar la identidad, el rol y la expresión del género con el que se identifica.
- Uso de terapia hormonal de afirmación.
- Procedimientos quirúrgicos para la afirmación.
- Seguimiento clínico.

Para iniciarse la **terapia hormonal afirmativa** los pacientes deben:

1. Cumplir con los criterios para inicio de la terapia hormonal afirmativa⁵:
 - Tener un diagnóstico de incongruencia/ disforia de género persistente y bien documentado.
 - Contar con el consentimiento informado.
 - Una persona con comorbilidades en salud mental debe estar razonablemente bien controlada.
 - La persona debe estar dispuesta a recibir apoyo psicoterapéutico y asesoría durante todo el proceso de afirmación.
 - La persona debe tener una experiencia en la vida real, adoptando su rol de género afirmado durante al menos 12 meses.
2. Se les deben descartar comorbilidades médicas que puedan verse afectadas con los medicamentos como lo son enfermedades tromboembólicas, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, hipertrigliceridemia, colestasis y macroprolactinoma, además del control de trastornos depresivos o ansiosos si se sospechan. Por otro lado, se debe indagar por antecedentes



- personales y familiares, incluyendo el consumo de tabaco o sustancias psicoactivas, y trastornos de la salud mental⁵.
3. Al examen físico deben tomarse las medidas antropométricas con cálculo del IMC (índice de masa corporal), y toma de la presión arterial, además de la evaluación integral por sistemas.
 4. Se deben solicitar y revisar los siguientes exámenes: hemograma, glicemia en ayunas, ionograma, azoados, perfil lipídico, función hepática, prolactina, FSH (hormona folículo estimulante), LH (hormona luteinizante), testosterona total, estradiol y tamizaje de infecciones de transmisión sexual, además de otros estudios e interconsultas pertinentes según antecedentes de riesgo cardiovascular (electrocardiograma, ecocardiograma, prueba de esfuerzo y valoración por cardiología), factores de riesgo para fracturas osteoporóticas (solicitar densitometría basal previa al inicio de la terapia si antecedente personal o familiar de fractura osteoporótica, si hay uso crónico de esteroides, deficiencia de vitamina D, alteración en el metabolismo del calcio, hipogonadismo crónico), factores de riesgo para trombofilias (valoración por hematología con resultado de proteína C, proteína S, antitrombina III, factor V, protrombina G, mutaciones de la metilentetrahidrofolato reductasa).
 5. Y según corresponda bajo los lineamientos de las guías colombianas, se debe tamizar para cáncer de cuello uterino, mama y próstata.

A continuación, en la tabla 2, se presentan las recomendaciones del Consenso colombiano para la terapia hormonal de afirmación:

Tabla 2. Terapia hormonal de afirmación (medicamentos disponibles en Colombia), metas terapéuticas y riesgos relacionados a su uso.

Mujer transgénero	Hombre transgénero
<ul style="list-style-type: none">• Estrógenos orales: valerato de estradiol de 2,0 a 6,0 mg/día.• Estrógenos transdérmicos: parche transdérmico de estradiol de 0,025 a 0,2 mg/día, se coloca un nuevo parche cada 3 a 5 días.• Estrógenos vía parenteral: valerato o cipionato de estradiol de 5 a 30 mg intramuscular cada dos semanas o de 2 a 10 mg intramuscular cada semana.	<ul style="list-style-type: none">• Testosterona por vía parenteral: enantato o cipionato de testosterona de 100 a 200 mg secuencialmente intramuscular cada dos semanas o secuencialmente subcutáneo, 50 % por semana.• Testosterona por vía parenteral: undecanoato de testosterona con una dosis inicial de 1000 mg, seguida de una aplicación a las 6 semanas y luego a intervalos de 12 semanas.• Testosterona por vía transdérmica: gel al 1,6 % de 50 a 100 mg/día.

Metas terapéuticas	Metas terapéuticas
<ul style="list-style-type: none"> • Antiandrógenos: espironolactona de 100 a 300 mg/día o acetato de ciproterona de 25 a 50 mg/día. • Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina: 3,75 mg secuencialmente subcutáneo mensual u 11,25 mg secuencialmente subcutáneo trimestral. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Los niveles de testosterona total sérica deben ser menores de 50 ng/dL. • Los niveles de estradiol sérico deben ser mayores de 50 pg/mL y no deben exceder el rango fisiológico máximo (de 100 a 200 pg/mL). 	<ul style="list-style-type: none"> • Sí enantato o cipionato de testosterona: la testosterona total sérica medida a mitad del tratamiento (entre inyecciones) debe estar entre 400 y 700 ng/dL. • Sí undecanoato de testosterona: los niveles de testosterona total sérica medida antes de la siguiente inyección deben estar entre 400 y 700 ng/dL. Si menores de 400 ng/dL se debe ajustar el intervalo de dosificación.
Riesgos relacionados	Riesgos relacionados
<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto riesgo de enfermedad tromboembólica. • Riesgo moderado de cáncer de mama, macroprolactinoma, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, colelitiasis, hipertrigliceridemia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto riesgo de eritrocitosis (hematocrito > 50 %). • Riesgo moderado de disfunción hepática severa (AST, ALT tres veces límite superior normal), enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, hipertensión, cáncer de mama o de endometrio.

Fuente: Elaboración propia del autor con base en las referencias^{5,6,9}.

■ Tiempos para la transición

El inicio de los cambios esperados masculinizantes o feminizantes, dependen del tiempo desde el inicio de la terapia hormonal. Esta información es importante brindársela a los y las pacientes para ayudar a manejar las expectativas⁶:

- **Testosterona:**
 - 1-6 meses: piel grasa, acné, amenorrea, crecimiento del clítoris, atrofia vaginal, redistribución de la grasa corporal.
 - 6-12 meses: crecimiento del vello facial y corporal, caída del cabello, aumento en masa muscular, cambios en la voz (más grave).
- **Estrógenos:**
 - 1-3 meses: disminución de la libido, disminución en la erecciones espontáneas.



- 3-6 meses: redistribución de la grasa corporal, disminución de la masa muscular y fuerza, piel menos grasa y más suave, crecimiento mamario, disminución en el volumen testicular.
- La voz no cambia con la terapia hormonal, para esto están disponibles alternativas quirúrgicas.

■ Procedimientos quirúrgicos

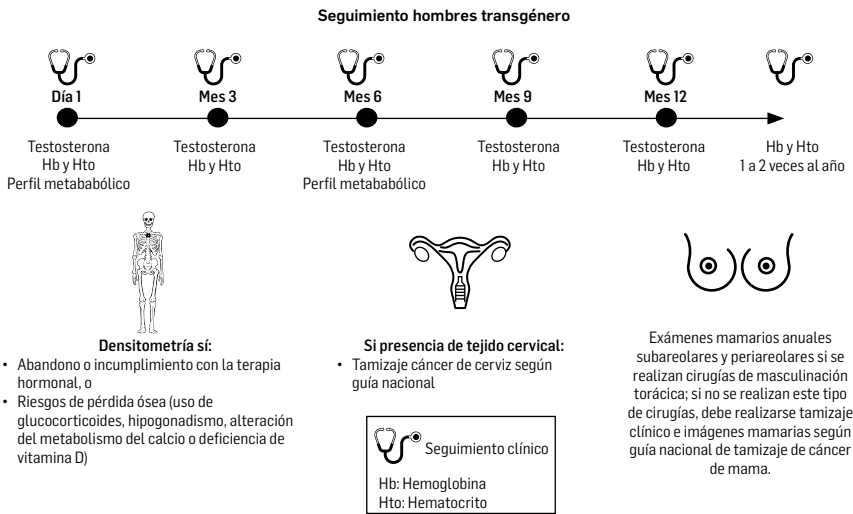
Teniendo en cuenta que la realización de cirugías debe ser secuencial (primero las que no afectan directamente la fertilidad y posteriormente las que sí lo hacen), los criterios para **cirugía de afirmación de género** en nuestro país son^{5,9,10}:

1. El grupo multidisciplinario constituido por psiquiatría, cirugía plástica, otorrinolaringología, endocrinología, urología y ginecología debe estar de acuerdo en que la cirugía es médicamente necesaria y beneficiará la salud o el bienestar general del paciente.
2. Tener el diagnóstico de disforia de género persistente y bien documentado.
3. Haber completado al menos un año de tratamiento hormonal consistente y compatible, a menos que no se desee o esté médicamente contraindicado.
4. La persona debe ser mayor de 18 años.
5. La persona debe estar conforme con los efectos hormonales (feminización o masculinización).
6. La persona desea cambios quirúrgicos definitivos.
7. La persona debe tener un conocimiento demostrable de todos los aspectos prácticos de la cirugía (por ejemplo, el costo, la duración de las hospitalizaciones, las posibles complicaciones, la rehabilitación posquirúrgica y el seguimiento a largo plazo).

■ Seguimiento clínico de los pacientes

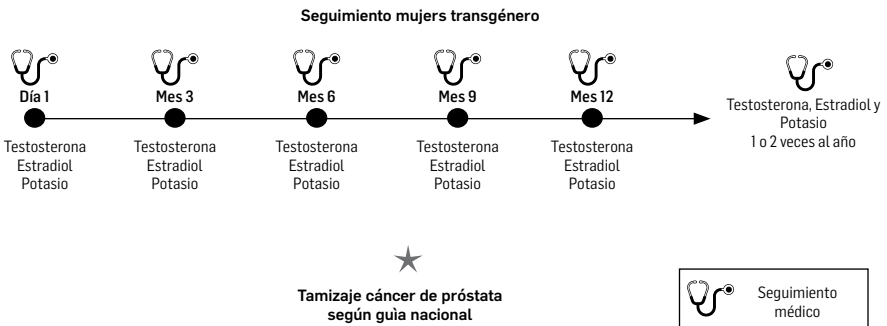
El seguimiento posterior al inicio de la terapia hormonal debe realizarse cada tres meses durante el primer año y luego 1 o 2 veces al año. Se presentan las propuestas disponibles de protocolos de seguimiento en esquemas:

● **Figura 1.** Seguimiento médico de mujeres transgénero.



Fuente: Elaboración propia de los autores basado en referencias ^{5,6}.

● **Figura 2.** Seguimiento médico de hombres transgénero.



Fuente: Elaboración propia de los autores con base en las referencias ^{5,6}.

Por último, es fundamental tener presente que a los pacientes desde la primera valoración y en los seguimientos posteriores, se les debe asesorar respecto a las alternativas que tienen disponibles para la realización de su plan reproductivo a futuro, ofreciéndoles siempre la opción de criopreservación de óvulos y esperma, ojalá antes del inicio de la terapia hormonal sustitutiva.



Para el enfoque de los pacientes menores de edad, que se sale del alcance de este capítulo, se recomienda consultar las referencias^{5, 6}.

■ Conclusiones

Los pacientes con disforia de género son un grupo poblacional que necesita cada día un mayor reconocimiento y validación de sus derechos por parte de la sociedad y del personal de salud, que debe ofrecer un acompañamiento por un equipo multidisciplinario que brinde desde la primera consulta la orientación y las mejores opciones terapéuticas que se ajusten a las expectativas y necesidades de cada paciente, tomando como referencia las recomendaciones oficiales y protocolos disponibles actualmente a nivel nacional e internacional.

■ Referencias bibliográficas

1. Fisk NM. Editorial: Gender dysphoria syndrome, the conceptualization that liberalizes indications for total gender reorientation and implies a broadly based multi-dimensional rehabilitative regimen. *West J Med.* 1974;120(5):386-391.
2. ACOG Committee opinion number 823. Health care of transgender and gender diverse individuals. 2021;137(3):e75-e88.
3. Arcelus J, Bouman WP, Noortgate WV, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies in Transsexualism. *Eur Psychiatry.* 2015;30(6):807-815.
4. Herman JL, Flores AR, Brown T, Wilson B, Conron KJ. Age of individuals who identify as transgender in the United States. *The Williams institute.* 2017.
5. Sierra AM, Tovar H, Imitola AM, Chahin S, Angulo M, Cantini J, Riatiga DA, Palacios KL, Bautista KA, Atuesta JY. Consenso sobre disforia de género o incongruencia de género. *Rev.ACE.* 2022. 31;9(1):598-629.
6. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):3869-3903.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Arlington, 2013.
8. Asociación Mundial de Salud Transgénero. Normas de atención para la salud de personas trans y con variabilidad de género. 7ª Versión. 2012.

9. Metastasio A, Negri A, Martinotti G, Corazza O. Transitioning Bodies. The Case of Self-Prescribing Sexual Hormones in Gender Affirmation in Individuals Attending Psychiatric Services. *Brain Sci.* 2018;8(88):1-10.
10. Fisher AD, Castellini G, Bandini E, Casale H, Fanni E, Benni L, et al. Cross-sex hormonal treatment and body uneasiness in individuals with gender dysphoria. *J Sex Med.* 2014;11: 709–19.



Estudio de la **pareja infértil**

Juliana Tamayo Muñoz

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad de Antioquia.
Especialista en Biología de la Reproducción Humana Universidad Nacional Autónoma de México. Centro de Fertilidad El Tesoro, Ferttes.

Introducción

La fecundabilidad, como se conoce la probabilidad de lograr un embarazo por cada mes de búsqueda de embarazo, tiene una probabilidad estimada de ocurrencia del 30% aproximadamente, durante los primeros dos meses de búsqueda. La fecundabilidad decrece a medida que pasa más tiempo sin obtener embarazo¹⁻³. La concepción espontánea en parejas fértiles se presentará en el 80% de los casos durante los primeros seis meses de búsqueda y en el 85% dentro de los primeros 12 meses. Aproximadamente el 50% de las parejas que no obtienen un embarazo durante el primer año concebirá espontáneamente en los siguientes 36 meses.

La OMS define la infertilidad como la incapacidad para lograr un embarazo clínico luego de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección anticonceptiva¹. Se estima que entre un 10% y un 15% de las parejas en edad reproductiva son infértiles. Los factores de infertilidad reportados por la literatura son: femenino (37%), masculino (8%), tanto masculino como femenino (35%) y de origen desconocido (5%). Por lo anterior, es recomendable que ambos miembros de la pareja sean evaluados con independencia de que existan antecedentes de fertilidad para cualquiera de los dos. La infertilidad es un problema de pareja y de una adecuada evaluación depende su correcto diagnóstico y tratamiento.

Un estudio de infertilidad está indicado para parejas infértiles que lleven 12 meses sin obtener embarazo mediante relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. Los casos en que es recomendable indicar el estudio tras un periodo de 6 meses son³:

- Que la mujer:
 - Sea mayor de 35 años.
 - Presente ciclos menstruales irregulares o amenorrea prolongada.

- Presente antecedente de endometriosis.
- Tenga antecedentes de cirugía pélvica o enfermedades que puedan afectar la función tubárica (ej. Enfermedad pélvica inflamatoria – EPI).
- Que el hombre tenga antecedentes de:
 - Tubectomía o vasectomía.
 - Disfunción sexual, impotencia, cirugía testicular o subfertilidad con otra pareja.
- Que cualquiera de los integrantes de la pareja tenga:
 - Antecedentes familiares o personales de enfermedades genéticas
 - Historia de quimioterapia, radioterapia o cirugía genital.

■ Evaluación de la infertilidad

Como se mencionó, pueden coexistir diferentes factores que contribuyen a la infertilidad de una pareja. Por tanto, se recomienda una evaluación diagnóstica conjunta consistente en elaboración de historia clínica completa y examen físico, con énfasis en órganos reproductivos, y la posterior solicitud de estudios adicionales (de imagen, hormonales, genéticos), de acuerdo a los hallazgos de la historia clínica y el examen físico.

Anamnesis

En la tabla 1 se resumen los principales componentes de la historia clínica para tener en cuenta respecto a la pareja infértil.

■ **Tabla 1.** Historia clínica de la pareja infértil.

Mujer	Hombre
Duración de la infertilidad	Duración de la infertilidad
Número y desenlace de los embarazos previos con pareja actual y previas	Fertilidad en otras relaciones (previas y actuales)
Historia ginecológica con énfasis en infecciones (EPI), miomas, endometriomas, displasia cervical, cirugía del cérvix, útero u ovarios, uso de DIU u otros métodos anticonceptivos	Antecedentes médicos y quirúrgicos con énfasis en cirugía testicular



Mujer	Hombre
Menarca y características del ciclo menstrual: duración, frecuencia, presencia de síntomas vasomotores, dismenorrea	
Cambios en el peso, crecimiento del vello o secreción mamaria	
Uso de medicamentos	Uso de medicamentos
Historia de quimioterapia o radioterapia	Historia de quimioterapia o radioterapia
Consumo de cigarrillo, alcohol, sustancias psicoactivas o exposiciones ambientales u ocupacionales	Consumo de cigarrillo, alcohol, sustancias psicoactivas o exposiciones ambientales u ocupacionales
Ejercicio y dieta	Disfunción sexual o impotencia
Frecuencia del coito, uso de lubricantes tóxicos para semen. Historia de dispareunia profunda sugestiva de endometriosis	Frecuencia del coito, uso de lubricantes tóxicos para semen
Exámenes y tratamientos previos de fertilidad	Exámenes y tratamientos previos de fertilidad
Dolor pélvico o abdominal, síntomas de enfermedad tiroidea	

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Examen físico

Entre los hallazgos relevantes al estudiar la infertilidad, se encuentran: calcular en índice de masa corporal, ya que los extremos en este pueden asociarse con trastornos ovulatorios y la obesidad central (medida de perímetro abdominal), que en la mujer puede indicar resistencia a la insulina y disfunción ovulatoria.

Son de interés también signos de exceso de andrógenos (índice de Ferriman, acné, calvicie de patrón androgénico). En la evaluación ginecológica se debe registrar el tamaño del útero, la presencia de masas palpables, la secreción, si existe, a través del cérvix.

En el hombre se debe evaluar el índice de masa corporal, la presencia de vello corporal, ginecomastia, desarrollo puberal mediante Tanner púbico, volumen testicular (menor de 15cc se considera anormal en un hombre adulto), presencia de varicocele, engrosamiento o quistes del epidídimo.

A partir de la historia clínica, se orientará la solicitud de paraclínicos, de acuerdo con los factores a evaluar: ovárico, tubárico, uterino y masculino.

Factor ovárico

Debe evaluarse si la mujer presenta ciclos ovulatorios debido a la frecuente asociación entre infertilidad y oligoanovulación. Se considera altamente probable la ovulación normal en una mujer con ciclos menstruales regulares, en promedio cada 28 días, con síntomas como fatiga, distensión y tensión mamaria previo a la menstruación. En los casos en que no sea posible evaluar estos síntomas, se sugiere la determinación de progesterona en suero, en la mitad de la fase lútea: aproximadamente en el día 21 del ciclo, siempre que se trate de un ciclo típico de 28 días. Un resultado de progesterona > 3 ng/mL es una evidencia de una ovulación reciente⁴. En ciclos con duraciones diferentes se podrá calcular la mitad de la fase lútea en términos de "una semana antes de la fecha estimada de inicio de la próxima menstruación".

Otras técnicas para identificar la presencia de ciclos ovulatorios consisten en: determinaciones del pico de LH por medio de kits comerciales, los cuales pueden tener una tasa de falsos negativos de 5% a 10%, la determinación de la temperatura corporal basal, la ecografía en días seriados para verificar el colapso de un folículo ovulatorio o la biopsia endometrial. Estos métodos pueden estar disponibles, pero en ocasiones son costosos (en dinero o en tiempo y desplazamientos) para la paciente y esto limita su uso en la práctica diaria^{4,5}.

Si la paciente presenta ciclos irregulares y su determinación de progesterona en fase lútea es < 3 ng/mL se recomienda evaluar hiperprolactinemia, trastornos tiroideos o síndrome de ovario poliquístico. Los exámenes para solicitarse en este caso son prolactina, hormona estimulante de la tiroides (TSH, por su sigla en inglés), hormona folículo estimulante (FSH, por su sigla en inglés) y estradiol sérico. Las determinaciones hormonales FSH y estradiol deberán realizarse idealmente en fase folicular temprana, esto es en los primeros 3 a 5 días del ciclo menstrual. Si se solicitan en un momento diferente del ciclo deberán interpretarse en relación con el mismo⁴.

La Organización Mundial de la Salud, OMS clasifica los trastornos ovulatorios en tres grupos:



- **Grupo I:** hipogonadismo hipogonadotrópico: cuya etiología probable es una disfunción hipotálamo hipofisaria. Dentro de este grupo, usualmente se encuentran las pacientes que debutan con gonadotropinas normales-bajas, estradiol bajo y amenorrea. El ejemplo típico es la amenorrea hipotalámica, ya sea por ejercicio excesivo o pérdidas marcadas de peso.
- **Grupo II:** normogonadismo normogonadotrópico: causado por la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. El caso típico son las pacientes con oligomenorreas secundarias a síndrome de ovario poliquístico.
- **Grupo III:** hipogonadismo hipergonadotrópico: en donde se encuentran gonadotropinas elevadas y estradiol bajo. Se deriva de una insuficiencia ovárica.

Identificar el grupo al cual pertenece la paciente ayuda a orientar el tratamiento que requerirá. Por ejemplo, se espera que una paciente del grupo III tenga una respuesta pobre a la estimulación ovárica (por tratarse de una insuficiencia ovárica) y con mayor probabilidad necesitará tratamientos de reproducción de alta complejidad con gametos donados⁶.

La reserva ovárica, el potencial reproductivo de los ovarios, consiste en el número de ovocitos disponibles para una potencial fertilización en un momento dado. Puede determinarse mediante examen hormonal o ecografía. Una reserva ovárica disminuida es indicio de una reducción de la cantidad de ovocitos. La reserva ovárica es distinta de la calidad ovocitaria, que consiste en el potencial que un ovocito tiene de ser fecundado y resultar en un nacido vivo. La evaluación de la reserva ovárica ayuda a predecir la respuesta a la estimulación ovárica inducida farmacológicamente. Un resultado que indique baja reserva ovárica no necesariamente es predictor de dificultad para conseguir un nacido vivo⁶.

Los *test* más usados para evaluar la reserva ovárica son los estudios en sangre y ecografías. Los estudios en sangre pueden ser de dos tipos, los que deben realizarse en fase folicular temprana (FSH y estradiol) y los que son independientes del ciclo menstrual como la hormona antimulleriana (AMH, por su sigla en inglés)⁵.

Determinaciones basales de FSH y estradiol: deben realizarse en el día 3, 4 o 5 del ciclo menstrual, si se encuentra una FSH > 10 mU/mL se considera elevada y puede indicar una baja reserva ovárica. En cuanto al estradiol, se recomienda cuantificarlo en conjunto con la FSH, los valores normales esperados para una fase folicular temprana (FFT) son menores de 60-80 pg/mL. Aquí vale la pena

aclarar que, el estradiol siempre debe interpretarse en conjunto con la FSH. Si se presenta una FSH < 10 mU/mL en FFT, pero un estradiol elevado (> 80 pg/mL), se puede considerar este hallazgo como un signo de envejecimiento ovárico o disminución de reserva ovárica, ya que las concentraciones elevadas de estradiol, así estas ocurran temprano en el ciclo menstrual, producen una retroalimentación negativa sobre la hipófisis y suprimen las concentraciones de FSH^{5,6}.

La hormona antimulleriana es una glucoproteína producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales, es independiente de las gonadotropinas y, por lo tanto, permanece relativamente estable a lo largo del ciclo menstrual. Esto hace que su interpretación no dependa del momento del ciclo en el que se encuentre la mujer al momento de la cuantificación. Sin embargo, las concentraciones de AMH pueden verse disminuidas en las mujeres que se encuentran usando anticonceptivos hormonales y, en consecuencia, deben interpretarse con cuidado en estos casos⁷.

La AMH es un indicador más confiable que la FSH basal de la reserva ovárica, ya que comienza a disminuir incluso antes de que la FSH comience a elevarse, por esta razón, con frecuencia la determinación de AMH ha ido reemplazando la solicitud de FSH y estradiol basales. No existe un punto de corte sobre el cual se pueda definir un potencial fértil reducido, y el empleo de AMH debe limitarse a la mujer con infertilidad, porque ayuda a predecir el número de ovocitos que obtendrán en una estimulación ovárica para FIV. No se recomienda usar la AMH como un predictor de fertilidad futura o del tiempo que tardará una mujer sin infertilidad en alcanzar un embarazo. No debe usarse como un predictor del estado reproductivo o del inicio de la menopausia^{5,7}.

Si bien no existe un punto de corte universal y las determinaciones de AMH pueden variar de laboratorio en laboratorio, se sugiere considerar un resultado de AMH < 1 ng/mL como un indicador de baja reserva ovárica.

Dentro de las pruebas ecográficas de la evaluación de la reserva ovárica encontramos el recuento de folículos preantrales (RFA) y el volumen ovárico. El RFA es la suma del número de folículos antrales observados en ambos ovarios durante la fase folicular temprana. La mayoría de los estudios definen los folículos antrales como aquellos que miden 2-10 mm en el mayor plano. El conteo de folículos antrales tiene baja variabilidad Inter ciclo y una alta confiabilidad Inter observador en centros con experiencia. Se considera un FRA normal aquel que es mayor de 6 folículos⁷.



Factor tubárico

La evaluación de la morfología y funcionalidad del útero y las trompas de Falopio es parte integral de la evaluación de la pareja infértil. Las opciones para evaluar la permeabilidad tubárica son histerosalpingografía, histerosonografía y laparoscopia con cromotubación.

Debido a que la laparoscopia es invasiva y costosa, se reserva esta opción a casos donde se requiere la evaluación y posible tratamiento de condiciones concomitantes como endometriosis o adherencias. La histerosalpingografía (HSG) se considera el examen de elección, a menos que se plantee la necesidad de una laparoscopia⁸.

La HSG consiste en la aplicación de medio de contraste radiopaco a través del cérvix para ver su paso a la cavidad uterina y trompas de Falopio mediante un estudio radiológico (utiliza radiación ionizante). Esta técnica permite evaluar tanto las oclusiones tubáricas proximales como distales, las adherencias peritoneales peritubáricas e incluso identificar condiciones como la salpingitis ístmica nodosa. La HSG ofrece un valor predictivo negativo de 94% y positivo de 38% para la permeabilidad de las trompas de Falopio. Debido a bajo valor predictivo positivo, en ocasiones puede ser necesaria la realización de estudios adicionales confirmatorios⁸.

La histerosonografía usa ultrasonido para evaluar el útero, las trompas y los anexos antes y después de la aplicación a través del cérvix de un medio de contraste ecogénico (solución salina agitada). Es un método seguro, rápido y mejor tolerado por las pacientes. Este método suele ser más operador-dependiente que la HSG. Se estima que la sensibilidad varía del 76% al 96% y la especificidad del 67% al 100%⁹.

Es importante señalar que, aunque se sigue considerando la histerosalpingografía como un estudio básico de las trompas, esta no es necesaria en casos de alteración grave del factor masculino, en donde el tratamiento requerido es fertilización *in vitro* con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV-ICSI). En estos casos el diagnóstico de obstrucción tubárica no afecta el pronóstico de la técnica de reproducción asistida.

Factor uterino

Los factores uterinos que se pueden asociar con infertilidad incluyen pólipos endometriales, sinequias, miomas que distorsionan la cavidad endometrial y alteraciones mullerianas. La gran mayoría de estas condiciones se pueden diagnosticar por medio de ecografía transvaginal o de sonohisterografía. Esta última técnica permite definir fácilmente la cavidad endometrial y facilita la visualización de pólipos, miomas submucosos o adherencias. La sonohisterografía tiene una sensibilidad del 91 % y una especificidad del 84 % para la detección de lesiones intrauterinas que pueden ser pólipos o miomas⁹.

La evaluación directa de la cavidad uterina por medio de histeroscopia es el mejor método para el diagnóstico de estas condiciones. Sin embargo, no se recomienda como una herramienta de estudio inicial y, por el contrario, se recomienda reservarlo para la confirmación y el tratamiento de las lesiones apreciadas por otras técnicas.

Factor masculino

Como ya se mencionó, la alteración del factor masculino explica aproximadamente el 35 % de los casos de infertilidad. El estudio inicial para la evaluación del factor masculino es el espermograma, que evalúa el potencial de fertilidad y permite al clínico elegir la modalidad de tratamiento adecuada para una pareja infértil¹⁰.

La muestra de semen para el espermograma debe tomarse luego de dos a cinco días de abstinencia eyaculatoria, es decir, que no haya tenido actividad sexual sea coito, masturbación o polución nocturna. Si es posible, la muestra debe recolectarse en el sitio del análisis y ser depositada dentro de un recipiente plástico limpio y seco. La extracción debe ser llevada a cabo sin el uso de lubricantes de ningún tipo, incluyendo la saliva. Si no es posible la toma de la muestra en el sitio, el tiempo entre la toma y la entrega al laboratorio no debe ser superior a una hora¹⁰.

Se recomienda que el análisis del semen sea realizado usando métodos estandarizados, preferiblemente los descritos por la OMS en su manual de laboratorio para la evaluación y procesamiento del semen humano¹⁰.

En la tabla 2 se presenta el percentil 5 de los resultados del examen de semen de más de 1900 hombres cuyas parejas tuvieron un embarazo espontáneo en el



primer año de tener relaciones sexuales sin protección. Estos son los parámetros con los que se definen los valores normales del espermograma, tradicionalmente se han usado los valores de 2010, pero estos cambiaron sutilmente en el 2021. Se presentan ambos para que el lector evalúe la diferencia, pero se recomienda el uso de los parámetros más recientes¹⁰.

Tabla 2. Valores de referencia de espermograma.

Parámetro		OMS 2010	OMS 2021
Volumen	mL	1,5	1,4
Concentración de espermatozoides	mill/mL	15	16
Recuento total de espermatozoides	Millones	39	39
Movilidad lineal progresiva (a+b)	(%)	32	30
Movilidad total (a+b+c)	(%)	40	42
Vitalidad	(%)	58	54
Morfología normal	(%)	4	4

Fuente: Elaboración propia.

Se conoce que con frecuencia existe una intersección sustancial de la calidad del semen entre hombres fértiles y subfértiles y que no existen límites definidos entre hombres fértiles e infértiles que solo se basan en los parámetros del semen en el espermograma. Dicho esto, se recomienda que en caso de presentar un espermograma alterado este debe repetirse luego de algunas semanas, excepto si la alteración es grave como azoospermia u oligoastenoteratozoospermia grave, en cuyo caso se solicitará una segunda muestra lo más pronto posible^{10,11}.

Conclusiones

- La infertilidad se define como la incapacidad para concebir en una pareja y el tiempo necesario para diagnosticarla varía en relación con la edad de la mujer. Se considera infértil una pareja luego de 12 meses de relaciones sexuales, sin protección anticonceptiva, cuando la mujer es menor de 35 años y luego de 6 meses si es mayor de 35.

- Las causas identificables de infertilidad están relacionadas con factores femeninos, masculino o de ambos miembros de la pareja.
- Los factores femeninos incluyen: disfunción ovulatoria, obstrucción tubárica, endometriosis y factores tubáricos.
- Los factores masculinos incluyen: hipogonadismo, defectos postesticulares o disfunción de los tubos seminíferos.
- Los componentes básicos de la evaluación de la pareja infértil comprenden: historia clínica, antecedentes ginecobstétricos, examen físico, ecografía transvaginal, espermograma e histerosalpingografía.
- Los estudios de laboratorio más frecuentes son FSH, estradiol, AMH, TSH y prolactina.
- Los diferentes tratamientos de fertilidad como inducción de la ovulación, inseminación intrauterina o fertilización *in vitro* se prescribirán de acuerdo con los resultados de los estudios básicos mencionados.

■ Referencias bibliográficas

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care 2017. *Fertil Steril*. 2017;108(3):393-406.
2. World Health Organization. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1992;820:1-111.
3. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG, et al. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1996;65(3):503-509.
4. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288:7.
5. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction*. 2000;15(3): 723-32.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114:1151-7
7. Van den Berg MH, van Dulmen-den Broeder E, Overbeek A, Twisk JW, Schats R, van Leeuwen FE, Caspers GF, et al. Comparison of ovarian function markers in users of hormonal contraceptives during the hormone-free interval and subsequent natural early follicular phases. *Hum Reprod*. 2010;25:1520-7.



8. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):e377-e384.
9. Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Bujold E, Laberge P, et al. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014; 29:953-63.
10. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [Internet]. 2021 [citado 20/10/2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>
11. RemohíJ, BellverJ, FerrandoM, RequenaA, Paoletti S, Pellicer A. Manual práctico de esteridad y reproducción humana aspectos clínicos 5a Edición. Editorial Panamericana; 2018.



“No siento ganas... ¿qué será doctor/a? **Deseo sexual hipoactivo: aportes prácticos para su enfoque**

Hernando Restrepo Payán

Médico, Universidad Pontificia Bolivariana. Magister en Sexología clínica, Centro de Investigaciones Psiquiátricas, Psicológicas y Sexológicas de Venezuela (CIPSSV). Diplomado en asesoramiento clínico de pareja -CIPSSV-. Diplomado en terapia cognitivo conductual para ansiedad y depresión -Universidad EAFIT, docente de sexología pre y post grado Universidad Pontificia Bolivariana.

Laura Becerra Ruiz

Médico, Universidad Pontificia Bolivariana. Ginecóloga y Obstetra, Universidad Pontificia Bolivariana. Formación en Salud Sexual y Sexología, Fundación para la Salud Sexual (FUNDASSEX) y Federación Sexológica Argentina (FESEA).

■ Introducción

El deseo sexual puede definirse como un estado interno que nos impulsa a la búsqueda de contacto e interacción sexual; depende de factores biológicos (neuronas, neurotransmisores, receptores, hormonas, medicamentos, enfermedades concomitantes), psicológicos (emociones, sentimientos, relación de pareja, comunicación), socio-culturales (creencias sobre la sexualidad, educación sexual recibida) y espirituales (significado de la sexualidad y su relación con la divinidad, su desarrollo interior, creencias religiosas)¹.

Hay que tener claro que la baja frecuencia de relaciones sexuales se asocia comúnmente con la percepción de tener un deseo disminuido, pero la frecuencia, por sí misma, no es una variable ajustada para medir la capacidad de desear²,



ya que podrían existir personas que tengan una alta frecuencia de relaciones sexuales, pero con una baja frecuencia de deseo, o al contrario, algunas personas pueden tener una frecuencia de deseo alta, con una baja frecuencia de relaciones sexuales o autoestimulación. Esto es algo que los clínicos debemos diferenciar juiciosamente, ya que el enfoque será diferente.

Las mujeres que padecen deseo sexual hipoactivo (DSH) tienen alteraciones en la imagen corporal, autoestima, mayor tendencia a la depresión, menor satisfacción emocional y física en sus encuentros, problemas de pareja y menor felicidad en general³. Incluso muchos estudios han identificado que el bajo deseo afecta la calidad de vida en general, la percepción de salud y el estado emocional⁴.

■ Definición y epidemiología

Para el Manual Diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) el deseo sexual hipoactivo puede presentarse a partir de las siguientes situaciones por al menos seis meses^{3,5}.

1. Falta de motivación para actividades sexuales, manifestado por la disminución o ausencia de deseo espontáneo (pensamientos o fantasías sexuales), en respuesta a señales eróticas y estimulación o incapacidad de mantener el deseo o interés a través de la actividad sexual.
2. Pérdida del deseo de iniciar o participar en actividades sexuales, incluyendo respuestas conductuales como la evitación de situaciones que podrían llevar a actividad sexual.
3. Participación en actividades sexuales por temor a perder la pareja (se sienten obligados a hacerlo).
4. No es secundario a dolor sexual.
5. Causa malestar clínicamente significativo (frustración, sensación de incompetencia, pérdida, tristeza, angustia).

Los problemas relacionados con la sexualidad femenina pueden estar presentes hasta en un 40 % de las pacientes; aún considerando que este porcentaje puede ser subvalorado por la vergüenza o estigma social para consultar. El DSH tiene una prevalencia cercana entre 8 % a 12%⁶. Algunos reportes indican que las mujeres de raza negra lo presentan en un 20,3%, las hispanas el 39,6% y las caucásicas el 38 %².

El interés por impactar en esta entidad ha crecido en los últimos años con el fin de buscar mejores intervenciones, ya que se estima que el bajo deseo aumentó un 11% en mujeres de 20 a 29 años y un 53% en mujeres de 60 a 70 años, asociado también a un número cada vez mayor de pacientes que experimentan menopausia o pérdida de la función ovárica temprana como consecuencia de diversas situaciones de salud⁷.

■ Aspectos Fisiopatológicos

El impulso sexual es modulado principalmente por mecanismos neuroquímicos, mientras que las creencias sexuales son influenciadas por las expectativas socioculturales y personales. La motivación sexual o la voluntad de participar en actividades sexuales es afectada tanto por factores psicológicos como relacionales y es diferente al deseo sexual⁴.

La comprensión de la respuesta sexual humana es importante antes de evaluar y ofrecer un tratamiento a la paciente y su pareja. El ciclo de respuesta sexual comprende las siguientes fases: el deseo (libido), excitación, orgasmo y resolución, sin embargo, este marco no se puede aplicar consistentemente a la respuesta sexual de todas las personas, ya que hay personas (hombres y mujeres) que responden de manera diferente a lo aquí expuesto² y que existen otros modelos explicativos de la respuesta sexual, como el que plantea Basson⁸.

El Modelo no lineal de Basson plantea que el funcionamiento femenino se ve significativamente afectado por numerosas cuestiones psicosociales como la satisfacción con la relación, la autoimagen, experiencias sexuales negativas previas e incorpora la importancia de la intimidad emocional, los estímulos sexuales y la satisfacción con la relación; así las mujeres tienen muchas razones para participar en la actividad sexual además del deseo o el impulso sexual⁸.

Se pueden distinguir varios tipos de deseo, dependiendo del componente hormonal, la estabilidad de los neurotransmisores y los estímulos externos. Por ejemplo, existe el deseo sin objeto, el cual tiene mayor relación con el influjo hormonal en especial con la testosterona biodisponible, esta forma se activa en el período peri ovulatorio y justo antes o después de la menstruación. Otra forma de desear, es aquella en la que existe un objeto que se anhela y del cual se pueden derivar fantasías e incluso tonarse emocional, a este se le conoce como deseo romántico



y tiene relación con receptores dopaminérgicos. Finalmente, existe el tipo de deseo sin objeto, más común en relaciones de mucho tiempo de evolución, en el cual el encuentro de iniciar sin tener deseo y se activa después de la excitación⁹; es decir, esto nos lleva a comprender que, algunas personas (hombres y mujeres), podrían no tener iniciativa para los encuentros sexuales, pero una vez estos inician, aparece el deseo...o sea, ¡el deseo no siempre es lo primero que aparece!

El deseo sexual puede ser inhibido por medicamentos o condiciones que³:

- Disminuyan los niveles de dopamina.
- Potencien la acción de la serotonina cerebral, específicamente a través de los receptores de serotonina 2A (5HT2A).
- Aumenten los opioides en los receptores mu.

Mientras que puede ser estimulado por medicamentos o condiciones que³:

- Aumenten la dopamina del hipotálamo o la vía mesolímbica.
- Disminuyan la liberación de serotonina o inhiban su acción en la corteza prefrontal.
- Activen el receptor 5HT1A (lo que hace que predomine la acción de la dopamina).
- El estradiol y la testosterona aumentan el deseo sexual, mientras que la progesterona se asocia con una disminución de este³.

■ Etiología

La etiología del DSH es multifactorial, puede ser originada por alteraciones anatómicas, endocrinas, relacionada con medicamentos, síndromes dolorosos agudos o crónicos (dispareunia, vestibulitis, vulvodinia o endometriosis), psicológicas (ansiedad de desempeño, depresión, antecedentes de abuso sexual) y las sociales (calidad de la relación con la pareja, normas culturales, creencias religiosas estrictas)^{10,11}.

Puede ser producto de agentes que aumenten la serotonina, por ejemplo, los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o que inhiban la liberación de dopamina, como los antipsicóticos¹². También hay causas hormonales como bajos niveles de testosterona, la cual contribuye a la iniciación de la actividad sexual, facilitar la congestión genital, la sensación y lubricación; los bajos niveles de

estrógenos disminuyen la lubricación, favorecen la pérdida de elasticidad de las paredes vaginales y, por tanto, tienen que ver con la excitabilidad, lo que termina repercutiendo en el deseo¹¹.

Otras como las alteraciones vasculares, enfermedades crónicas como diabetes tipo 2 e hipertensión, limitaciones físicas, desequilibrios hormonales por el embarazo, el postparto y lactancia también pueden ser factores para tener en consideración. Las condiciones que aumenten la SHBG (Globulina fijadora de hormonas sexuales) y que, por ende, disminuyan la cantidad de testosterona libre incluyen el hipertiroidismo, el virus de la inmunodeficiencia humana, los estrógenos orales, los anticonceptivos combinados, el tamoxifeno y la tiroxina^{9,11}.

■ Diagnóstico

El diagnóstico no requiere una pérdida completa del deseo sexual, sino más bien un cambio con respecto al previo, por al menos seis meses. Se requiere igualmente que cause malestar que puede ser manifestado como frustración, incompetencia, pérdida, tristeza, baja autoestima, confusión o preocupación, pero este no debe ser la razón de la pérdida del deseo³.

Para llevar a cabo una evaluación biopsicosocial, el médico debe indagar aspectos biológicos, psicológicos y sociales de la vida de la paciente y cómo estos pueden contribuir a su función sexual.

La evaluación de los factores biológicos incluye la identificación de condiciones médicas comórbidas que abarcan condiciones vasculares y hormonales (es decir, diabetes tipo 2, enfermedad de la tiroides, menopausia, hiperprolactinemia, hipopituitarismo), medicamentos que pueden tener efectos secundarios sexuales (ISRS, opioides), factores físicos (discapacidad, limitaciones físicas, endometriosis, cirugía pélvica, radioterapia) y aspectos psicológicos (depresión, ansiedad, uso de sustancias psicoactivas, historial de trauma físico o sexual)⁹.

También es importante evaluar el tipo y la calidad de las relaciones interpersonales, antecedentes de infecciones de transmisión sexual, embarazo, hábitos de vida, alimentación, ejercicio e higiene del sueño. Tipo de educación recibida, religión, ideas personales sobre el sexo y el cuerpo, privacidad en el hogar, estrés laboral, son otros factores a explorar¹³.



Estos componentes ayudan al médico y al paciente a la toma de decisiones compartidas y formular un plan terapéutico según elementos relevantes. Según recomendaciones recientes de la Sociedad Internacional para la Salud Sexual de la Mujer, el examen físico se realiza según criterio médico y la sospecha clínica, ya que es poco probable que revele por completo la causa etiológica del DSH¹⁴.

La evaluación del piso pélvico debe ir orientado a evaluar el tejido vulvar, cambios atróficos, puntos vulvares o vaginales dolorosos, evidencia de prolapso de órganos femeninos, adherencias del clítoris, cicatrices, procesos infecciosos agudos, inflamación crónica, entre otros^{9,15}.

No existen biomarcadores que confirmen o excluyan el DSH, los paraclínicos (especialmente la testosterona), no se requieren para hacer el diagnóstico⁵. En caso de requerir medir los niveles androgénicos lo ideal es tomar la testosterona total y no libre, ya que esta es la mejor medida biodisponible. No hay un nivel sérico objetivo de tratamiento para la terapia de testosterona y las principales indicaciones para medirla en DSH paciente con síntomas relacionados, para monitorizar la terapia con testosterona, evitando valores supra fisiológicos y efectos secundarios¹⁵.

La evaluación paraclínica debe ser específica para cada paciente y puede incluir un hemograma, función tiroidea, vitamina D y niveles de prolactina si existe sospecha de una enfermedad subyacente; se puede considerar la realización de un perfil hormonal cuando se sospecha disfunción gonadal, como insuficiencia ovárica temprana o síndrome de ovario poliquístico^{9,16}.

■ Tratamiento no farmacológico

Los trastornos sexuales pueden ser complejos y su tratamiento puede requerir mucho tiempo y experiencia. Con el consentimiento del paciente, las decisiones de comunicación y manejo deben compartirse entre el médico tratante, sexólogo y otros especialistas según el caso (ginecólogo, cardiólogo, psiquiatra, oncólogo, fisioterapeuta, entre otros).

La educación y el asesoramiento se consideran terapia de primera línea, el médico debe ofrecer información sobre la función sexual normal, cambios en la función sexual con el ciclo de vida, el impacto de la enfermedad crónica en el deseo

sexual, conceptos sobre el deseo, excitación y experiencias sexuales positivas o placenteras, así como negativas^{2,3,17}.

Se pueden sugerir libros sobre deseo sexual, películas, productos como lubricantes para el encuentro sexual e incluso, ante una paciente receptiva, dispositivos o juguetes sexuales que ayuden con la excitación y el orgasmo. Es vital el asesoramiento sobre la variedad de actividades íntimas disponibles para ella y su pareja, que pueden no incluir relaciones sexuales con penetración en cada episodio de intimidad, brinda la oportunidad de explorar el contacto sensual, el sexo oral o la masturbación mutua¹⁷.

La psicoterapia es otro gran pilar del tratamiento; se enfoca en modificar los pensamientos, creencias, comportamientos, emociones y la relación y comunicación que pueden interferir con el deseo sexual³. Las terapias con más evidencias son la terapia cognitivo conductual y el mindfulness¹⁸.

Se recomiendan también cambios en el estilo de vida; impactar en la fatiga y el estrés contribuyen significativamente a mejorar la libido e incluso la relación de pareja. Sugerir una adecuada higiene del sueño, ajustar las horas de trabajo, hacer control del peso, motivar el amor propio y autoimagen, reducir el estrés mediante el ejercicio, el yoga y otras técnicas de relajación pueden mejorar el interés y la satisfacción sexual¹⁹.

■ Tratamiento farmacológico

Hormonal

Las guías recomiendan el uso de estrógenos vaginales para mujeres sin historia de cáncer hormono-dependiente con síntomas de Síndrome Genital de la Menopausia (GSM) que no hayan respondido a terapias locales no-hormonales²⁰.

Ospemifeno y Complejo Estrogénico tejido-específico (T-SEC)

Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs) son agentes no esteroides sintéticos que ejercen un efecto variable sobre los receptores estrogénicos (agonistas, antagonistas o neutrales). De estos, el Ospemifeno (60 mg/día) está aprobado por la FDA (United States Food and Drug Administration) y la EMA (European Medical Agency) para el tratamiento de la dispareunia



debida al GSM y es una alternativa bien tolerada en mujeres no-candidatas para terapia estrogénica vaginal. Contraindicado en sangrados uterinos anormales y neoplasias estrógeno-dependientes^{20,21}.

Terapia con andrógenos: testosterona

La terapia sistémica con testosterona a dosis fisiológicas mejora el deseo sexual, la excitación, el flujo sanguíneo vaginal, la frecuencia de orgasmos y la satisfacción sexual en mujeres con menopausia natural o quirúrgica, sola o en combinación con la TRH. Las guías de la Sociedad de Endocrino sugieren un tratamiento de prueba con 300 mcg/día de testosterona tópica por 3-6 meses en mujeres postmenopáusicas con Deseo Sexual Hipoactivo (DSH)²¹⁻²³.

En Colombia no está disponible ninguna presentación dirigida para la mujer. Utilizamos presentaciones indicadas para el tratamiento de hipogonadismos masculinos y adaptamos la dosis para la mujer.

La tibolona es otro andrógeno utilizado que tiene efectos positivos en la función sexual de la mujer postmenopáusica con libido disminuida y es la terapia hormonal más eficaz, mejor tolerada y más estudiada para el tratamiento de los trastornos sexuales en el climaterio a dosis de 2,5 mg/día²².

No Hormonal

La flibanserina es un agonista/antagonista de los receptores de serotonina de acción central que provoca disminuciones transitorias de la serotonina y aumentos de la dopamina y la norepinefrina. Esta aprobado por la FDA en pacientes premenopáusicas; se ha demostrado que aumenta el deseo y la frecuencia de los encuentros y tiene efectos adversos comunes (p. ej., somnolencia, mareos)²⁴ pero no está disponible en Colombia. Otros como el Bupropion, están aprobados por la FDA para tratar la depresión y el tabaquismo. El uso para la disfunción sexual inducida por ISRS es una indicación fuera de indicación médica, pero se demostró aumento del placer sexual, la excitación y el orgasmo a dosis de 300 mg/día²⁵.

Los Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE-5): tratan eficazmente la disfunción eréctil masculina, pero generalmente no han demostrado su eficacia en las mujeres. Estudios de sildenafil para el tratamiento de mujeres con disfunción sexual han informado resultados inconsistentes¹⁴.

Espitia FJ en su estudio con 92 mujeres colombianas, evidenció que la vitamina D3 es una alternativa terapéutica para pacientes con DSH y reportó mejoría tanto en el deseo como en la frecuencia sexual semanal con dosis de 17000 y 50000 UI en los dos grupos estudiados, las cuales tuvieron efectos adversos leves²⁶.

■ Conclusiones

El DSH es una problemática cada vez más común y amerita un adecuado estudio y acompañamiento multidisciplinario. Las condiciones médicas o psiquiátricas que pueden alterar la función sexual deben evaluarse y tratarse antes de considerar otros tratamientos de tipo farmacológico para impactar en el deseo sexual.

■ Bibliografía y recursos recomendados

- Estupinyà P. S=EX2: La ciencia del sexo. Editorial Debate. Tortosa. 2013. 488 p.
- Jethá C, Ryan C. En el principio era el sexo: Los orígenes de la sexualidad moderna. Cómo nos emparejamos y por qué nos separamos. Barcelona: Ediciones Paidós. 2012. 480 p.
- Gómez-Zapiain J. Psicología de la sexualidad. España: Alianza Editorial. 2013. 328 p.
- The Sessions. Formato: Película. Director: Ben Lewin. Estados Unidos. Searchlight Pictures. 2012.
- Good Luck to You, Leo Grande. Formato: Película. Director: Sophie Hyde. Estados Unidos. Lionsgate. 2022.

■ Referencias bibliográficas

1. Robabeh P, Tayebe Z, Mahbobeh F, Mahmood M, Zohreh S. Bio-psycho-social factors affecting sexual self-concept: A systematic review. *Electron physician*. 2017;9(9):5172-8.
2. Cabello F. Manual de sexología y terapia sexual Madrid: Síntesis; 2010.
3. Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, DeRogatis LR, Giraldi A, Parish SJ, et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(1):114–28.



4. Croft HA. Understanding the Role of Serotonin in Female Hypoactive Sexual Desire Disorder and Treatment Options. *J Sex Med.* 2017;14(12):1575–84.
5. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, Althof SE, Faubion SS, Faught BM, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc.* 2017;1–21.
6. McCool ME, Zuelke A, Theurich MA, Knuettel H, Ricci C, Apfelbacher C. Prevalence of Female Sexual Dysfunction Among Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Sex Med Rev.* 2016;4(3):197–212.
7. Hayes RD, Dennerstein L, Bennett CM, Koochaki PE, Leiblum SR, Graziottin A.. Relationship between hypoactive sexual desire disorder and aging. *Fertil Steril.* 2007;87:107-112.
8. Damjanović A, Duisin D, Barisic J. The Evolution of the Female Sexual Response Concept: Treatment Implications. *Srp Arh Celok Lek.* 2013;141(3-4):268-74.
9. Pettigrew JA, Novick AM. . Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women: Physiology, Assessment, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Midwifery & Women's Health.* Nov 2021;66(6):740-748. doi:10.1111/jmwh.13283.
10. Clayton AH, Valladares EM. Female Sexual Dysfunction. *Psychiatr Clin North Am.* 2017;40(2):681–98.
11. Feldhaus-Dahir M. The causes and prevalence of hypoactive sexual desire disorder: part I. *Urol Nurs Off J Am Urol Assoc Allied.* 2009;29(4):259-260.
12. Montejo AL, Montejo L, Navarro-Cremades F. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry.* 2015;28(6):418–23.
13. Lee DM, Tetley J. Sleep quality, sleep duration and sexual health among older people: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019;82:147-154.
14. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, Althof SE, Faubion SS, Faubht SM, et al. The international society for the study of women's sexual health process of care for management of hypoactive sexual desire disorder in women. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(4):467-487.
15. Gokhale P, Young MR, Williams MN, Reid SN, Tom LS, O'Brian CA, et al. Refining trauma-informed perinatal care for urban prenatal care patients with multiple lifetime traumatic exposures: a qualitative study. *J Midwifery Womens Health.* 2020;65(2):224-230.
16. Meyers M, Margraf J, Velten J. Psychological treatment of low sexual desire in women: protocol for a randomized, waitlist-controlled trial of internet-based cognitive behavioral and mindfulness-based treatments. *JMIR Res Protoc.* 2020;9(9):e20326.

17. Pyke RE, Clayton AH. Psychological Treatment Trials for Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Sexual Medicine Critique and Perspective. *J Sex Med.* 2015;12(12):2451-8.
18. Dhikav V, Karmarkar G, Gupta R, Verma M, Gupta R, Gupta S, et al. Yoga in female sexual functions. *J Sex Med* 2010;7:964.
19. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):3975-4011.
20. Archer DF, Goldstein SR, Simon JA, Waldbaum AS, Sussman SA, Altomare C, et al. Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Menopause.* 2019;26(6):611-621.
21. Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women--the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):980-92.
22. Parish SJ, Simon JA., Davis SR., Giraldi A, Goldstein I., Goldstein SW, Vignozzi L. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *The Journal of Sexual Medicine.* 2021;18(5):849-867. doi:10.1016/j.jsxm.2020.10.009
23. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3489-510. doi:10.1210/jc.2014-2260.PMID:25279570.
24. Katz M, DeRogatis LR, Ackerman R, Hedges P, Lesko L, García M, et al. Efficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. *J Sex Med.* 2013;10(7):1807-1815.
25. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24(3):339-342.
26. Espitia de la Hoz FJ. Efectividad de dos dosis de vitamina D3 en déficit de vitamina D en mujeres con deseo sexual hipoactivo. Ensayo clínico aleatorizado. *Repert Med Cir.* 2023;32(2). <https://doi.org/10.31260/Repert Med Cir. 01217372.1334>



Anormalidades en el desarrollo de los conductos müllerianos

Carlos Arturo Buitrago-Duque

Médico, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Colposcopia y cirugía laparoscópica ginecológica. Presidente de la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Profesor Titular del postgrado de Ginecología y Obstetricia.

Emmanuel Sánchez Díaz

Médico, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Generalidades

Las anomalías müllerianas son alteraciones del desarrollo del tracto genital superior femenino, y pueden hacerse evidentes en cualquier momento desde el nacimiento hasta la vida adulta de una mujer, siendo más frecuente encontrarlas en mujeres adolescentes sintomáticas o en pacientes con problemas de fertilidad^{1,2}.

Epidemiología

La incidencia real de las anomalías müllerianas es difícil de estimar, pues muchas de ellas son asintomáticas, además, la gran heterogeneidad en los criterios diagnósticos y las poblaciones tan diferentes estudiadas, hacen más difícil estimar con precisión la incidencia de estos defectos². Sin embargo, se han reportado incidencias de hasta el 5% en pacientes a quienes se les realizó una ecografía transvaginal con reconstrucción tridimensional por diferentes indicaciones ginecológicas³. En las abortadoras a repetición las anomalías son tres veces más frecuentes que en la población general y en la población infértil también son más frecuentes.

Existe una asociación epidemiológica importante en las anormalidades müllerianas, que debe ser tomada en cuenta al momento de hacer el diagnóstico, ya que se relacionan en un porcentaje considerable con anomalías a nivel renal (hasta 30% - 40%), cardíaco o de columna vertebral (10% - 12%)^{2,4}, y es por lo anterior que dentro del abordaje diagnóstico siempre se deberá considerar la evaluación del tracto urinario y la columna vertebral.

■ Etiopatogenia

En la sexta semana de vida intrauterina, las gónadas primitivas indiferenciadas sufren un proceso de diferenciación hacia testículos u ovarios de acuerdo con la información genética contenida en los gametos, específicamente ante la presencia del gen SRY localizado en el brazo corto del cromosoma Y, y la acción conjunta del gen SOX9 (localizado en el brazo largo del cromosoma 17)². Concomitantemente, el embrión desarrolla un sistema de conductos para la formación de genitales internos masculinos (llamados los conductos de Wolff o mesonéfricos) y otro para la formación de genitales internos femeninos (conductos de Müller o paramesonéfricos). El factor fisiológico que determina cuál de los conductos se desarrolla, es la presencia de hormona antimülleriana, producida en las células de Sertoli a nivel testicular y que favorece el desarrollo de un tracto genital masculino, induciendo la regresión de los conductos de Müller; en consecuencia, la ausencia de esta hormona define el desarrollo de los genitales internos de femeninos (trompas, útero y tercio superior de vagina)^{2,5}.

Se han establecido algunas relaciones causales, principalmente de naturaleza genética, que condicionan el desarrollo anormal de estos eventos embriológicos⁶, y en términos generales el problema que da origen a estas anormalidades puede estar en uno de tres procesos durante el desarrollo de los conductos de Müller: Fase de formación: en esta fase se forman, alargan y canalizan los conductos müllerianos^{2,5,7}. La alteración de esta fase puede llevar a ausencia del desarrollo de uno o ambos conductos, dando origen a la ausencia de útero o hemiúteros sin cavidades rudimentarias o una formación anormal, dando origen a hemiúteros con cavidades rudimentarias, comunicantes o no y funcionales o no.

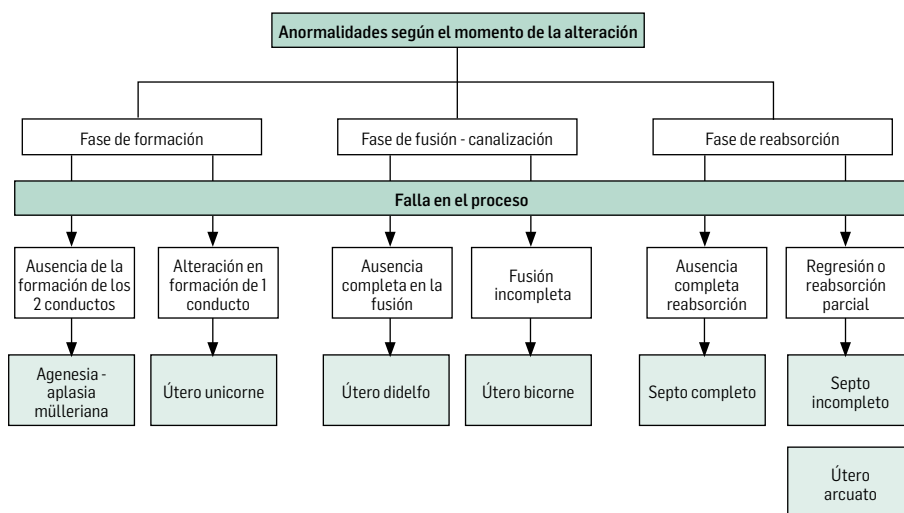
Fase de fusión: la zona caudal de los conductos fusionados se dirige hacia la pared posterior del seno urogenital o zona de cloaca, ya separada del recto y forma una pequeña protuberancia, el tubérculo paramesonéfrico o de Müller. La placa



vaginal se forma a partir de los bulbos del seno urogenital en el tubérculo de Müller, que responden a la presencia o ausencia de la dehidrotestosterona ^{2,5,7}. La alteración en esta fase lleva al desarrollo de úteros bicorporales (simétricos).

Fase de reabsorción: el tabique resultante de la fusión de los conductos en la fase anterior, se reabsorbe dando lugar a una cavidad uterina única y permeable, un cérvix único y un canal vaginal único. Tanto el proceso de fusión como reabsorción comienzan en el istmo uterino y progresan simultáneamente tanto caudal como cranealmente. Hacia la parte caudal, el seno urogenital se separa dando lugar a la uretra, los dos tercios distales de la vagina y a la membrana himeneal ^{2,5,7}. La alteración en esta fase da como resultados úteros tabicados en mayor o menor grado.

● **Figura 1.** Anormalidades según el momento de la alteración.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Manifestaciones clínicas

El espectro de manifestaciones clínicas puede ser muy amplio y va desde pacientes asintomáticas hasta alteraciones anatómicas visibles de los genitales, masas pélvicas, amenorrea primaria, hemorragia uterina anormal, incapacidad para el uso de tampones o sostener relaciones sexuales, dispareunia, retención urinaria,

infertilidad o pobres desenlaces en el embarazo (como parto pretérmino, abortos recurrentes, anormalidades anatómicas fetales o restricción del crecimiento fetal); este espectro es el que finalmente va a determinar el tipo de tratamiento que requiere la paciente ^{2,8}.

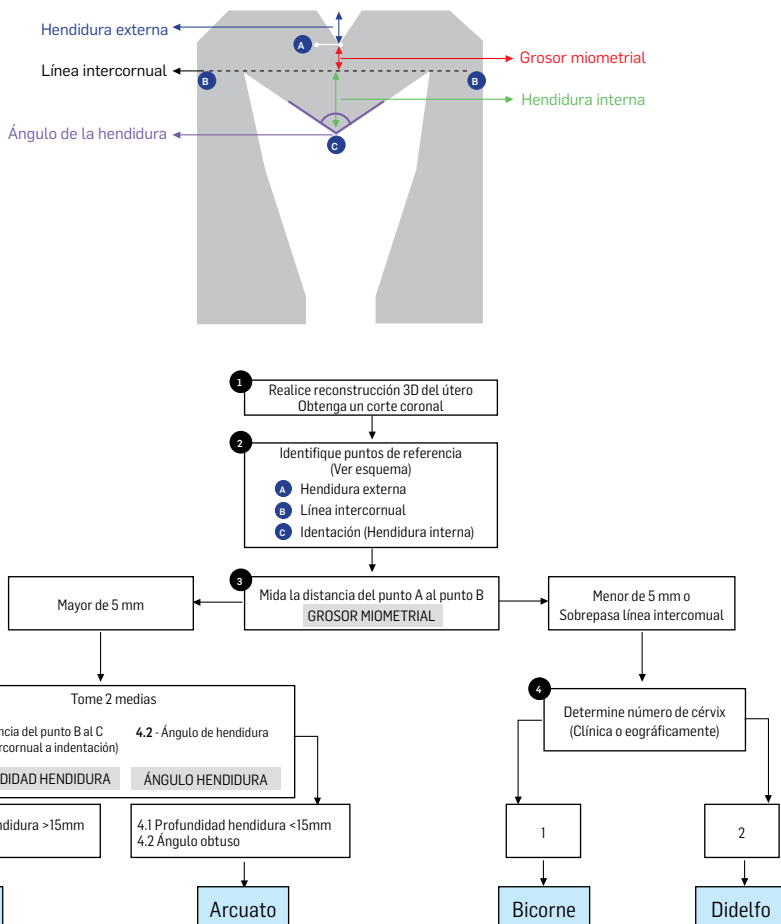
■ Diagnóstico

Dentro del abordaje siempre será fundamental el examen ginecológico (que incluye especuloscopia y tacto vaginal), aunque es importante tener claro que en la mayoría de los casos será insuficiente para esclarecer completamente el diagnóstico. Existen múltiples ayudas diagnósticas que se detallarán más adelante, sin embargo, la aproximación inicial deberá hacerse en todos los casos con una ecografía pélvica, idealmente con abordaje transvaginal; la importancia de un diagnóstico anatómicamente preciso radica en su papel indispensable en la elección de la estrategia terapéutica a implementar de acuerdo con la sintomatología predominante de la paciente⁹.

Algunas anormalidades müllerianas representan un verdadero reto diagnóstico para el ecografista, ya que comparten similitudes estructurales que pueden llevar a clasificaciones erróneas y, en consecuencia, a conductas inapropiadas cuyo desenlace no va a ser la mejoría de la paciente; es así como con frecuencia se sobreponen los diagnósticos de útero bicorne, tabicado y arcuato, para dicha aproximación se propone el siguiente algoritmo (figura 2) que se basa en la evaluación del útero en un corte coronal que se obtiene con una reconstrucción tridimensional⁹:



● **Figura 2.** Algoritmo para la diferenciación entre útero septado, arcuato, bicorne y didelfo.



Fuente: Elaboración propia de los autores con base en las referencias^{10,11}.

Este algoritmo pretende facilitar la diferenciación entre estas tres anomalías müllerianas, sin embargo, existen algunas diferencias sutiles entre las sociedades académicas respecto a las definiciones y, así mismo, otras características orientadoras que permiten determinar con certeza a cuál de estas anomalías nos estamos enfrentando y, por lo tanto, ofrecer la mejor estrategia de tratamiento de acuerdo con las necesidades de cada paciente, a continuación, se presenta la tabla 1, que contiene dichas características:

Tabla 1. Características diferenciales adicionales entre útero septado, arcuato y bicorne

Anormalidad mülleriana		Características			
		Hendidura externa	Grosor miometrial	Profundidad de la hendidura	Ángulo de la hendidura
Bicorne		Cóncavo	Menor a 5 mm	No hay mención	Mayor de 90º
Arcuato		Contorno externo normal	No hay mención	Menor a 15 mm	Mayor de 90º
Septado	ESRHE / ESGE	< 50% del grosor miometrial	No hay mención	> 50% del grosor miometrial	No hay mención
	ASRM	Menor de 10 mm	No hay mención	Mayor de 15 mm	Menor de 90º
	CUME	Menor de 10 mm	No hay mención	No hay mención	No hay mención
	OTROS	No hay mención	Mayor a 5 mm	No hay mención	No hay mención

Fuente: elaboración propia de los autores.

Existen otras ayudas diagnósticas como la resonancia magnética, histerosalpingografía, histerosonografía y la laparohisteroscopia. El estándar de oro para el diagnóstico de la anomalías müllerianas es la resonancia nuclear magnética, que proporciona imágenes muy detalladas de todo el tracto genital femenino, excepto de las trompas de Falopio^{9,12,13}, sin embargo, la aparición de la ecografía en 3D con reconstrucción de la imagen, ha demostrado que tiene un rendimiento tan bueno como la resonancia con un nivel de acuerdo adecuado en manos entrenadas^{14,15}. realizarse recomienda realizar los estudios en fase proliferativa avanzada o mejor aun en fase secretora, debido a las características ecogénicas de los tejidos^{4,16}.

Cada una de las herramientas diagnósticas disponibles tiene fortalezas y debilidades que son detalladas en la tabla 1; es por lo anterior que no existe una única estrategia diagnóstica que permita evaluar completamente el tracto genital superior y habitualmente es necesario combinar estas herramientas para lograr una mejor aproximación a la anatomía.



Tabla 2. Ayudas diagnósticas.

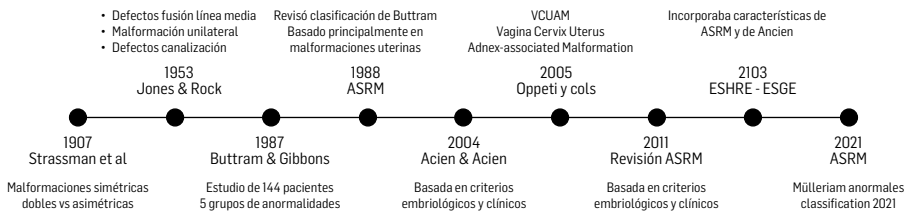
Ayuda diagnóstica	Ventajas	Desventajas
Ecografía 2 D	<ul style="list-style-type: none">• Simple.• No invasivo.• Bajo costo.• Generalmente disponible.• Brinda buena información.• Idealmente realizarla fase secretora.• Permite evaluar alteraciones renales concomitantes.	<ul style="list-style-type: none">• Depende de experiencia del examinador.• Dificultad para obtener un plano coronal, en el plano frontal.
Ecografía 3D	<ul style="list-style-type: none">• Buena reproducibilidad.• Alto nivel de acuerdo interobservador.• Proporciona imágenes adicionales.• Imágenes más confiables.• Permite evaluación de cervix uterino y vagina.	<ul style="list-style-type: none">• Menos disponible.• Requiere entrenamiento más especializado.
Resonancia magnética	<ul style="list-style-type: none">• Información tridimensional objetiva y confiable sobre toda la anatomía genital y peritoneal.• Se puede utilizar en todos los casos, incluidas las obstructivas.	<ul style="list-style-type: none">• Más caro y menos disponible.• Necesita un profesional calificado para interpretar resultados.
Histerosonografía	<ul style="list-style-type: none">• Mínimamente invasivo.• Bajo costo.• Proporciona buena información sobre cervix y la cavidad uterina.	<ul style="list-style-type: none">• Depende mucho del examinador.• La distensión de la cavidad uterina puede modificar sus contornos internos, generando falsas negativas.
Histerosalpingografía	<ul style="list-style-type: none">• Proporciona información sobre cavidad uterina.• Utilizada más en escenarios de fertilidad.	<ul style="list-style-type: none">• Examen invasivo.• Doloroso.• No evalúa el contorno externo.• No es útil en anomalías obstructivas.
Histeroscopia	<ul style="list-style-type: none">• Mínimamente invasiva.• Información fiable sobre vagina, el canal cervical y cavidad uterina.• Ideal realizarla entre el día 5-10.• Permite observar y tratar patologías asociadas (miomas, polipos).• Permite tratamiento inmediato en algunos casos.	<ul style="list-style-type: none">• No evalúa los contornos externos ni el grosor de la pared uterina.• No diferencia el útero tabicado del bicorne.
Laparoscopia	<ul style="list-style-type: none">• Evalúa contorno externo del útero y las estructuras peritoneales.• Permite evaluar la permeabilidad tubarica.• Permite evaluar presencia y características de los ovarios.	<ul style="list-style-type: none">• Examen invasivo.• Requiere anestesia general.• No evalúa grosor de la pared uterina.• Depende de la experiencia y evaluación subjetiva de examinador.

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia⁹.

■ Clasificaciones

A lo largo de la historia se han propuesto múltiples sistemas de clasificación con el objetivo de estandarizar la descripción de las anormalidades del tracto genital femenino y así facilitar la comunicación, el diagnóstico y ofrecer el pronóstico; tradicionalmente uno de los más ampliamente aceptados y utilizados es el propuesto por la sociedad americana de fertilidad (AFS por sus siglas en inglés) en 1988, por su simplicidad; sin embargo, una de sus principales debilidades es que se centra únicamente en el útero, ignorando el cérvix y la vagina, por lo que hay malformaciones complejas que no pueden describirse con este sistema de clasificación. Posteriormente, se propusieron otros sistemas como el VCUAM (Vagina, Cervix, Uterus, Adnexa, and associated Malformations) de Oppelt y colaboradores, con el objetivo de describir de forma más precisa estas anormalidades y resolver el vacío que dejaba la de la AFS; en la misma dirección la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE por sus siglas en inglés) en 2013 propuso una clasificación basada principalmente en la anatomía uterina, el cérvix y la vagina¹⁷; un cambio importante en esta clasificación es que el útero arcuato se cataloga como una variante normal y no una anormalidad como tal. Estas clasificaciones resultaban difíciles de utilizar y no favorecían la estandarización, adicionalmente, son meramente descriptivas y no basadas en la embriología, por lo que no pueden sugerir otras anormalidades asociadas^{18,19}.

● **Figura 3.** Línea del tiempo: clasificaciones anormalidades müllerianas.



Fuente: Elaboración propia de los autores con base en las referencias^{1,7,20}.

Recientemente la sociedad americana de medicina reproductiva (ASRM por sus siglas en inglés conocida anteriormente como AFS) publicó una nueva clasificación, para su desarrollo revisaron todas las clasificaciones existentes y tuvieron en cuenta las fortalezas de la clasificación de 1988 y añadieron descriptores para las



anormalidades del cérvix y la vagina (escanee el QR para acceder al archivo)¹. Sin embargo, a pesar de los intentos de desarrollar un único sistema de clasificación inclusivo, todavía hay anomalías únicas y raras que a menudo no pueden ser categorizadas adecuadamente por los sistemas existentes²⁰.

Esta última clasificación divide las anomalías en nueve categorías: agenesia mülleriana, agenesia cervical, útero unicorne, útero didelfo, útero bicorne, útero septado, tabique vaginal longitudinal, tabique vaginal transverso y anomalías complejas.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder al artículo de la clasificación de la ASRM.



■ Tratamiento

En general las anomalías müllerianas, requieren un abordaje multidisciplinario que incluya soporte psicosocial, asesoría en fertilidad y manejo quirúrgico dirigido. Las anomalías obstructivas no representan emergencias quirúrgicas, a menos que se presenten en el contexto de un cuadro de sepsis²; para definir la estrategia de tratamiento, es necesario determinar el escenario en que se encuentra la paciente:

- a. Paciente asintomática.
En términos generales no requieren ningún tratamiento quirúrgico o médico.
- b. Paciente con cuadro de dolor o compromiso infeccioso.
Es una manifestación clásica sugestiva de anomalías müllerianas del tipo obstructivo, en los casos de útero unicorne con cuernos rudimentarios, puede considerarse la resección quirúrgica de este cuerno a través de un abordaje abierto o laparoscópico⁸.
- c. Paciente con infertilidad.
Este es uno de los escenarios a los que con mayor frecuencia puede enfrentarse el clínico, para el caso de mujeres con úteros bicornes o didelfos se ha aconsejado la corrección quirúrgica (metroplastia) en aquellas pacientes con pérdida gestacional recurrente; el abordaje se ha descrito por vía vaginal, abierto o laparoscópico, siendo este último el de elección por su menor asociación con adherencias y menor dolor posoperatorio⁸.

En el caso de las pacientes con útero arcuato o septado, actualmente el tratamiento de primera línea es la división histeroscópica, utilizando tijeras, resectoscopio monopolar, láser o electrodo bipolar con excelentes resultados^{8,21}.

d. Incapacidad para sostener relaciones sexuales.

Para el caso de las agenesias müllerianas (como el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser), podría ser el escenario para el que está reservado una estrategia conservadora; el objetivo del tratamiento es permitir las relaciones sexuales de forma satisfactoria y el abordaje tradicionalmente propuesto es la autodilatación del remanente vaginal, considerándose exitoso cuando se consigue una neovagina con una longitud de al menos 6 cm o que sea suficiente para sostener relaciones sexuales, logrando este objetivo en cerca del 70 % a 88 % de las pacientes; y como segunda línea de tratamiento se puede optar por la vaginoplastia, estrategia para la cual se han descrito abordajes con tejido intestinal, injertos de piel o de mucosa oral^{8,22,23}.

■ Conclusiones

Las anormalidades müllerianas no son condiciones infrecuentes y aunque poca veces pueden llegar a comprometer la vida, pueden afectar la calidad de vida de las pacientes, actualmente se dispone de múltiples sistemas de clasificación que pretenden estandarizar los términos para facilitar el diagnóstico y tratamiento, es por eso que se debe optar por un sistema clasificatorio que sea sencillo y que permita aproximarse con precisión anatómica a la anomalía puntal de la paciente, teniendo siempre en cuenta las relaciones embriológicas y anatómicas que permitan sospechar anormalidades asociadas extragenitales. La sospecha diagnóstica en la mayoría de las pacientes se da como hallazgo incidental en ecografías transvaginales realizadas por alguna razón diferente a esta, o como parte de un estudio de fertilidad. El adecuado asesoramiento y elección de pruebas diagnósticas pueden determinar la anomalía específica de cada paciente.

El tratamiento es esencialmente quirúrgico, en especial en las pacientes con anomalías obstructivas, sin embargo, deberá considerarse el contexto clínico puntal para ofrecer la mejor estrategia terapéutica que puede ir desde una conducta expectante hasta la vaginoplastia, dependiendo de su sintomatología y deseo reproductivo; sin olvidar jamás el apoyo psicológico que debe obligatoriamente acompañar a todas las pacientes.



Referencias bibliográficas

1. Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, Lindheim SR, Petrozza JC, Rackow BW, et al. ASRM müllerian anomalies classification 2021. *Fertil Steril*. Nov 2021;116(5):1238-52.
2. Debiec KE, Amies Oelschlagel AME. Uterovaginal Anomalies: A Guide for the Generalist Obstetrician-Gynecologist. *Clin Obstet Gynecol*. Sep 2020;63(3):512-27.
3. Jurkovic D, Gruboeck K, Taylor A, Nicolaides KH. Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Nov 1997;104(11):1320-1.
4. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JL, editors. Trastornos anatómicos. *Williams Ginecología* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020 [citado 25 de septiembre de 2022]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1178949219
5. Habiba M, Heyn R, Bianchi P, Brosens I, Benagiano G. The development of the human uterus: morphogenesis to menarche. *Hum Reprod Update*. Ene 2021;27(1):1-26.
6. Santana L, Artibani M, Ahmed AA. Studying Müllerian duct anomalies – from cataloguing phenotypes to discovering causation. *Dis Model Mech*. Jun 2021;14(6):dmm047977.
7. Pitot MA, Bookwalter CA, Dudiak KM. Müllerian duct anomalies coincident with endometriosis: a review. *Abdom Radiol*. Jun 2020;45(6):1723-40.
8. Bhagavath B, Greiner E, Griffiths KM, Winter T, Alur-Gupta S, Richardson C, et al. Uterine Malformations: An Update of Diagnosis, Management, and Outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. Jun 2017;72(6):377-92.
9. Passos I, Britto RL. Diagnosis and treatment of müllerian malformations. *Taiwan J Obstet Gynecol*. Mar 2020;59(2):183-8.
10. Ludwin A, Martins WP, Nastri CO, Ludwin I, Coelho MA, Leitão VM, et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): better criteria for distinguishing between normal/arcuate and septate uterus?: Septate and normal/arcuate uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Ene 2018;51(1):101-9.
11. Ludwin A, Ludwin I, Coelho MA, Nastri CO, Bhagavath B, Lindheim SR, et al. Septate uterus according to ESHRE/ESGE, ASRM and CUME definitions: association with infertility and miscarriage, cost and warnings for women and healthcare systems. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Dic 2019;54(6):800-14.
12. Li Y, Phelps A, Zapala MA, MacKenzie JD, MacKenzie TC, Courtier J. Magnetic resonance imaging of Müllerian duct anomalies in children. *Pediatr Radiol*. May 2016;46(6):796-805.
13. Rivas AG, Epelman M, Ellsworth PI, Podberesky DJ, Gould SW. Magnetic resonance imaging of Müllerian anomalies in girls: concepts and controversies. *Pediatr Radiol*. febrero de 2022;52(2):200-16.

14. Cekdemir YE, Mutlu U, Acar D, Altay C, Secil M, Dogan OE. The accuracy of three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and its concordance with magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol. Ene* 2022;42(1):67-73.
15. Bermejo C, Martínez P, Cantarero R, Díaz D, Pérez J, Barrón E, et al. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol. Ene* 2010;35(5):593-601.
16. Morante DR. Patología benigna del cuerpo uterino. En: González E, editor. *González-Merlo Ginecología* [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 16/09/2024]; p. 287-322. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9788491133841000164>
17. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod. Ago* 2013;28(8):2032-44.
18. Ludwin A, Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Mullerian duct anomalies in everyday practice. *Hum Reprod. Mar* 2015;30(3):569-80.
19. Ación M, Ación P. Classification of Müllerian anomalies: Is a consensus possible? *Case Rep Womens Health. Abr* 2022;34:e00413.
20. Kives S. Müllerian Anomaly Classification Systems. In: Pfeifer SM, editor. *Congenital Müllerian Anomalies: Diagnosis and Management* [Internet]. Cham: Springer International Publishing. 2016 [Citado 16/09/2023]; p. 3-12. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-27231-3_1
21. Di Spiezio A, Manzi A, Zizolfi B, Giampaolino P, Carugno J, Grimbizis G. The step-by-step hysteroscopic treatment of patients with vaginal and complete uterine septum with double cervix (U2bC2V1). *Fertil Steril. agosto de* 2021;116(2):602-4.
22. Imaeda K, Kobayashi Y, Nakamura K, Hayashi S, Morisada T, Banno K, et al. Usefulness of Endoscopy for Female Genital Plastic Surgery: A Series of 4 Cases with Genital Malformations. *Am J Case Rep* [Internet]. Oct 2021 [citado 15 de agosto de 2022];22. Disponible en: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/934363>
23. ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian Agenesis: Diagnosis, Management, And Treatment. *Obstet Gynecol. Ene* 2018;131(1):e35-42.



**Universidad
Pontificia
Bolivariana**

SU OPINIÓN



Para la Editorial UPB es muy importante ofrecerle un excelente producto. La información que nos suministre acerca de la calidad de nuestras publicaciones será muy valiosa en el proceso de mejoramiento que realizamos. Para darnos su opinión, escribanos al correo electrónico: editorial@upb.edu.co
Por favor adjunte datos como el título y la fecha de publicación, su nombre, correo electrónico y número telefónico.

La salud de la mujer es un tema que abarca todas las etapas de la vida, desde la pubertad hasta la menopausia y engloba una serie de condiciones dentro de la normalidad y la anormalidad que requieren de un abordaje específico enfocado en la fisiología y fisiopatología de la mujer.

En “Endocrinología Ginecológica: Claves para la Práctica en la Actualidad” se ofrece al lector una compilación de temas prácticos para el enfoque en la consulta ginecológica. A través de una prosa accesible y un resumen práctico se abordan cuestiones fundamentales relacionadas con las hormonas, el ciclo menstrual, la fertilidad, la menopausia y las enfermedades ginecológicas.

Este libro es el resultado de un arduo trabajo y exhaustiva revisión de la literatura de un grupo de especialistas y subespecialistas, con el fin de llevar a la mano del lector un resumen del abordaje práctico de los principales temas en la consulta clínica diaria enfocada en la salud de la mujer.

