



Caso clínico

Rita Angélica Gómez Díaz, * Elisa Nishimuro Meguro, ** Margarita Torres Tamayo***

* Médico Endocrinóloga adscrita al Servicio de Endocrinología Hosp. de Pediatría CMN-SXXI-IMSS.

** Jefe de Servicio de Endocrinología Hospital de Pediatría CMN-SXXI-IMSS.

*** Investigador Asociado. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. UMAE Hospital "Gaudencio González Garza". CMN-"La Raza", IMSS.

Correspondencia:

Dra. Rita A Gómez Díaz
Servicio de Endocrinología Pediátrica
UMAE Hosp. de Pediatría CMN-SXXI
IMSS.
Av. Cuauhtémoc Núm. 330,
Col. Doctores
Deleg. Cuauhtémoc 06725 México, D.F.
E-mail: ritagomezdiaz@metscape.net

Fecha de recepción: 10-Enero-2006
Fecha de aceptación: 25-Febrero-2006

Nombre: MHM

Edad: 17 años

Sexo: Fem.

Ocupación: Estudiante de enfermería

Estado civil: Soltera

Antecedentes heredofamiliares.

Madre de 40 años de edad, con sobrepeso, padre de 57 años de edad, portador de hipertensión arterial sistémica y obesidad. Hermano de 10 años de edad con obesidad. Niega antecedentes de diabetes mellitus, neoplasias, cardiopatías, así como de patología tiroidea.

Antecedentes personales no patológicos.

Originaria y residente del D.F. habita casa con todos los servicios urbanos, sin promiscuidad, sin hacinamiento. Vida sedentaria. Dieta con un alto contenido calórico, rica en grasas y carbohidratos.

Toxicomanías positivas: Tabaquismo desde los 15 años de edad, consumo promedio de 3-4 cigarrillos al día.

Refiere cuadro de inmunizaciones completo.

Antecedentes Gineco-obstétricos.

Menarca a los 11 años, ciclos menstruales de 60-90 x 5 con dismenorrea, manejada con naproxen.

Inicio de vida sexual a los 16 años. Gestas 0.

Método anticonceptivo: Ninguno.

Fecha de última menstruación 30 de enero de 2006.

Antecedentes personales patológicos. Antecedentes de ictericia neonatal.

Cuadro clínico de probable hepatitis a los 15 años sin confirmación bioquímica y sin evidencia de complicaciones. Portadora de astigmatismo desde los 10 años de edad.

Acné desde los 12 años de edad hasta la actualidad.

Sobrepeso desde los 6 años de edad.

Padecimiento actual.

Es enviada a consulta por alteraciones menstruales. Posterior a menarca inicia con ciclos menstruales irregulares (oposomenorrea) que en ocasiones alterna con ciclos de amenorrea de hasta 3 a 6 meses, lográndose regularizar ciclos con

la administración de clormadinoma únicamente, administrada durante la segunda fase del ciclo menstrual; se agrega a lo anterior desde hace 9 meses la presencia de vello en mentón, línea infraumbilical y tórax posterior, así como aumento progresivo de peso en los últimos 9 meses.

Exploración física: Peso 86 kg, Talla: 159, IMC: 34, Percentila de IMC > 95, TA 130/95, FC 72x', FR 22x', perímetro de cintura: 110 cm. Perímetro de cadera: 115 cm.

Presencia de acné en cara, acantosis nigricans en cuello y pliegues, con hirsutismo (Ferriman de 9 puntos: cara 2, tórax anterior 0, tórax posterior 2, abdomen línea media 2, antebrazo 2, cara interna de ambos muslos 1), tiroides de tamaño y consistencia normal, cardiopulmonar sin compromiso, glándulas mamarias simétricas, sin zonas de retracción, no galactorrea, sin nodulaciones, abdomen sin visceromegalias, genitales externos sin clitoromegalia, con tanner mamario y genital V.

Estudios de laboratorio y gabinete

Biometría hemática completa: normal

Glucosa: 108 mg/dL

Cr 0.9 mg/dL

Ac. úrico 7.4 mg/dL

Na: 134.8 mEq/L

K: 4.03 mEq/L

Cl: 107 mEq/L

Colesterol total: 195 mg/dL

TG: 255 mg/dL

HDL-Col: 27 mg/dL

LDL-Col: 105 mg/dL

VLDL: 59 mg/dL

PIE: Negativa

FSH: 7.25 mUI/mL

LH: 17.88 mUI/mL

Estradiol: 64.0 pg/mL

Prolactina: 8.3 ng/mL

Testosterona: 2.0 ng/mL

Cortisol sérico: 18 ug/dL

17-OH-progesterona 2.0 ng/mL

Androstenediona: 2.08 ng/mL

T4 libre: 1.2 ng/dL

TSH: 3.5 ug/dL

DHEA-S: 185 ug/dL (35-430 ug/dL)

Insulina: 36 ug/mL

USG. Pélvico: Útero en posición neutra, con tendencia a retroversión bordes regulares y bien definidos; ecotextura sin evidencia de lesiones focales o difusas, medidas de 45 x 91 x 46 mm. Ovario izquierdo de situación normal, sus medidas son 20 x 32 mm, ecotextura con presencia de imágenes anecoicas que miden aproximadamente 14 x 14 mm. Ovario derecho de forma y situación normal, medidas de 20 x 26 mm ecotextura con imágenes que miden 9 mm aproximadamente.

PREGUNTAS

1. Podemos establecer en la paciente los siguientes diagnósticos, excepto:

- a) Obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial
- b) Hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia
- c) Hiperuricemia, resistencia a la insulina
- d) Hiperplasia suprarrenal congénita tardía
- e) Hiperandrogenismo (acné, hirsutismo)

2. De acuerdo a los datos clínicos y bioquímicos que presenta la paciente seleccione el diagnóstico diferencial.

- a) Hiperplasia suprarrenal congénita tardía
- b) Hiperprolactinemia
- c) Síndrome de Cushing
- d) Hipotiroidismo
- e) Tumores productores de andrógenos

3. El tratamiento que indica en esta paciente es a base de:

- a) Dieta
- b) Ejercicio
- c) Fármacos
- d) Todas las anteriores
- e) Sólo a y b

4. ¿Considera que es candidata para tratamiento farmacológico y qué medicamento iniciaría de primera elección?

- a) Metformin
- b) Acetato de ciproterona (2 mg) y etinilestradiol (35 µg)
- c) Anticonceptivos orales
- d) Etinilestradiol (30 µg)
- e) Drospirenona (3 mg)

5. Como parte del estudio de una paciente con datos compatibles con SOP, es necesario solicitar los siguientes estudios EXCEPTO:

Respuesta b

- a) Cortisol sérico y en orina de 24 horas
- b) Tiempos de coagulación
- c) Biometría hemática, TSH y transaminasas, glucosa, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, colesterol HDL, hemoglobina A1c, insulina sérica.
- d) Ultrasonido pélvico
- e) Testosterona total o libre, androstendiona y sulfato de dehidroepiandrosterona



Figura 1.



Figura 2.

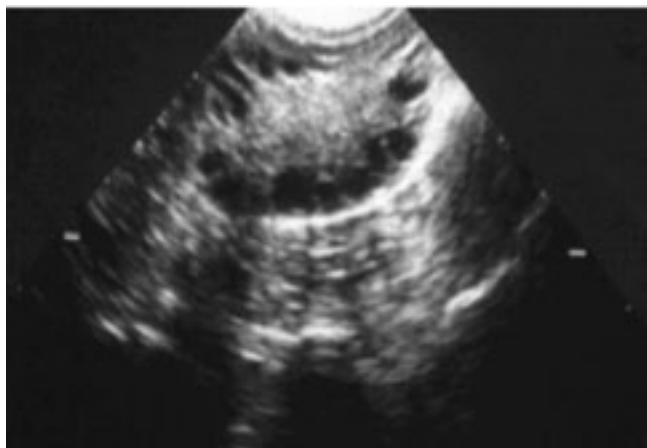


Figura 3.

RESPUESTAS

1. Podemos establecer en la paciente los siguientes diagnósticos, excepto:

- a) Obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial
- b) Hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia
- c) Hiperuricemia, resistencia a la insulina
- d) Hiperplasia suprarrenal congénita tardía
- e) Hiperandrogenismo (Acné, hirsutismo)

Respuesta d

La paciente presenta datos clínicos de hiperandrogenismo y de resistencia a la insulina como son obesidad, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia mix-

ta, excepto hiperplasia suprarrenal congénita tardía, como se describe en la respuesta de la pregunta 2.

El síndrome de ovario poliquístico puede ser la manifestación más precoz del síndrome metabólico en la adolescente y, como tal, debe ser diagnosticado tempranamente por sus consecuencias sobre el metabolismo y la salud reproductiva a largo plazo.

Estudios no genéticos han determinado que es un factor predictor de resistencia a la insulina de tal manera que, a igualdad de peso, las mujeres con ovario poliquístico tienen un mayor grado de resistencia a la insulina que las normales, tanto en grupos de mujeres obesas como delgadas.

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico llegan a desarrollar diabetes tipo 2 con mayor frecuencia que la población general. Por su asociación directa con la resistencia a la insulina, el ovario poliquístico predispone al síndrome metabólico y, consecuentemente, a la diabetes tipo 2. Las mujeres con este síndrome tienen una alteración de la tolerancia a la glucosa hasta en un 30-35% de los casos y, de éstos, de un 7 a un 10% evolucionan a diabetes de tipo 2.

A fecha de hoy no hay ninguna alteración realmente fidedigna como marcador. El médico de primer contacto debe buscar de manera intencionada los datos de hiperandrogenismo y resistencia a la insulina. Debido a las múltiples manifestaciones clínicas que presenta las pacientes con SOP, muchas veces no se sospecha, sin embargo, puede diagnosticarse en etapas tempranas de la vida de la mujer (a partir de la pubertad) y hasta después de la segunda década de la vida.

2. De acuerdo a los datos clínicos y bioquímicos que presenta la paciente seleccione el diagnóstico diferencial.

- a) Hiperplasia suprarrenal congénita tardía
- b) Hiperprolactinemia
- c) Síndrome de Cushing
- d) Hipotiroidismo
- e) Tumores productores de andrógenos

Respuesta a

La hiperplasia suprarrenal congénita es un grupo de alteraciones recesivas que resulta de la acción deficiente de cualquiera de las enzimas necesarias para la síntesis de cortisol. Como respuesta al déficit en la síntesis de cortisol se estimula la secreción hipofisaria de ACTH, lo que resulta a su vez en sobreproducción de esteroides adrenales previos a la enzima deficiente y que ocasiona cambios anatómicos hiperplásicos en la glándula adrenal. Las enzimas cuya acción deficiente resulta en la poca o nula síntesis de cortisol, son: P450 scc (colesterol desmolasa), 3-B hidroxisteroide deshidrogenasa, 17 hidroxilasa, 11 B-hidroxilasa y 21 hidroxilasa. La deficiencia de 21 hidroxilasa, ocurre en más del 90% de los casos y la incidencia mundial es de 1 en 1,200 nacidos vivos, es la más estudiada y le mejor entendida, de tal forma que investigaciones moleculares y genéticas descifran los mecanismos responsables para la variada expresión fenotípica de este padecimiento. Tres son las variantes fenotípicas, la forma clásica que incluye las variedades perdedoras de sal y virilizante simple y que se manifiesta desde el nacimiento; la forma tardía o no clásica que se manifiesta desde la etapa escolar e incluso más tarde en la vida adulta, (**motivo por lo cual se le denomina hiperplasia suprarrenal congénita tardía**) y la forma críptica, identificada sólo mediante estudios bioquímicos o genéticos como parte de investigaciones familiares. Un nivel de 17 hidroxiprogesterona por arriba de 2 ng/dL nos obliga a realizar una prueba de estimulación con ACTH para descartar que se trate de una hiperplasia suprarrenal congénita tardía y en motivo de envío al subespecialista.

3. El tratamiento que indica en esta paciente es a base de:

- a) Dieta
- b) Ejercicio
- c) Fármacos
- d) Todas las anteriores
- e) Sólo a y b

Respuesta d

Actualmente se debe considerar un manejo integral en las pacientes con SOP, el cual incluye cambios en el estilo de vida relacionados con la actividad física (30-40 minutos de ejercicio aeróbico fr 4-5 días a la semana) y la

nutrición. La dieta es uno de los componentes más importantes del tratamiento, el consumo regular de una dieta adecuada es requisito indispensable para el tratamiento de la paciente con SOP. Los objetivos del tratamiento dietético son disminuir el consumo de las grasas, en especial, las saturadas, de colesterol y aportar el número de calorías para alcanzar el peso ideal. Se recomienda sustituir alimentos ricos en grasas y carbohidratos simples por otros igual de nutritivos. Por ejemplo:

1. Los cortes de carnes ricas en grasa por cortes magros de res.
2. Los mariscos por pescado.
3. Los embutidos como el tocino, la mortadela o el chorizo por jamón bajo en grasa (cocido o algunas presentaciones de pavo).
4. El pollo con piel por pollo sin piel.
5. Las vísceras por frutas y verduras.
6. La leche entera por la leche descremada.
7. Las nieves por helados.
8. Los quesos añejos por quesos frescos.
9. Las yemas de huevos por las claras o sustitutos de huevo.
10. La manteca por aceite vegetal.
11. Los pasteles y panes de dulce por pan blanco.
12. El chocolate por bebidas con cocoa endulzadas con edulcorantes artificiales.
13. Los alimentos fritos, capeados o empanizados por alimentos cocidos o asados.

Se debe educar al paciente para que logre entender que estas modificaciones son parte de su programa de alimentación de por vida.

Dado que el SOP es un trastorno endocrino y metabólico, el tratamiento debe planearse a largo plazo, principalmente en las adolescentes, quienes pueden beneficiarse más oportunamente, antes de que la sintomatología sea franca. Se ha observado que algunas pacientes con SOP pueden presentar ciclos menstruales y ovulación al reducir más del 5% de su peso corporal.

Por otra parte, el tratamiento debe atender los problemas específicos como hipolipemiantes en caso de presentar hiperlipidemia mixta y/o el uso de fármacos como se detalla en la siguiente respuesta.

4. De considerar el tratamiento farmacológico, ¿cuál de los siguientes medicamentos indicaría de *primera elección*?

- a) Metformin
- b) Flutamida o espironolactona
- c) Ciproterona con etinil estradiol
- d) Etinil estradiol con drospirenona
- e) Medroxiprogesterona o clormadinona

Respuesta: a

Si bien el manejo de las adolescentes con SOP debe enfocarse a sus problemas individuales, en caso de esta paciente, opsomenorrea, acné e hirsutismo, no se debe olvidar las consecuencias a largo plazo de la anovulación y la resistencia a insulina. Esta última, por su efecto a nivel gonadal a través de receptores a insulina y en forma cruzada, de receptores a IGF 1, se acompaña de sobreproducción andrógena y anovulación. Por lo tanto el manejo, tanto no farmacológico como farmacológico, debe de estar dirigido a la causa que lo origina, o en su defecto, a la alteración fisiopatogénica que lo acompaña. Siempre acompañadas de una dieta de reducción y de incremento en la actividad física, se considera hasta el momento que el manejo farmacológico indicado de primera elección es la **metformina** (1.0-1.5 g en dos tomas), que potencialmente puede corregir la disadipocitonemia, el déficit de masa magra y la adiposidad central que caracteriza a las adolescentes con SOP, sean o no obesas. Otro tipo de sensibilizadores a insulina han mostrado ser útiles en el SOP pero su uso en las adolescentes aún no está aceptado. De manera concomitante y en espera de que el efecto sensibilizador a insulina de la dieta, ejercicio y metformina surta efecto, el hiperandrogenismo puede manejarse con un antiandrógeno tipo **flutamida** (62.5 mg/d), que también tiene efecto sobre la hipoadiponectinemia, la resistencia vascular ovárica, el déficit de masa magra y la adiposidad central en jóvenes con SOP. La **espirolactona** (50-200 mg) es un antiandrógeno leve en caso de que los CHC estén contraindicados pero puede dar lugar a sangrados menstruales erráticos. Con el manejo basado en dieta, ejercicio y metformina con o sin flutamida, las alteraciones menstruales tienden a mejorar, pero la adición de **ciclos hormonales combinados (CHC)**, con bajas cantidades de estrógenos y progestágenos, además de regularizar los ciclos, permiten suprimir la actividad gonadal. Lo anterior lleva a una disminución en la sobreproducción androgénica con incremento en la producción hepática de SHBG y disminución en los niveles de testosterona libre, además de que proporciona anticoncepción en caso de adolescentes con vida sexual activa en las que, al funcionar la dieta, ejercicio y sensibilizadores a insulina, se pueden reanudar sus períodos ovulatorios. Por otro lado, los

CHC con progestágenos con nula actividad androgénica o actividad antiandrogénica, como el derivado de la espirolactona drospirenona, brinda un efecto antiandrogénico adicional. Por lo anterior, los CHC en forma aislada no son el medicamento de primera elección, ya que no han mostrado ser tan eficaces como la metformina y flutamida para modificar el entorno metabólico alterado y pueden disminuir ligeramente la sensibilidad a la insulina. El uso de únicamente progestágenos en la segunda mitad del ciclo, permite regularizar los sangrados y puede tener propiedades antiandrogénicas leves dependiendo de la preparación, pero pueden incrementar la resistencia a insulina sin el beneficio que proporciona la supresión gonadal.

5. Como parte del estudio de una paciente con datos compatibles con SOP, es necesario solicitar los siguientes estudios EXCEPTO:

- a) Cortisol sérico y en orina de 24 horas
- b) **Tiempos de coagulación**
- c) Biometría hemática, TSH y transaminasas, glucosa, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, colesterol HDL, hemoglobina A1c, insulina sérica
- d) Ultrasonido pélvico
- e) Testosterona total o libre, androstendiona, ultrasonido pélvico

Respuesta b

Una vez que la paciente presenta datos clínicos compatibles con el diagnóstico de SOP, es necesario descartar otras causas de hiperandrogenismo como la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de Cushing, tumores virilizantes etc. e investigar la presencia de componentes asociados del síndrome metabólico. La resistencia a la insulina no es parte de los criterios diagnósticos del SOP pero frecuentemente lo acompaña y generalmente podemos inferirla por la presencia de otros componentes clínicos o bioquímicos de resistencia a insulina. Si bien no todos los casos de SOP presentan poliquistosis ovárica y no todos los casos con ovarios poliquísticos cursan con el SOP, existen datos en el US que, de estar presentes, pueden apoyar el diagnóstico (volumen > 10 cc, radio estroma ovárico/área total > 0.34).