



Conveniencia clínica de redefinir al síndrome de poliquistosis ovárica (Stein-Leventhal)

RESUMEN

En 1935, durante una reunión médica en Nueva Orleans, se presentó un estudio que incluía siete casos de mujeres con trastornos menstruales, hirsutismo y esterilidad. En la laparotomía la corteza de los ovarios era de color blanco nacarado y estaba hipertrófica. En ambos ovarios la resección cuneiforme resultó en la corrección del trastorno menstrual y dos de ellas consiguieron, posteriormente, el embarazo; esto se denominó síndrome de poliquistosis ovárica. El avance tecnológico facilitó los análisis hormonales que demostraron el hiperandrogenismo, el mecanismo de la anovulación. El síndrome de poliquistosis ovárica es heterogéneo, de ahí su dificultad para definirlo; esto anticipaba la moda actual de cuestionar la existencia del síndrome de poliquistosis ovárica y aceptar la conveniencia de cambiarle de nombre o redefinirlo, dejándolo como un simple síndrome con varios fenotipos. El componente endocrino incluye: secreción anormal de insulina y, consecuentemente, resistencia periférica a esta hormona que coexiste con hiperandrogenismo, dislipoproteinemia y obesidad. Los exámenes hormonales son innecesarios para el diagnóstico y tratamiento; es conveniente demostrar, por sonografía, el crecimiento ovárico. Deben descartarse otros trastornos, como: hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia e hipotiroidismo. El tratamiento debe individualizarse en relación con el motivo de la consulta y la edad de la paciente. No se ha demostrado que los sensibilizadores a la insulina eviten la enfermedad cardiovascular a largo plazo y la diabetes. Por lo tanto, el fenotipo es heterogéneo con un componente metabólico inconstante y por ello ha surgido la inquietud de una mejor definición del síndrome de poliquistosis ovárica.

Palabras clave: poliquistosis ovárica, trastorno menstrual, hiperandrogenismo, expresión fenotípica

Convenience clinic redefine polycystic ovary syndrome (Stein-Leventhal)

ABSTRACT

In 1935 during a medical meeting behalf in New Orleans was presents a study that included seven cases of women that suffered menstrual dysfunctions, hirsutism and sterility, for laparotomy the description of the ovaries had a pearly white color and it was hypertrophic, the cuneiform resection in both ovaries resulted in correction of the menstrual dysfunction and two of them got pregnancy later on, receiving the name of polycystic ovary syndrome (PCOS). The technological advance facilitates the hormonal analyses demonstrating the hyperandrogenism existence and the mechanism of the anovulation, the PCOS showed

Arturo Zárate-Treviño
Marcelino Hernández-Valencia
Carlos Morán
Leticia Manuel
Renata Saucedo

Unidad de Investigación en Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF.

Recibido: 20 de enero 2014

Aceptado: 23 de enero 2014

Correspondencia

Dr. Arturo Zárate Treviño
zaratre@att.com.mx

Este artículo debe citarse como

Zárate-Treviño A, Hernández-Valencia M, Morán C, Manuel L, Saucedo R. Conveniencia clínica de redefinir al síndrome de poliquistosis ovárica (Stein-Leventhal). Ginecol Obstet Mex 2014;82:246-251.



to be heterogeneous, reason why it was hindered to define it, this advanced the current trend to question the existence of the PCOS and to accept the convenience, either to change the name or to redefine it, leaving it as a simple syndrome with several phenotypes. The endocrine component includes abnormal secretion of insulin and consequently outlying resistance to this hormone, likewise is hyperandrogenism, dislipoproteinemia and obesity. The hormonal exams are unnecessary for the diagnostic and treatment; it is convenient to demonstrate for sonography the ovarian growth. Other dysfunctions like the congenital suprarenal hyperplasia, hyperprolactinemia and hypotiroidism should be discarded. The treatment should be individualized with relationship to the reason of the consultation and the patients age. It has not been demonstrated that the sensibilizers use to the insulin avoids long term cardiovascular illness and diabetes. Therefore, the phenotype is heterogeneous with a fickle metabolic component and for it has arisen the restlessness of a better definition of the SPO.

Key words: polycystic ovary syndrome, menstrual dysfunction, hyperandrogenism, phenotypes expression

“Al seguir un camino, pocos pueden predecir al lugar que llegaran hasta alcanzar el final de ese camino”

JRR Tolkien, 1892-1978

Contexto

En 1935, durante una reunión de la Asociación Central de Obstetras y Ginecólogos, de escasa trascendencia, realizada en Nuevo Orleáns, se presentó un estudio de siete casos de mujeres con trastornos menstruales, hirsutismo y esterilidad.^{1,2} En la laparotomía se encontró que la corteza de los ovarios era de color blanco nacarado e hipertrófica; por eso se decidió una resección cuneiforme en ambos ovarios para corregir el trastorno menstrual. Dos pacientes lograron embarazarse. Los autores del reporte, Irving F. Stein (1881-1976) y Michael L. Leventhal (1901-1971) se desempeñaban en el Michael Reese Hospital de Chicago (Cuadro 1).

Este acontecimiento llamó tanto la atención que rápidamente se difundió y se acuñó el nombre

de “síndrome de Stein-Leventhal” y se generalizó la resección cuneiforme de los ovarios, con fines de embarazo en cerca de 80 % de los casos. En el siglo XIX hubo mujeres que se operaron porque sus ovarios estaban aumentados de tamaño y eran quísticos, sin referir el cuadro clínico ni las consecuencias de la cirugía. En los siguientes años, Stein y Leventhal operaron a cerca de 100 mujeres con amenorrea secundaria, esterilidad, obesidad, hirsutismo, y demostración radiográfica de ovarios crecidos mediante la insuflación de gas (pelveumografía). Se reportó que el examen microscópico del tejido ovárico no mostraba nada especial, excepto el engrosamiento de la cápsula y la existencia de múltiples quistes.

En aquel tiempo las técnicas para análisis hormonal eran rudimentarias y no contribuían a explorar la naturaleza del síndrome de poliquis-

Cuadro 1. Perfil clínico heterogéneo en el síndrome de ovario poliquístico (Stein-Leventhal).

| | Frecuencia |
|---------------|------------|
| Oligomenorrea | 29 – 52 % |
| Amenorrea | 19 – 51 |
| Hirsutismo | 64 – 69 |
| Obesidad | 35 – 41 |
| Acné | 27 – 35 |
| Esterilidad | 20 – 14 |
| Acantosis | 0 – 3 |

tosis ovárica; sin embargo, Stein propuso que resultaba de una falla en el desarrollo cíclico de los folículos ováricos, por eso permanecían quísticos y no había ovulación (Figura 1). También supuso que el síndrome no era congénito ni resultado de un proceso inflamatorio y observó que el hirsutismo y la obesidad eran infrecuentes y no se modificaban con la cirugía ovárica.

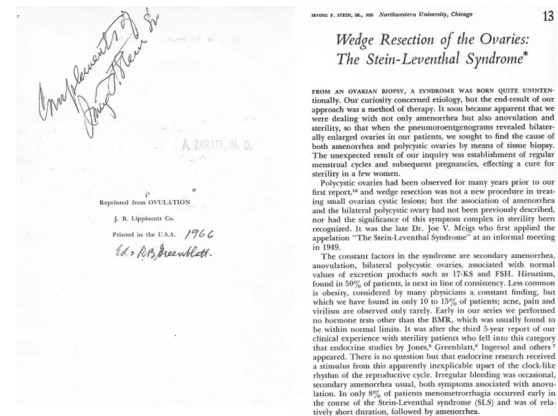
**Figura 1.** Stein, izquierda y Leventhal, derecha (circa 1930).

La endocrinología ovárica y el síndrome de poliquistosis ovárica

En la primera mitad del siglo XX los trastornos ováricos se consideraban un territorio exclusivo del ginecólogo y la endocrinología general se enfocaba a otras glándulas. El acelerado avance tecnológico facilitó los análisis hormonales realizados en los laboratorios de dos ilustres endocrinólogos de la Ginecología: Robert B. Greenblatt, en Augusta, Georgia y Joseph W. Goldzieher, en San Antonio, Texas, dirigidos por

investigadores prestigiados, VB Mahesh, LR Axelrod y JA Green, que demostraron la existencia de hiperandrogenismo y parte del mecanismo de la anovulación.³⁻⁹

Otra observación fue la revisión bibliográfica de Goldzieher en donde se confirmaba que el síndrome de poliquistosis ovárica mostraba ser heterogéneo, variable y polimórfico, por lo que se dificultaba definirlo; además, lo comparó con el tradicional epítome: *sacro imperio romano, que no era sacro, ni imperio, ni romano*.¹⁰ Esto anticipa la moda actual de cuestionar la existencia del síndrome de poliquistosis ovárica (Figura 2) y aceptar la conveniencia de cambiarle de nombre o redefinirlo, dejándolo como un simple síndrome que incluya varios fenotipos.

**Figura 2.** Primera página del capítulo escrito por I. Stein que aparece en el libro *Ovulation* de RB Greenblatt con las firmas manuscritas de ambos investigadores.

A principios del decenio de 1970 del siglo pasado Greenblatt (Figura 3) demostró que era posible inducir farmacológicamente la ovulación, con un agente de actividad estrogénica no esteroideo análogo al estilbestrol.¹⁰ En 36 mujeres estériles por anovulación consiguió 28 embarazos y más adelante demostró que con el clomifeno, análogo del clorotrianesen (TACE)

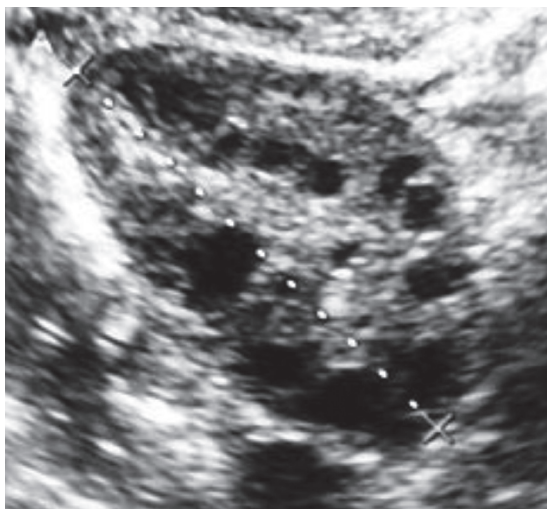


Figura 3. Ovario poliquístico típico obtenido mediante ultrasonido de alta resolución.

se lograba la ovulación en 80% de los casos y de éstos 90% de embarazo. Tyler confirmó las propiedades del clomifeno;¹¹ desde entonces es la primera opción para la corrección de la anovulación y prácticamente fue decreciendo la práctica de resección cuneiforme de ovarios hasta su desaparición en la actualidad.¹²

La investigación del componente metabólico

En 1921 apareció un artículo en la revista *J Bull Acad National Medicine* titulado “Le virilisme pileux et son association à l’insuffisance glycolytique (diabète des femmes à barbe)” en el que Achard C. Thiers, por primera vez, mencionó la asociación de diabetes con hirsutismo. Después de 1980 se publicó que el hiperandrogenismo en el síndrome de poliquistosis ovárica se asociaba con incremento de la insulina circulante y, en consecuencia, “resistencia periférica a la insulina”, la que se constituía en un componente metabólico adicional al síndrome de poliquistosis ovárica.^{13,14} Otro antecedente que ya se mencionaba es que la obesidad podría acompa-

ñarse de incremento en la insulina circulante. La generalización de este concepto ha servido de base para utilizar agentes sensibilizadores a la insulina, como la metformina para disminuir la anovulación, el hiperandrogenismo, la obesidad e, inclusive, evitar la diabetes, dislipoproteíemia y la enfermedad cardiovascular.^{15,16}

Se recomendaba la utilidad de cuantificar en sangre la prolactina, por haberse encontrado un aumento en quienes se sospechaba síndrome de poliquistosis ovárica y, por lo tanto, servía como un criterio diagnóstico de exclusión.^{17,18} También se llegó a proponer la participación de varias citocinas, como la adiponectina y otras de tipo proinflamatorio;¹⁹ también se sugirió que la hormona anti-mülleriana podría incrementarse y condicionar síndrome de poliquistosis ovárica.²⁰ Estos componentes agregados de la familia hormonal han ido perdiendo interés.²⁰

La aparición de fenotipos del síndrome de poliquistosis ovárica guarda cierta relación con la edad

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la etapa reproductiva son: la irregularidad menstrual y el hirsutismo; por eso se recomienda que la primera línea de opción sean los anticonceptivos hormonales orales. Sólo cuando no disminuye el hirsutismo o el acné se agrega un agente antiandrogénico (espirolactona, cimetidina, ciproterona). Cuando se desea corregir la esterilidad debe indicarse clomifeno, no necesariamente asociado con metformina. Aún no se conoce un tratamiento particular en la menopausia porque no se cuenta con la información necesaria para aceptar el desarrollo inevitable de trastornos metabólicos, incluidas la diabetes y la dislipoproteíemia que pudieran incrementar la mortalidad. Por lo anterior se menciona que existen diferencias en el tratamiento que indica el ginecólogo y el endocrinólogo.^{21,22}

El síndrome de poliquistosis ovárica puede considerarse una disfunción del eje hipotálamo, hipófisis anterior y ovarios que, aparentemente, se inicia en la pubertad por el trastorno en el gonadostato hipotalámico, lo que resulta en una secreción anormal de ambas gonadotropinas que impide la maduración de los folículos, necesaria para que ocurra la ovulación. De esta manera se desarrolla una proliferación de folículos inmaduros y la aparición de quistes. Simultáneamente este proceso afecta la esteroidogénesis que, básicamente, se manifiesta con la síntesis excesiva de andrógenos y, a su vez, la aromatización que resulta en gran cantidad de estrógenos.^{23,24,25}

En suma, por ahora podría pensarse que en el síndrome de poliquistosis ovárica existen varios componentes: 1) predisposición genética, 2) asincronismo hipotálamo-hipofisario que modifica la interrelación entre GnRH y las gonadotropinas, 3) desarrollo y crecimiento folicular irregular que obstruye la ovulación y la esteroidogénesis, 4) existencia de varios fenotipos.

Sinopsis

Resulta insólito que después de ocho décadas persista el interés en el síndrome de poliquistosis ovárica, incluso, periódicamente se organizan reuniones de expertos con el fin de redefinirlo y establecer normas para su diagnóstico y tratamiento óptimo. En la actualidad predomina el Consenso de la Reunión de Rotterdam que señala que el diagnóstico se basa en la coexistencia de dos de tres componentes: trastorno menstrual con anovulación, hiperandrogenismo y ovarios crecidos; y haber ejercido el criterio de exclusión.²⁶ Además, resalta que es innecesario utilizar las pruebas en búsqueda de resistencia a la insulina y de otras determinaciones de hormonas circulantes que sólo servirían para excluir otros padecimientos. El

fenotipo es heterogéneo con un componente metabólico inconstante y, por ello, ha surgido la inquietud de una mejor definición del síndrome de poliquistosis ovárica.²⁷⁻³¹ Hace poco, la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos aceptó que no ha transcurrido el tiempo suficiente para demostrar epidemiológicamente el riesgo del síndrome de poliquistosis ovárica: complicaciones cardiovasculares y mortalidad a largo plazo.

Agradecimientos

Al IMSS, al Sistema Nacional de Investigadores y al CONACYT por el soporte para la realización de esta revisión y la producción científica de los autores.

REFERENCIAS

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
2. Stein IF, Cohen MR. Surgical treatment of bilateral polycystic ovaries, amenorrhea and sterility. *Am J Obstet Gynecol* 1939;38:465-480.
3. Mahesh VB, Greenblatt RB. Steroid secretion in the normal and polycystic ovaries. *Recent Prog Hormon Res* 1964;20:341-394.
4. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 1962;22:325-338.
5. Goldzieher JW. Polycystic ovarian disease. *Clin Obstet Gyn* 1973;16: 82-105.
6. Greenblatt RB. Chemical induction of ovulation. *Fertil Steril* 1961;12:402-405.
7. Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, Ray AW. Induction of ovulation with MRL/41 preliminary report. *JAMA* 1961;178:101.
8. Greenblatt RB, Mahesh VB. The androgenic polycystic ovary. *Am J Obstet Gyn* 1976;125:712-726.
9. Goldzieher JW, Axelrod L. Clinical and biochemical feature of polycystic ovary disease. *Fertil Steril* 1963; 14:631-653.
10. Greenblatt RB, Zárate A, Mahesh VB. Inducción de la ovulación en el humano con citrato de clomifen. In: *Induction and control of ovulation*. C. Gual (ed), Excerpt a Med Inter Congress Series 104: 59, 1964.
11. Tyler ET, Winer J, Gotlib M, Olsom HJ. Effects of MR-41 human male and female fertility studies. *Clin Res* 1962;10:119-122.



12. Zárate A, Hernandez-Ayup S, Rios A. Treatment of anovulation in the Stein-Leventhal syndrome. Analysis of 90 cases. *Fertil Steril* 1971;22:188-92.
13. Givens JR, et al. Remission of acanthosis nigricans associated with polycystic ovarian disease and stromal luteoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:347-355.
14. Burghen GA, Givens JR, Kitbachi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113.
15. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in non-obese patients with Polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356.
16. Baillargeon JP, Nestler JE. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:22-24.
17. Alger M, Vázquez L, Mason M, Canales ES, Zárate A. Polycystic ovarian disease associated with hyperprolactinemia and defective metoclopramide response. *Fertil Steril* 1980;34:70.
18. Corenblum B, Taylor PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be a distinct entity. *Fertil Steril* 1982;38:549-552.
19. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Frysk J, Hulstrom V, Flyvbjerg A. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *Eur J Endocrinol* 2006;155:337-345.
20. Zárate A, Hernández M, Austria E, Saucedo R, Hernández M. Diagnóstico de Menopausia prematura usando la medición de la hormona anti-mulleriana circulante. *Ginec Obstet Mex* 2011;79:303-307.
21. Cussons AJ, Stuckey BG, Walsh JP, Burke V, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome: marked differences between endocrinologists and gynaecologists in diagnosis and management. *Clin Endocrinol* 2005;62: 289-95.
22. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest* 2010;64:247-280.
23. Zárate A, Canales ES, de la Cruz A, Soria J, Schally AV. Pituitary response to synthetic LH- RH in Stein-Leventhal Syndrome and functional amenorrhea. *Obstet Gynecol* 1973;41:803-808.
24. Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;30:435-442.
25. Yen SSC, Vandenberg G, Siler TM. Modulation of pituitary responsiveness to LRF by estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:170-177.