

**Arturo Zárate,¹
Carlos Morán,²
Marcelino Hernández,¹
Raquel Ochoa¹**

Síndrome de Stein-Leventhal.

Un trastorno sistémico metabólico-hormonal

¹Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI,
²Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Hospital de Ginecoobstetricia 4 "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social
Distrito Federal,
México

Comunicación con:
Arturo Zárate.
Tel. y fax: 5627 6913.
Dirección electrónica:
azarat@mediweb.com.mx

RESUMEN

El síndrome de ovarios poliquísticos o de Stein-Leventhal es el trastorno endocrino más frecuente en la mujer en edad reproductiva; ha dejado de ser considerado un simple trastorno gonadal para convertirse en una alteración multisistémica endocrino-metabólica. Su fisiopatogenia es multifactorial y el tratamiento debe enfocarse a la corrección de los síntomas por los cuales la paciente acude a consulta médica. Los trastornos menstruales se alivian con la administración intermitente de progestágenos, asociados o no con un estrógeno; respecto a la esterilidad, hay respuesta favorable con citrato de clomifeno o gonadotropinas. El hirsutismo y el acné son tratados con antiandrógenos que actúan en el receptor celular o bloquean el efecto específico de algunas enzimas. La mejor opción para contrarrestar la resistencia a la insulina, manifestación metabólica esencial, es el uso de metformin; se ha propuesto incluso el uso de este tipo de fármaco para la prevención de complicaciones como intolerancia a carbohidratos y dislipoproteinemia.

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders, affecting nearly 20 % of women of reproductive age. Recently, it has been recognized that in addition to endocrine abnormalities, many patients with PCOS demonstrate metabolic aberrations. Most significant is the presence of insulin resistance. Insulin resistance leads to development of compensatory hyperinsulinemia, and this hyperinsulinemia plays a role in the pathogenesis of hyperandrogenism. The treatment for PCOS depends primarily on symptoms exhibited by patients and whether infertility is an issue. For women not interested in becoming pregnant, oral contraceptives are effective at providing regular menses and reducing androgen levels. Among therapy options for symptoms are antiandrogen agents for hirsutism and acne, and fertility treatment with ovulation-inducing agents. Insulin-reducing or sensitizing agents including metformin and troglitazone have improved clinical symptoms and metabolic disturbances in many patients. Treatment goals includes identification and prevention of potential cardiovascular risks, ongoing pharmacologic research focusing on treatment of insulin resistance, and dyslipoproteinemia appears promising in reversing long-term complications of the syndrome.

Introducción

En 1934, hace aproximadamente 70 años, se hizo la descripción original del *síndrome de ovarios poliquísticos*, más tarde denominado con el epónimo de Stein-Leventhal, como homenaje a los dos investigadores que lo informaron en la literatura científica. El cuadro clínico estaba definido por obesidad, hirsutismo y amenorrea, coexistiendo con ovarios crecidos de apariencia nacarada y con múltiples quistes foliculares (cuadro I); al practicar una resección cuneiforme

de los ovarios se conseguía la reaparición de las menstruaciones e incluso el embarazo; sin embargo persistía la obesidad y el hirsutismo.¹

Los continuos avances en las determinaciones hormonales, en los métodos de imagenología y en los procedimientos terapéuticos para la esterilidad han sido los detonadores en la evolución y cambio continuo del diagnóstico de este síndrome polimorfo; su fisiopatogenia ha sido motivo de contradicciones y teorías variables.

Con la finalidad de conciliar las diversas opiniones, se ha propuesto que los componen-

Palabras clave

- ✓ síndrome de ovarios poliquísticos
- ✓ resistencia a insulina

Key words

- ✓ polycystic ovary syndrome
- ✓ insulin resistance

tes fundamentales en este síndrome son la concurrencia de un estado anovulatorio con un complejo de hiperandrogenismo, criterio que deja a la obesidad y a las características morfológicas de los ovarios como simples agregados inespecíficos cuya ausencia no excluye el diagnóstico. Tampoco se ha identificado un perfil hormonal constante, ya que la medición de las hormonas circulantes con los métodos actuales ofrece resultados variables. Los procedimientos de imagen ovárica han mostrado que las gónadas pueden o no ser grandes y poliquísticas; además, puede observarse ovarios poliquísticos en otras patologías, incluso en mujeres con función ovárica normal.

Cuadro I
Manifestaciones clínicas y respuesta al
tratamiento, descritas por Stein y Leventhal,
después de estudiar a siete mujeres en
Michael Reese Hospital, Chicago, 1935

Amenorrea
Hirsutismo
Obesidad (n = 4)
Ovarios poliquísticos

Respuesta a la resección
cuneiforme de ovarios

Embarazo (n = 2)
Eumenorrea

Hipótesis = cápsula ovárica engrosada
que impide ovulación

Aun con todas estas dificultades de identificación, se ha estimado que la ocurrencia del síndrome en la población de mujeres en edad reproductiva alcanza 15 %, representa 30 % de los casos de amenorrea secundaria y constituye la principal causa de esterilidad anovulatoria.²⁻³ Es decir, el síndrome de Stein-Leventhal se podría considerar el trastorno endocrino más frecuente en la etapa reproductiva de la mujer.

El propósito de esta revisión es hacer un análisis global y sucinto del avance en el conocimiento de dicho síndrome, en cuanto a sus múltiples

implicaciones endocrinas y metabólicas que han originado un enfoque terapéutico novedoso de interés para el clínico.

Fisiopatogenia

Las teorías han sido cambiantes según la época y los avances científicos en endocrinología. Los mecanismos propuestos han recorrido la morfología ovárica, los trastornos enzimáticos, la disfunción hipotálamo-hipofisaria, las alteraciones genéticas y, finalmente, la fisiología molecular celular.^{4,5}

Genética

El síndrome de ovarios poliquísticos tiene una forma de herencia autosómica dominante, ya que las madres de aproximadamente 50 % de las pacientes también lo padecieron. En estudios recientes se han identificado genes que determinan las alteraciones enzimáticas que modulan y rigen la producción de esteroides ováricos y las características de los receptores hormonales localizados en las gónadas; se observó que se alteran varios genes relacionados con las enzimas que producen esteroidogénesis, como el gen de síntesis de esteroides CYP 11 alfa hidroxilasa, y los defectos genéticos que aumentan la actividad de fosforilización de serina que a su vez incrementa la actividad de 17, 20 liasas y, en consecuencia, desencadena hiperandrogenismo e hiperinsulinismo. Este defecto genético en el posreceptor causa anomalía en la fosforilización de serina del receptor de insulina, lo que puede explicar la resistencia a la acción de la insulina.

Eje hipotálamo-adenohipófisis-ovárico

Se cree que el síndrome de ovarios poliquísticos se inicia en la pubertad, etapa en la cual ocurren ajustes y sincronización de la unidad hipotálamo-hipofisaria con los ovarios, paralelamente con los cambios intrínsecos de todo el sistema neurohormonal. La secreción de gonadotropinas característica de la pubertad por su ritmo y pulsatilidad está ausente; en consecuencia, la pro-

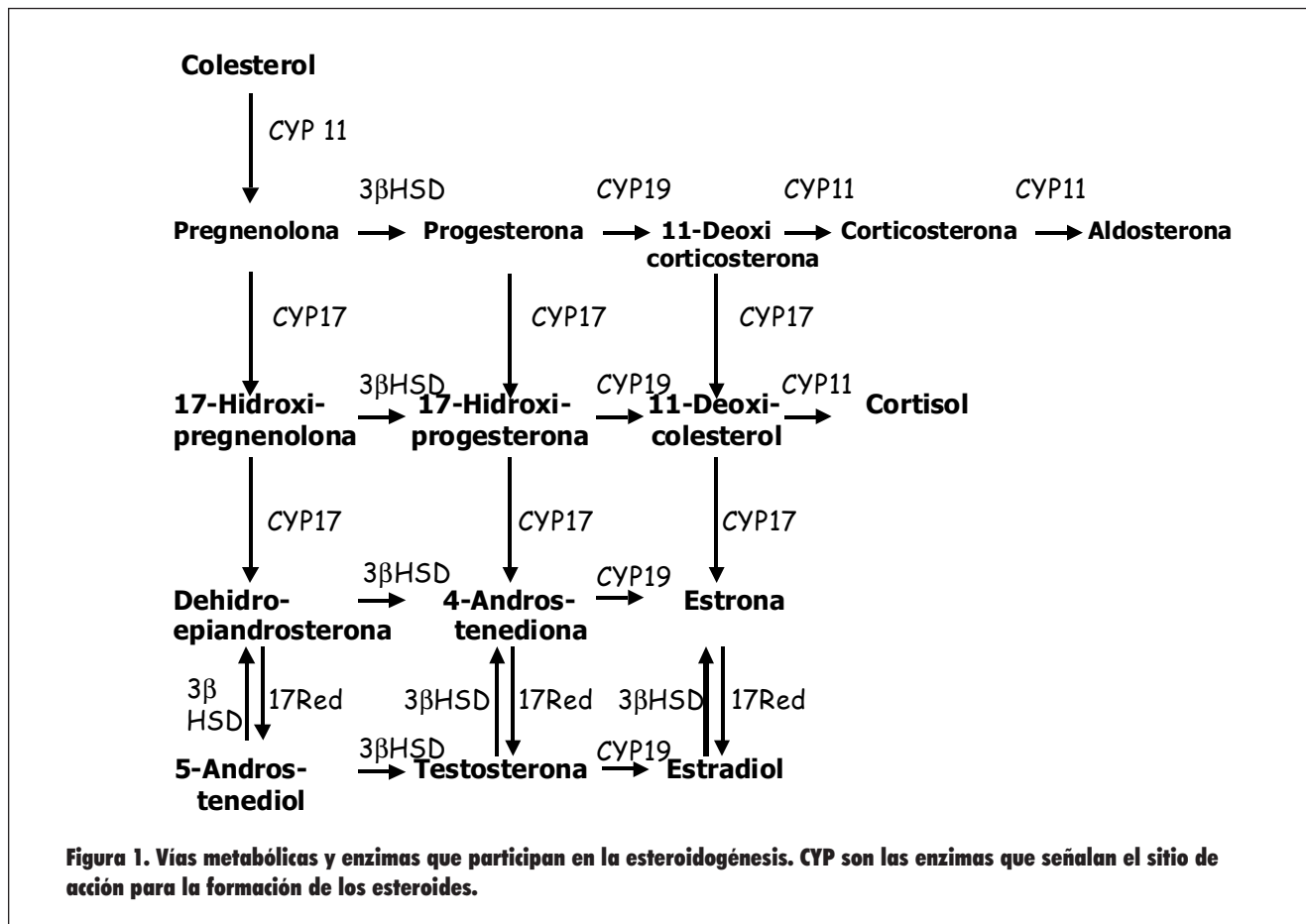
ducción de hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) se hace asincrónica e irregular con la pérdida de la proporción entre las dos gonadotropinas, desencadenando un estímulo incorrecto sobre el ovario. Con ello, el ovario se trastorna en la síntesis secuencial de estrógenos, progesterona y andrógenos por un desarrollo folicular anormal, lo que a su vez envía señales equivocadas en el mecanismo de *feed back* a la unidad hipotálamo-hipofisaria. En suma, existe secreción irregular de gonadotropinas, esteroidogénesis anómala, predominio de andrógenos y ausencia de progesterona. El trastorno en la producción de estrógenos y andrógenos repercute sobre otros tejidos y proteínas circulantes, originando un círculo vicioso endocrino-metabólico.

Experimentos *in vitro* han demostrado que existe mayor síntesis de andrógenos, lo cual no necesariamente se refleja en la circulación. La

concentración intraovárica de andrógenos autorregula el funcionamiento gonadal, complicándose por el efecto directo de otras hormonas —como la insulina y la somatomedina— sobre el folículo ovárico, que incrementa la producción de andrógenos. El mecanismo involucrado es la estimulación de la enzima citocromo P450c 17, responsable de la actividad de 17 α -hidroxilasa y de 17, 20 oxidasa que determinan la síntesis incrementada de 17 α -hidroxiprogesterona y luego de la dehidroepiandrosterona (figura 1).

Sistema somatotrópico-insulinoide

Un hallazgo sorprendente fue la demostración del efecto de la insulina sobre el ovario, lo cual modificó el concepto de especificidad de la acción de la insulina y de factores extragonadales en el funcionamiento del ovario.



Se encontró que la somatomedina, conocida como IGF-I (por las siglas en inglés del factor insulinoide tipo I), estimula de manera enérgica al citocromo P450c-17 dentro del ovario. Así mismo, la insulina circulante tiene la capacidad de acoplarse con el receptor de IGF-I y transmitir el mensaje biológico que incrementa la producción de andrógenos en el folículo ovárico (figura 2). Un descubrimiento fundamental ha sido la resistencia a la acción de la insulina en varios tejidos, lo cual induce hiperinsulinismo compensatorio que agrava la esteroidogénesis ovárica y detona las alteraciones metabólicas en el síndrome de ovarios poliquísticos.⁶⁻⁷

Traducción metabólica

Aunque desde 1921 se describió la asociación de hirsutismo con diabetes mellitus, tuvieron que transcurrir varias décadas para resaltar la asociación entre hiperandrogenismo e hiperinsulinismo por una resistencia celular a la in-

ulina (figura 3). Como antecedente fisiológico se puede señalar que durante la pubertad se presenta transitoriamente un estado de resistencia periférica a la insulina, debido tal vez a mayor secreción de insulina, IGF-I y hormona de crecimiento, lo cual coincide con menor concentración de la proteína transportadora de esteroides (SHBG) y de la proteína transportadora de IGF-I (IGBFP-I).

Por lo anterior se ha supuesto que si tal episodio persiste se puede desarrollar síndrome de ovarios poliquísticos. El estado de hiperinsulinemia es independiente de la obesidad, por lo cual se piensa que el trastorno de resistencia a la insulina está más relacionado con el hiperandrogenismo (figura 4). La descripción de un estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo asociado con hiperandrogenismo ha develado un nuevo escenario para la investigación de la fisiopatogenia del síndrome de ovarios poliquísticos.

De manera colateral, la insulina y la IGF-I regulan la producción de SHBG, en particular de testosterona, y el metabolismo de las li-

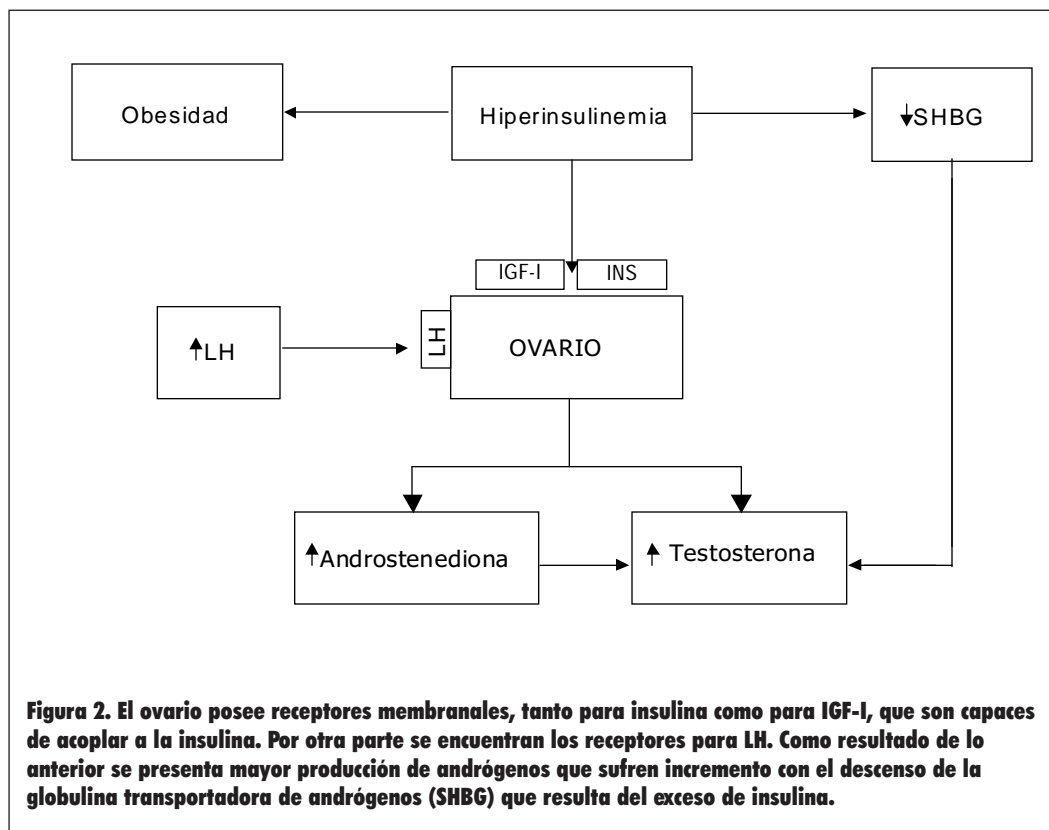


Figura 2. El ovario posee receptores membranales, tanto para insulina como para IGF-I, que son capaces de acoplarse a la insulina. Por otra parte se encuentran los receptores para LH. Como resultado de lo anterior se presenta mayor producción de andrógenos que sufren incremento con el descenso de la globulina transportadora de andrógenos (SHBG) que resulta del exceso de insulina.

poproteínas circulantes. Con la acción de la insulina sobre el hígado se modifica la SHBG y, en consecuencia, se incrementa la proporción de testosterona libre en la circulación. Por otra parte, la producción hepática de colesterol y lipoproteínas de baja densidad aumenta.

De tal forma, la fisiopatogenia del síndrome de ovarios poliquísticos ha sufrido una metamorfosis que nació con la teoría de una intrínseca alteración anatómica del ovario; después ha dado lugar a hipótesis de naturaleza enzimática, endocrina, genética y metabólica, sin que en la actualidad se haya logrado aclarar el mecanismo etiológico.

La definición más congruente con toda la información que se ha acumulado podría ser que el síndrome de ovarios poliquísticos es un trastorno de hiperactividad ovárica determinado por anomalías genéticas y la intervención de factores extraováricos que condicionan esteroidogénesis anormal, con mayor producción de andrógenos y detención en el crecimiento de los folículos ováricos; esto último ha resultado de gran interés ya que no produce atresia ni apoptosis. Dicha visión puede ayudar a explicar la intervención del complejo somatotrópico y de la insulina, a lo que se suma la acción de diversos factores intraováricos para, finalmente, trastornar el mecanismo de *feed back* entre el ovario y la hipófisis.

Diagnóstico

Por lo general el diagnóstico se establece clínicamente (cuadro II), aunque la confirmación se lleva a cabo mediante ultrasonografía. La escuela europea tiene un criterio más amplio y práctico para el diagnóstico: se basa en la presencia de alteraciones menstruales (oligoamenorrea), anovulación crónica, hiperandrogenismo (acné o hirsutismo) y obesidad; así como en los datos característicos que se obtienen con la ultrasonografía de los ovarios (crecimiento bilateral, más de 10 folículos quísticos con diámetro menor de 10 mm y rodeados de un estroma denso). Este criterio facilita el diagnóstico y es más sencillo que el americano.⁸⁻⁹

Aunque se ha propuesto que el perfil bioquímico del síndrome de ovarios poliquísticos pudiera ser una elevación de los niveles de LH,

testosterona, insulina y androstendiona, paralela con decremento de SHBG, apenas en la mitad de los casos se ha encontrado este esquema, de ahí que los datos de laboratorio puedan confundir más que esclarecer el diagnóstico. Otra observación es que aproximadamente en la tercera parte de los casos se encuentra hiperprolactinemia moderada.²

En suma, el diagnóstico continúa siendo esencialmente clínico y se apoya en los resultados de la sonografía ovárica. Además, es un diagnóstico primariamente por exclusión ya que se tiene que eliminar la posibilidad de otros trastornos con manifestaciones similares, como

Cuadro II
Manifestaciones clínicas en el síndrome de ovarios poliquísticos

Síntomas	Prevalencia (%)
Esterilidad anovulatoria	75
Disfunción menstrual	70
Hiperandrogenismo	70
Obesidad	40
Asintomático	20

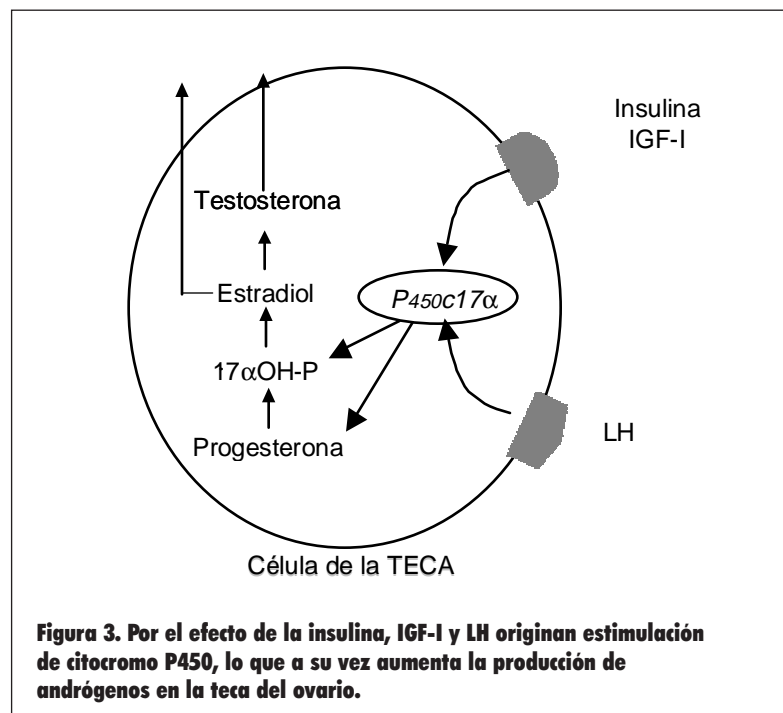


Figura 3. Por el efecto de la insulina, IGF-I y LH originan estimulación de citocromo P450, lo que a su vez aumenta la producción de andrógenos en la teca del ovario.

la hiperplasia suprarrenal congénita de aparición tardía, el síndrome de Cushing y los tumores ováricos. Otra recomendación es tomar en cuenta que cuando existe obesidad es más frecuente que se encuentre mayor resistencia a la insulina y más trastornos metabólicos.

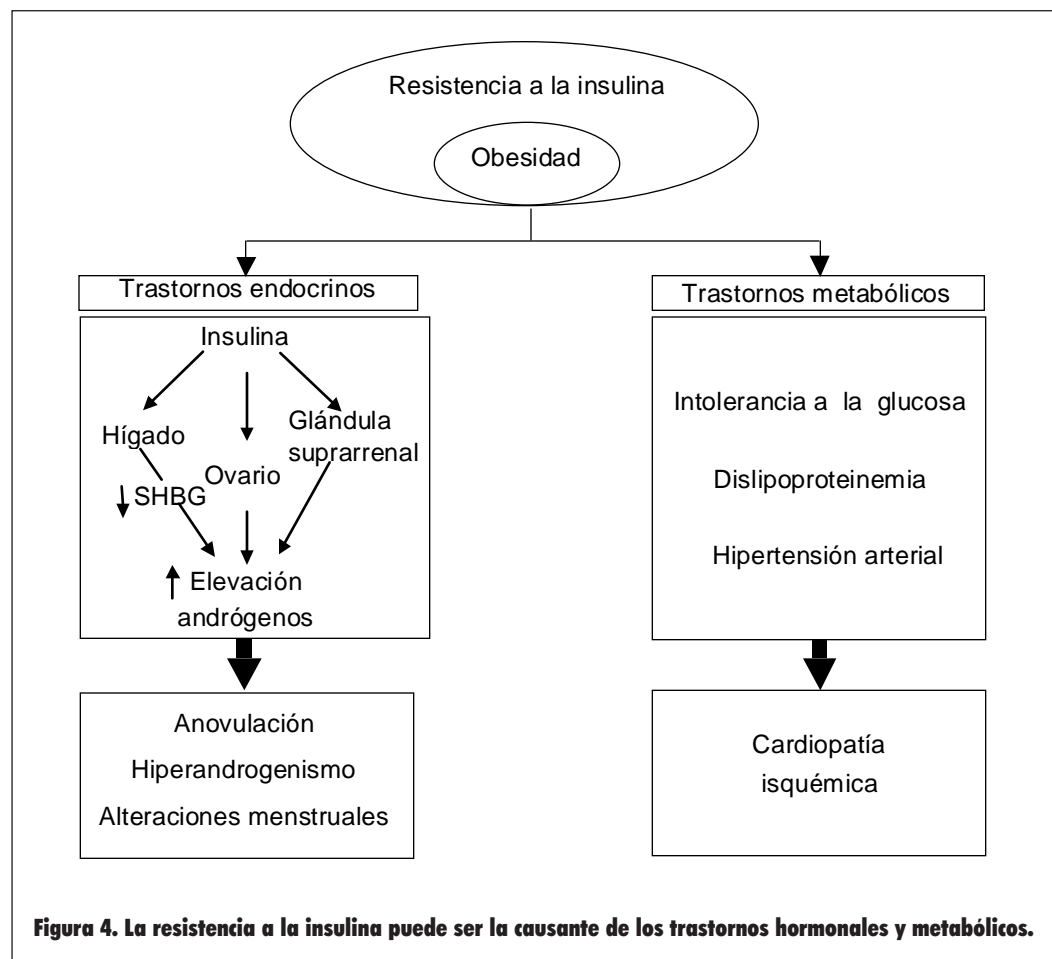
sistencia a la insulina por largo tiempo puede generar intolerancia a los carbohidratos y, finalmente, diabetes mellitus. A este propósito se ha sugerido la conveniencia de hacer pruebas de tolerancia a la glucosa en todas las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, como una medida de detección temprana de diabetes.

Alteraciones metabólicas

La obesidad, particularmente la de distribución central, que acompaña a la resistencia a la insulina provoca trastornos en la lipólisis generada por la acción de la insulina. Esto resulta en mayor entrada de ácidos grasos al hígado, con la subsecuente producción de triglicéridos; simultáneamente se produce mayor proporción de colesterol de baja densidad. Se cree que estas alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas constituyen un riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. La re-

Repercusiones a largo plazo

Si bien se desconoce la historia natural del síndrome de ovarios poliquísticos, se considera que no es mortal, con excepción de las complicaciones metabólicas, y se ha descartado como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer ovárico o mamario.¹⁰ En cuanto al riesgo de cáncer endometrial por el estado de anovulación crónica, esta preocupación se ha resuelto con la utilización rutinaria de progestágenos para producir sangrados menstruales. Existen informes



de la resolución espontánea del síndrome y de la ocurrencia natural de embarazo, lo cual ha dificultado precisar el mecanismo de la fisiopatogenia; incluso en algunas pacientes la reducción del peso se acompaña de la reanudación de los ciclos menstruales. Estas observaciones confirman la naturaleza heterogénea del síndrome:

- Datos clínicos inespecíficos
- Perfil hormonal variable
- Inconstante crecimiento ovárico
- Terapéutica versátil

Tratamiento

Tiene la peculiaridad de ser esencialmente sintomático y con el imperativo de fijar con toda precisión el motivo de la consulta por parte de la paciente. El objetivo es el tratamiento de las siguientes manifestaciones:¹¹

- El trastorno menstrual
- La esterilidad
- El hiperandrogenismo
- La obesidad
- Las alteraciones metabólicas

Trastorno menstrual

Tanto la amenorrea como la oligomenorrea se corrigen con la administración de un progestágeno cada mes durante cinco a 10 días; se puede usar una tableta diaria de clormadinona o medroxiprogesterona (2 mg la primera y 10 mg la segunda). Cuando se desee tratar también el hiperandrogenismo o sea necesario prescribir un método anticonceptivo, es preferible optar por un anticonceptivo hormonal oral cuyo componente progestacional no sea un derivado 19-nor, ya que éste tiene actividad androgénica que podría intensificar el cuadro clínico.

Esterilidad

No obstante el significado histórico, sólo de manera excepcional y con motivo de censura se realiza la resección cuneiforme de ovarios. Por su efectividad (se consigue cerca de 80 % de

ovulación y 70 % de embarazo), bajo costo, seguridad y facilidad de administración, el tratamiento óptimo y como primera línea de acción es el citrato de clomifeno. Tres o cinco días después de iniciado el sangrado menstrual se administra una o dos tabletas (50 mg) diarias durante cinco a 10 días y se puede esperar que ocurra la ovulación una semana después. Se ha recomendado administrar por vía intramuscular 5000 U de gonadotropina coriónica para de esta manera reforzar la ocurrencia del rompimiento folicular. Para conocer con mayor precisión el momento oportuno de la inyección se puede realizar un estudio con ultrasonido y así determinar el crecimiento folicular (como se hace con las gonadotropinas exógenas o sintéticas). El tratamiento debe continuarse cuando menos por seis ciclos antes de considerar que no es viable, y entonces valorar otros métodos inductores de la ovulación. Sólo en casos de hiperprolactinemia se acepta agregar un dopaminérgico (bromoergocriptina, lisurida, cabergolina) al citrato de clomifeno, pero de ninguna manera en forma empírica. Aún se desconoce si representa alguna ventaja asociar un glucocorticoide al citrato de clomifeno, incluso cuando predomina hiperandrogenismo.

El segundo método de elección es la administración de FSH y LH obtenidas de la orina de mujeres posmenopáusicas o por ingeniería molecular recombinante. Para ello es necesario el seguimiento por ultrasonido del crecimiento folicular y las cuantificaciones hormonales repetidas para determinar el momento para detonar la ovulación. La utilización de la GnRH (hormona hipotálamica) sintética con propiedades semejantes o antagónicas a la hormona natural sigue siendo muy controvertida por su eficacia y elevado costo.

En la actualidad se ha tratado de revivir el procedimiento quirúrgico pero los resultados no han sido convincentes. Existen algunas experiencias con la cauterización o punción de los folículos mediante endoscopia, pero se desconoce el grado de riesgo para la aparición de adherencias regionales que posteriormente afecten la fertilidad.

Los fármacos que se usan para corregir la esteroidogénesis anómala del ovario, el hiperandrogenismo y las alteraciones metabólicas,

pueden colateralmente inducir ovulación y resolver la esterilidad. De tal forma, la administración de espironolactona y biguanidas indicadas en trastornos metabólicos, también pueden resolver la anovulación.²⁻³

Hirsutismo

Es la manifestación más común del hiperandrogenismo y puede ir acompañado de acné y piel seborreica; es característico que no aparezca alopecia frontal ni signos de virilismo. El tratamiento es con fármacos, cuya acción es la siguiente:

- Compiten con los andrógenos endógenos por el receptor celular.
- Inhiben o bloquean las enzimas que participan en la esteroidogénesis.
- Bloquean la conversión de testosterona a dihidrotestosterona.
- Incrementan la síntesis de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

El fármaco antiandrogénico más efectivo y de uso más generalizado es la ciproterona, derivado de la 17-hidroxiprogesterona que posee actividad progestacional y antigonadotrópica. Para asegurar la presentación de ciclos menstruales es común que se combine con etinil-estradiol; se administra de la misma forma que los anticonceptivos hormonales orales. El tratamiento tiene la ventaja de proporcionar en

forma simultánea un antiandrógeno y un anticonceptivo que controla el hirsutismo, el acné y la piel seborreica. Como efectos indeseables se presenta aumento de peso (motivo principal de rechazo al tratamiento), molestia mamaria y cefalea. Los efectos favorables se experimentan aproximadamente después del tercer mes de iniciado el esquema terapéutico, el cual debe prolongarse indefinidamente ya que al suspenderlo reaparece el hiperandrogenismo.

Otra opción es un antagonista de la aldosterona, la espironolactona, cuya enérgica propiedad múltiple antiandrógena en el receptor de andrógenos bloquea la formación de dihidrotestosterona e interfiere con la actividad de citocromo P 450 de monooxigenasas. La dosis es de 50 a 100 mg diarios por vía oral en forma continua por varios meses; no produce aumento de peso corporal y sus efectos colaterales son mínimos y transitorios: náuseas, malestar estomacal, excepcionalmente hipocaliemia o hipotensión arterial. Con esto es frecuente que reaparezcan los ciclos menstruales e incluso la ovulación.

Por otro lado, en patología prostática se utiliza finasterida por su capacidad para antagonizar a la 5 alfa reductasa que se encarga de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, con lo cual esta última no se acopla con el receptor de andrógeno; con esta misma finalidad se emplea para bloquear los receptores de andrógenos en el ovario. Si bien con este fármaco no se presentan molestias colaterales, es menos efectivo que los anteriores y se requiere

Cuadro III
Cuantificación de niveles hormonales y de insulina, antes y después del tratamiento con metformin en 18 mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos

	(Metformin: 400 mg dos veces al día)					
	Testosterona (ng/mL)	Estradiol (pg/mL)	SHBG (nM/L)	Insulina (μUI/mL)	IGF-I (ng/mL)	Glucosa (mg/dL)
Basal	0.64 ± 0.3	81.2 ± 13.4	263 ± 45	12.6 ± 2.5	213 ± 77	82.4 ± 11.7
Post	0.29 ± 0.1	78.8 ± 31.0	305 ± 100	9.8 ± 3.0	217 ± 144	78.2 ± 16.1
Normal	0.72 ± 0.2	70.3 ± 23.0	317 ± 58	10.1 ± 3.5	256 ± 82	86.2 ± 12.1

SHBG = globulina transportadora de hormonas sexuales
Fuente: Referencia 15

IGF-I = somatomedina

un tiempo más largo de administración, lo que incrementa el costo.

La flutamida se usa menos por la baja efectividad, efectos indeseables y potencialidad de dañar al hígado. No se recomienda el uso de ketoconazol porque inhibe tanto la esteroidogénesis ovárica como la suprarrenal (inhibición de 17, 20 desmolasa y 11 beta hidroxilasa por acción directa sobre la citocromo P 450); además puede provocar molestias gastrointestinales, prurito y daño hepático.¹² Tampoco se recomienda el uso de GnRH (nafarelina, leuprorelina y busarelina) por su alto costo, poca efectividad y múltiples efectos indeseables. Si el acné persiste a pesar del uso de antiandrógenos, se puede agregar un antibiótico (eritromicina, tetraciclina, minociclina) en forma continua y a bajas dosis.

Resistencia a la insulina

En la actualidad la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo son el centro de atención por sus implicaciones en la fisiopatología y sintomatología (hiperandrogenismo y obesidad) del síndrome de ovarios poliquísticos. De ahí que exista profusa investigación para determinar la utilidad de los fármacos conocidos como *sensibilizadores a la insulina*, los cuales se usan en el tratamiento de ciertas formas de diabetes mellitus. La mayor experiencia se ha obtenido con metformin y tiazolidinedionas (roziglitazona y pioglitazona), con los que se ha conseguido reducción de la obesidad y reanudación de las menstruaciones e incluso ovulación.¹³⁻¹⁵ Con una dosis entre 500 y 1000 mg diarios de metformin por vía oral con los alimentos, se evitan los efectos indeseables: sequedad de boca, náuseas, malestar general y sensación de debilidad.

El tratamiento del hiperinsulinismo y de la resistencia a la insulina puede corregir el hiperandrogenismo, pero no a la inversa, es decir, la corrección del hiperandrogenismo no elimina la resistencia a la insulina. La administración de metformin reduce las concentraciones de insulina, testosterona, estradiol y glucosa, pero en cambio incrementa los niveles de la SHBG. En el cuadro III se demuestra como con el metformin se reducen las concentra-

ciones de andrógenos e insulina y al mismo tiempo se incrementa SHBG.

Con base en los anteriores hallazgos se ha propuesto administrar metformin a largo plazo para evitar que se desarrolle intolerancia a los carbohidratos y dislipoproteinemia, con la consecuente patología cardiovascular isquémica.

Conclusiones

En la actualidad el síndrome de ovarios poliquísticos se puede considerar un estado de hiperactividad ovárica que trastorna la esteroidogénesis provocando que predomine la producción de andrógenos; posiblemente se origina por genes alterados a lo que se suma la acción de factores extraováricos. Los componentes e intensidad del cuadro clínico y la evolución son variables, por ello resulta práctico adoptar un criterio de diagnóstico amplio para la corrección oportuna del trastorno. Los resultados de los análisis bioquímicos obtenidos en el laboratorio son generalmente inespecíficos y pueden confundir más que aclarar el diagnóstico. El tratamiento sigue siendo sintomático y se debe considerar en primer término el motivo de consulta de la paciente; además, es importante informar del efecto a largo plazo que pudiera tener no corregir el síndrome, así como las medidas preventivas que en la actualidad se encuentran al alcance. No cabe duda que los geniales ginecólogos Michael L. Leventhal e Irving F. Stein, nacidos y formados profesionalmente en Chicago, nunca imaginaron la trascendencia del síndrome clínico que descubrieron de manera fortuita.

Referencias

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
2. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-861.
3. Zárate A, Hernández M. Síndrome de ovarios poliquísticos: una entidad sistémica metabólica. *Rev Med UNAM* 1997;40:230-233.
4. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-116.

**Arturo Zárate et al.
Síndrome
de Stein-Leventhal**

5. Hunter MH, Sterret JJ. Polycystic ovary syndrome: It's not just infertility. *Am Family Phys* 2000;12: 456-459.
6. Hamburg R. Polycystic ovary syndrome-from gynecological curiosity to multisystem endocrinopathology. *Hum Reprod* 1996;10:29-39.
7. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
8. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Farnks S. Polycystic ovaries, a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-872.
9. Swanson M, Sauerbrie EJ, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981;9:219-222.
10. Pierport T, Mckeique PM, Isaacs AJ, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998;51:581-586.
11. Bachmann GA. Polycystic ovary syndrome: Metabolic challenges and new treatment options. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:87-88.
12. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Muggeo M, Castello R. Comparison of spiro lactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:89-94.
13. Velázquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, by hyperandrogenemia, and systolic blood pressure facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-654.
14. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c 17 activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in women with polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335: 617-2
15. Zárate A, Hernández M, Fonseca M, Ochoa R. Empleo de metformin en el manejo de adolescentes con el síndrome de ovarios poliquísticos. *Ginec Obstet Mex* 1997;65:504-508. 