

POLIQUISTOSIS OVÁRICA

Dr. DONALD FERNANDEZ MORALES*
Dr. TEODORO MANGEL LEON**

RESUMEN

Se trata de una revisión sobre la poliquistosis ovárica acerca de su sintomatología, endocrinología, fisiopatología, anatomía patológica y tratamiento.

Su sintomatología está comprendida dentro de los síndromes de anovulación crónica, aumento de andrógenos y obesidad. Aproximadamente el 70% de las pacientes tienen un exceso de andrógenos y la fuente glandular continúa siendo controversial. El estrógeno principal circulante en estos pacientes es la estrona y desde el punto de las gonadotropinas, su característica principal es una relación LH/FSH anormalmente alta.

El espectro de los hallazgos histológicos es variado desde el ovario con gran número de quistes foliculares y pocos atrésicos hasta la hipertecosis con pocos quistes foliculares y muchos quistes atrésicos.

El tratamiento puede ser médico o quirúrgico y depende en gran parte de que la paciente desee fertilidad o no. Los gestágenos orales son el tratamiento de elección en pacientes que no deseen fertilidad inmediata, aunque se pueden usar la medroxiprogesterona oral y los esteroides. Cohen recomienda un esquema basado en la inducción de la ovulación, combinado con laparoscopia, así como la resección en cuña para algunos casos. Se hace mención que el tratamiento quirúrgico prácticamente sólo está reservado para los casos de falla médica.

SUMMARY.

This is a brief review of the polycystic ovarian disease about symptomatology, endocrinology, physiopathology, pathology and treatment.

The symptomatology is related to the syndrome of chronic anovulation, androgens excess and obesity. Nearly 70% of the patients have an androgen excess but the glandular source is controversial. The principal circulating estrogen is the estrone and the characteristics gonadotropins pattern is an LH/FSH high relation.

The spectred of the ovarian histologic findings is variable from the ovary with great number of follicular cysts and few atretic to hyperthecosis with few follicular cysts and large number of atretic cysts.

The treatment could be medical or surgical depending in the patient interested on fertility or not. The combination type oral contraceptives is the treatment of election in patients not interested in immediate fertility but the oral medroxiprogesterone and corticosteroids could be use.

Cohen recommends a plan based on the induction of ovulation combined with the laparoscopy and the ovarian wedge resection in some cases.

It has to be mentioned that the surgical treatment has to be reserved for the cases of medical failure.

INTRODUCCION

La poliquistosis ovárica es una de las entidades clínicas más interesantes que hay en la Ginecología, debido a lo amplio de su sintomatología y su endocrinología.

A pesar de las determinaciones disponibles de radioinmunoensayo, capaces de medir cualquier esteroide y hor-

* Asistente de Gineco-Obstetricia, Clínica Clorito Picado, Caja Costarricense de Seguro Social.
** Jefe de Clínica del Servicio de Ginecología, Hospital México, C.C.S.S.

mona, su etiología permanece desconocida, lo que se ha prestado para una gran cantidad de trabajos científicos, algunos con resultados variados entre sí.

Desde que Cherau en 1844, ovarios escleróticos y agrandados, hasta la descripción hecha en 1935 por Stein y Leventhal, de un síndrome caracterizado por irregularidad menstrual, historia de esterilidad, hirsutismo, obesidad y desarrollo mamario retardado, que se ve beneficiado por la resección en cuña del ovario, esta enfermedad ha apasionado a ginecólogos y endocrinólogos, llevando a una gran investigación y especulación.

Nuestro interés al revisar la literatura, principalmente de los últimos diez años, es tratar de simplificar la comprensión de una enfermedad tan fascinante como la poliquistosis ovárica. Consideramos que las mejores palabras que lo describen son las de Netter, que dice que "el síndrome de Stein es un síndrome fugitivo, con límites poco definidos como el desierto del Sahara o el Sudán".⁹

DEFINICION

Givens⁶ define la poliquistosis ovárica como una condición no tumoral, en que hay una hiperplasia de las células de la teca y una hipersecreción de andrógenos dependiente de LH. Wang²² dice que es la anovulación en una mujer con ovarios produciendo estrógenos activamente, que experimenta sangrado vaginal posterior a la aplicación de progesterona. Sus ovarios pueden estar agrandados o de tamaño normal, puede tener hirsutismo o carecer de él, es infértil y amerita tratamiento para concebir.

INCIDENCIA

Todos los autores^{8,9,10} mencionan dos trabajos al respecto: el de Vara, que comprende una serie de 12.160 laparotomías ginecológicas, encontrándose una incidencia de 1.4⁰/o de poliquistosis ovárica. El segundo trabajo mencionado es el de Sommers, encontrándose en una serie de 740 autopsias consecutivas una incidencia de 3.5⁰/o.

SINTOMATOLOGIA

El estudio clásico mencionado por la mayoría de los autores es el de Goldzieher y Axelrod⁹, publicado en 1963, tomado de datos tabulados de 187 referencias con un total de 1079 casos. (Figura 1). De este estudio, según Judd^{11,12}, se puede decir que tres complejos sintomáticos están asociados con la poliquistosis ovárica:

- 1- Anovulación crónica con todas sus manifestaciones como amenorrea, infertilidad y sangrado anovulatorio.
- 2- Signos de excesivos andrógenos evidenciados por hirsutismo o virilización.
- 3- Aumento de anabolismo pues el 40⁰/o de las pacientes son obesas.

Figura 1:

Obesidad	41 ⁰ /o
Hirsutismo	69 ⁰ /o
Virilización	21 ⁰ /o
Menstruaciones cíclicas	12 ⁰ /o
Amenorrea	51 ⁰ /o
Presencia de cuerpo lúteo	22 ⁰ /o
Esterilidad	74 ⁰ /o

(Modificado de Goldzeiher, J.W. and Axelrod, L.R. Clinical and Biochemical Features of Polycystic Ovarian Disease. FERTIL. STERIL. 14 (6): 632, 1963).

La posibilidad de poliquistosis ovárica debe ser considerada en toda paciente con anovulación o con trastornos menstruales que aparecen luego de la menarca⁸.

Para Givens⁶, el espectro clínico de la poliquistosis ovárica se extiende desde pequeños trastornos menstruales, hasta menorragia o amenorrea, desde no hirsutismo hasta casos de virilización. Considera que estos pacientes frecuentemente tienen un estado hiperestrogénico, evidenciado por un patrón de helecho en el moco cervical y un endometrio hiperplásico. Incluso algunas pacientes cursan con un gran agrandamiento mamario.

La detección de crecimiento de los ovarios por palpación o ultrasonido no es esencial para el diagnóstico⁸. Smith y cols.¹⁷ analizan 127 casos de pacientes cuyos ovarios fueron determinados visualmente, dividiéndolos en 68 casos con engrosamiento de la túnica albugínea, de los cuales el 66⁰/o tenían ovarios agrandados y 34⁰/o eran de tamaño normal. Además, 59 pacientes tenían una túnica albugínea normal, siendo el 53⁰/o de los ovarios agrandados y el 47⁰/o de tamaño normal.

Raj¹⁶, estudia 101 pacientes con poliquistosis ovárica y los divide en dos grupos: tipo 1, cuyos ovarios tienen 2 a 4 veces el tamaño normal, con múltiples quistes subcorticales y engrosamiento de la cápsula ovárica y tipo 2, con ovarios normales y engrosamiento de la cápsula. Se encontró, al igual que Raj, Thompson y Taymor¹⁵, que los signos clínicos y síntomas eran similares en ambos grupos. El tipo 1 muestra valores normales de 17 cetosteroides y un 5⁰/o de concepción luego de tratamiento con inductores de la ovulación. El tipo 2 mostraba alguna evidencia de hiperfunción adrenal y se logró un 25⁰/o de concepción con dexametasona o clomifeno. El mérito de este trabajo no consiste en la división de pacientes con ovarios normales o agrandados, sino en el intento de señalar una etiología específica a un grupo de pacientes con sintomatología similar, pero etiologías múltiples.

ENDOCRINOLOGIA

1) Andrógenos

Aproximadamente un 70⁰/o de los pacientes tienen un exceso de andrógenos. La mayoría de los estudios

muestran que los niveles medios circulantes de androstenediona y testosterona son significativamente mayores en los pacientes con poliquistosis ovárica, que en mujeres normales, aunque hay un apreciable número de valores normales^{3 4 6 7 9 8 10 11 12 15 18 19 20}

La fuente glandular del exceso de andrógenos ha sido y continúa siendo controversial. Kirschner y Jacobs¹³ estudian en 13 pacientes hirsutas los niveles de testosterona mediante la cateterización percutánea bilateral de venas suprarrenales y ováricas, llegando a la conclusión que en 9 de las 13 pacientes, la mayor fuente de andrógenos eran los ovarios. Las restantes 4 pacientes tenían un origen mixto, ovarios y suprarrenales.

Judd^{11,12} considera que aparentemente los ovarios son la fuente principal de cantidades anormales de T y A basados en tres hechos:

- 1— Los experimentos anteriormente citados por Kirschner y Jacobs.
- 2— La supresión con dexametasona resulta en una atenuada disminución de T y A. Como la mayor cantidad de estos andrógenos no es suprimida, se presume que sean de origen ovárico.
- 3— La resección en cuña del ovario está asociada con cambios temporales en los niveles de A y T.

Sin embargo, Goldzieher⁸ comenta que en el trabajo de Kirschner y Jacobs, únicamente en 2 pacientes estaba demostrada histológicamente la poliquistosis ovárica.

También se debe mencionar el trabajo de Stahl, Teeslink y Greenblatt¹⁹, en que analizan 20 pacientes con el diagnóstico clínico de poliquistosis ovárica mediante cateterización de venas suprarrenal y ovárica, encontrándose 9 pacientes con una fuente mixta de hipersecreción androgénica, 8 pacientes de origen adrenal y 3 pacientes con niveles elevados de testosterona, debido a conversión periférica.

Cabe recordar que se ha demostrado en los procedimientos de supresión con dexametasona, que ésta en pacientes con niveles elevados de LH, suprime las gonadotropinas, así como la androstenediona y testosterona. En pacientes con niveles normales de LH, la dexametasona incrementará la LH, androstenediona y testosterona, pero disminuirá la FSH.⁸

2) Estrógenos

En mujeres normales el principal estrógeno circulante es el estradiol, con el nivel más bajo durante la fase folicular temprana y su mayor concentración justo antes de la ovulación. Los niveles de estrona siguen un patrón similar de fluctuación durante el ciclo, aunque su concentración es menor.

Los pacientes con poliquistosis ovárica tienen una producción crónica de estrona, comparable a los niveles al-

tos y una producción de estradiol equivalente a las cantidades basales vistas en las mujeres que ovulan normalmente^{3 11 12}

Judd^{11,12} dice que más de la mitad de la producción de estrona viene de la conversión periférica de androstenediona y no de secreción directa del ovario.

Goldzieher⁸ considera que aunque la tasa normal de conversión de androstenediona se mantenga estable en un 10%, al haber mayor cantidad de sustrato pues la producción de A está cinco veces lo normal, se producirá aproximadamente 200 ug. de estrona.

3) Gonadotropinas.

La mayoría de las pacientes con poliquistosis ovárica tienen un nivel circulante de LH elevado, mayor de 25 mIU/ml. Algunas pacientes tienen niveles normales o incluso normal-bajo. FSH generalmente permanece en un rango normal o subnormal, con pocas pulsaciones, que no se correlaciona con la dinámica de LH. Los autores están de acuerdo en que el hallazgo importante es una relación LH/FSH anormalmente alta^{3 6 11 12 24} (figura 2).

Este patrón de gonadotropinas puede ser debido a un defecto primario a nivel de hipotálamo-hipófisis, o puede ser el resultado de un mecanismo de retroalimentación inapropiado, ocasionado por anomalías en la esteroidogénesis del ovario y adrenales.

Duignan⁴ en un estudio de 34 pacientes con poliquistosis ovárica, encuentra únicamente 2 pacientes con niveles elevados de LH. También demostró que el mecanismo tanto de retroalimentación positiva como negativa, estaba presente en estas pacientes. Sin embargo, se debe anotar que sus determinaciones de gonadotropinas fueron aisladas. Goldzieher sugiere que las muestras para la determinación de gonadotropinas deben ser varias y a intervalos de una hora, debido a lo errático de la secreción, especialmente de LH⁸.

Figura 2

LH	↑	↑	→	→
FSH	↓	→	↓	→
LH/FSH	↑	↑	↑	↑

Tomado de: GIVENS, J.R. Gynecologic Endocrinology. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1977. p. 137.

Judd^{11 12} también observa que el mecanismo de retroalimentación positiva y negativa está conservado. Se hicieron infusiones fisiológicas de estradiol y se vio que los impulsos de la liberación de LH se atenuaban. Además, la administración de clomifeno a este tipo de pacientes resulta en la liberación de gonadotrofinas cuantitativamente y cualitativamente iguales a pacientes normales. Este mismo autor demostró una mayor sensibilidad de la hipófisis al factor liberador, lo que podría explicar la liberación exageradamente pulsátil de LH y relacionarla con la secreción crónicamente inapropiada de estrógenos.

PATOFISIOLOGIA DE LA ANOVULACION CRONICA

Aparentemente la LH está elevada debido a un trastorno funcional resultante del mecanismo de retroalimentación inapropiado de estrógenos. Estos niveles crónicamente altos de LH estimulan al ovario, especialmente al estroma, a secretar cantidades elevadas de andrógenos, principalmente androstenediona, que a nivel periférico se convierten en estrona. Esta estrona aumenta la sensibilidad de la hipófisis al factor liberador endógeno, resultando en una secreción exageradamente pulsátil de LH y la mantención de niveles altos circulantes. La secreción baja de FSH puede ser explicada por la acción inhibitoria de estrógenos, asociada con una relativa insensibilidad de la liberación de FSH a la estimulación por el factor liberador^{11 12} (Figura 3).

ANATOMIA PATOLOGICA

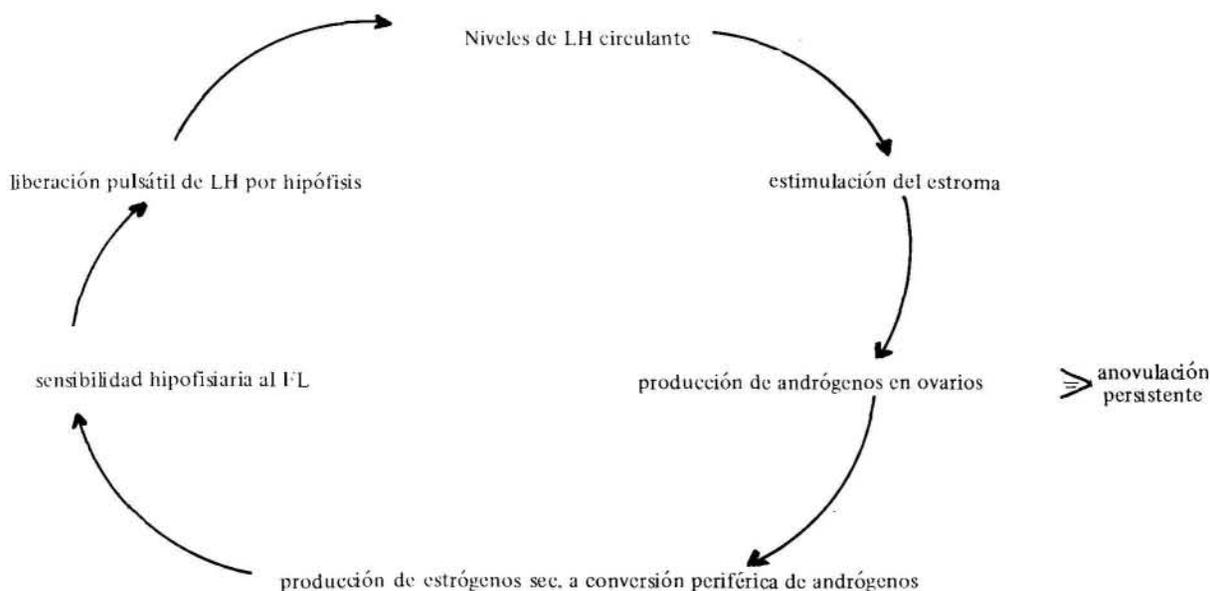
El espectro de los hallazgos histológicos se extiende desde el ovario de Stein-Leventhal, donde hay un número grande de quistes foliculares y pocos quistes atrésicos, hasta la hipertecosis, donde se encuentran pocos quistes foliculares, gran número de quistes atrésicos y una marcada hiperplasia con transformación del estroma en células de la teca. El ovario de Stein-Leventhal es marcadamente poliquístico, mientras que el hipertecótico es más sólido, con pocos quistes visibles. Entre estos dos extremos se encuentra un relativo número de quistes foliculares, quistes atrésicos e hiperplasia del estroma⁶.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la poliquistosis ovárica puede ser médico o quirúrgico. El tratamiento médico depende si la paciente desea fertilidad o no.

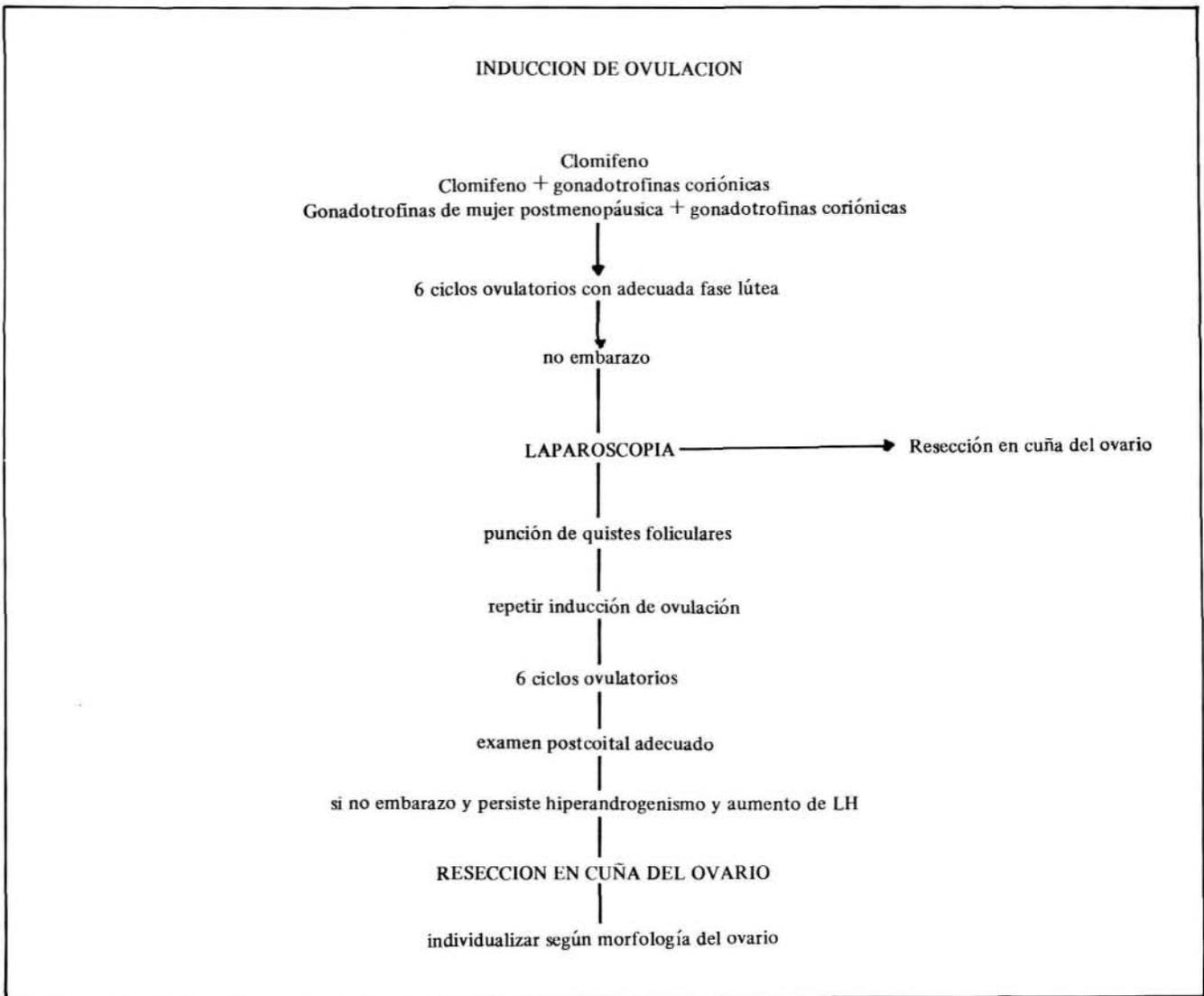
El tratamiento de elección^{6 8} en una paciente que no desea fertilidad inmediatamente, son los gestágenos orales con suficiente potencia para reducir LH a niveles normales o bajos. Al inicio se debe usar un gestágeno que contenga 80 ug. de estrógenos por varios ciclos, para ser seguido posteriormente por uno con 50 ug. de estrógenos. Aparentemente los contraceptivos orales tienen varios efectos benéficos:

Figura 3:



Tomada de: Judd, H.L.: Características endocrinas de enfermedades de ovarios poliquísticos, Clin, Obst. & Gynee. 21 (1): 119, 1978.

Figura 4



Modificada de COHEN, B.M. "Surgical management of infertility in polycystic ovary syndrome, en: Givens, J.R. (editor). The infertile female. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, 1979, p. 288.

- 1- Producción excesiva de LH se normaliza.
- 2- Disminución de la producción de andrógenos por el ovario.
- 3- Disminución de la sintomatología androgénica del paciente.
- 4- Los estrógenos inhiben la 5-alfa-reductasa en la piel.
- 5- Disminución de secreción androgénica por las adrenales.
- 6- Dan apropiado estímulo a endometrio, sirviendo como profilaxis contra hiperplasia.

Speroff^{1 8}, recomienda también la medroxiprogesterona oral, a una dosis de 10 mg. por día por 5 días cada 2 meses, para asegurarse que se produzca descamación endometrial regularmente.

También se han usado otros métodos de supresión de gonadotrofinas, como grandes dosis de acetato de medroxiprogesterona e implantes de estradiol⁸.

Algunos autores usan la prednisona a dosis de 5 a 10 mg. diarios, teniéndose su máximo efecto a los dos meses.^{8 2 5}

Cohen² usa un esquema de manejo para las pacientes que desean fertilidad, que aparece modificado en la figura 4. El manejo inicial es fundamentalmente médico. Luego de descartados todos los demás factores que influyen en la fertilidad, se inicia una inducción de la ovulación, siendo el clomifeno el agente comúnmente más usado. Sin embargo, se puede usar gonadotrofinas coriônicas y gonadotrofinas de mujer postmenopáusica, aunque se debe recordar que los

ovarios poliquísticos son muy sensibles a la hiperestimulación.^{4, 14, 22, 25}. Si la concepción no ocurre luego de 6 ciclos ovulatorios con fases lúteas adecuadas, entonces se lleva a cabo una laparoscopia.

Durante la laparoscopia se confirma el diagnóstico de poliquistosis ovárica, descartando adherencias periováricas y peritubarias. Si se encontrara alguna patología a este nivel, el paciente debe ser sometido a laparotomía y hacerse una resección en cuña como parte de la cirugía.

Si no se encuentra anormalidad intrapélvica durante la laparoscopia, se debe hacer punción de quistes subcapsulares y posteriormente observación del paciente por 6 ciclos ovulatorios, con inducción de la ovulación por cualquiera de los métodos anteriormente señalados. En esta etapa si

no se produce embarazo, se debe hacer una resección en cuña del ovario, individualizando de acuerdo con la morfología del ovario.

Se debe recordar que los métodos quirúrgicos de tratamiento de la poliquistosis ovárica son complementarios al tratamiento médico y en general se instituyen luego del fracaso de ésta. Sin embargo, la no respuesta a la resección en cuña o al tratamiento esteroideo, no es contraindicación para el uso de inductores de la ovulación. A pesar de los resultados publicados por Goldzieher y Axelrod en 1963⁹, sobre los magníficos resultados de la resección en cuña del ovario, la literatura mundial está llena de trabajos sobre las adherencias que se forman en el postoperatorio, que impiden que se alcance la fertilidad.^{1 5 21 23}

BIBLIOGRAFIA

1. Buttram, V.C.; Vaquero, C.: Post ovarian wedge resection adhesive disease. *Fertil Steril*. 1975; 26(9): 874.
2. Cohen, B.M.: Surgical management of infertility in the polycystic ovary syndrome. En: Pitkin R.M., Zlatnik, F.J. (editores). *The Year Book of Obstetrics & Gynecology, 1979*, Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1979, p. 479.
3. Devane, G.W.; Czekala, N.M.; Judd, H.I.; Yen, S.S.: Circulating gonadotropins, estrogens and androgens in polycystic ovarian disease. *AM. J. Obstet. Gynec.*, 1975, 121 (4): 496.
4. Duignan, N.M.: Polycystic ovarian disease. *Brit. J. of Obstet. and Gynec.*, 1976. 83 (8): 593.
5. Eddy, C.A.; Asch, R.H.; Balmaceda, J.P.: Pelvic adhesions following microsurgical and macrosurgical wedge resection of the ovaries. *Fertil. Steril*. 1980. 33 (5): 557.
6. Givens, J.R.: *Gynecologic Endocrinology*, Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1977, p. 337.
7. Givens, J.R.; Andersen, R.N.; Umstot, E.S.; Wisner, W.I.: Clinical findings and hormonal responses in patients with polycystic ovarian disease with normal versus elevated LH levels. *Obstet. Gynec.* 1976. 47 (4): 388.
8. Goldzieher, J.W.: Polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril*. 1981. 35 (4): 371.
9. Goldzieher, J.W.; Axelrod, L.R.: Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril*. 1963. 14 (6): 631.
10. Goldzieher, J.W.: Polycystic ovarian disease. *Clin. Obstet. Gynec.* 1973. 16 (4): 82.
11. Judd, H.I.; Lasley, B.I.: Ovarian disorders, in the infertile female; Givens, J.R. (editor). *Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, 1979*, p. 545.
12. Judd, H.I.: Características endocrinas de la enfermedad de ovario poliquístico. *Clin. Obstet. & Gynec.* 1978. 21 (1): 107.
13. Kirschner, M.A.; Jacobs, J.B.: Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the sites of androgen overproduction in hirsute women. *J. of Clin. Endoc. and Metab.* 1971. 33: 199.
14. Raj, S.G.; Berger, M.J.; Grimes, E.M.; Taymor, M.L.: The use of gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril*. 1977. 28 (12): 1280.
15. Raj, S.G.; Thompson, I.E.; Berger, M.J.; Talert, L.M.; Taymor, M.L.: Diagnostic value of androgen measurements in polycystic ovary syndrome. *Obst. Gynec.* 1978. 52 (2): 169.
16. Raj, S.G.; Thompson, I.E.; Berger, M.J.; Taymor, M.L.: Clinical aspects of the polycystic ovary syndrome. *Obst. Gyn.* 1977. 49: 552.
17. Smith, K.D.; Steinberger, E.; Perloff, W.H.: Polycystic ovarian disease. *AM. J. Of Obst. Gynec.* 1965. 93 (7): 994.
18. Speroff, L.; Glass, R.H.; Kase, N.G.: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. The Williams & Wilkins Company. Second Edition. Baltimore, 1978, p. 408.
19. Stahl, N.L.; Teeslin, C.R.; Greenblatt, R.B.: Ovarian, adrenal and peripheral testosterone levels in the polycystic ovary syndrome. *Am. J. Obst. Gynec.* 1973. 117 (2): 194.
20. Strickler, R.C.; Warren, J.C.: Hirsutism: diagnosis and management En: Pitkin R.M., Zlatnik, F.J. (Editores). *The Year-Book of Obstetrics & Gynecology 1979*. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1979. p. 479.
21. Toaff, R.; Toaff, M.E.; Peyser, M.R.: Infertility following wedge resection of the ovaries. *Amer. J. Obst. Gynec.* 1976. 124 (1): 92.
22. Wang, C.F.; Gemzell, C.: The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril*. 1980. 33 (5): 479.
23. Weinstein, D.; Polishuk, W.Z.: The role of wedge resection of the ovary as a cause for mechanical sterility. *Surgery Gynec. & Obstet.* 1975. 141 (3): 417.
24. Wuntz, A.C.; Jones, G.S.; Sapp, K.: Pulsatile gonadotropin output in menstrual dysfunction. *Obstet. Gynec.* 1976. 47 (3): 309.
25. Zárate, A.; Hernández-Ayup, S.; Ríos Montiel, A.: Treatment of anovulation in the Stein-Leventhal Syndrome. Analysis of 90 cases. *Fertil. Steril*. 1971. 22 (3): 188.