

## ASPECTOS CLINICOS Y BIOQUIMICOS DEL SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS DE STEIN-LEVENTHAL\*

*Carlos Alberto Salcedo M.D.\*\**

*Arnulfo Gómez Rueda M.D.\*\**

Aunque el síndrome de Ovarios poliquísticos es considerado como una entidad poco común, sin embargo ha atraído gran interés tanto desde el punto de vista clínico, como de laboratorio. Este hecho no es sorprendente, ya que los elementos de esta entidad, constituyen la diaria preocupación del ginecólogo moderno. Estos signos incluyen: anovulación e infertilidad, oligomenorrea e hirsutismo, episodios de menometrorragias, atrofia uterina y una posible relación con el desarrollo prematuro del carcinoma del endometrio.

Nuestro propósito al escribir estas líneas es hacer una revisión cronológica de los múltiples aspectos clínicos y bioquímicos de este síndrome, a la luz de las más recientes investigaciones, en un intento por esclarecer su posible etiopatogenia y su mejor enfoque terapéutico.

**Aspectos históricos:** Aproximadamente unos 200 años antes de Jesucristo, Galeno, quien influenció el pensamiento médico en Europa por 1.500 años, describió el ovario como

un "testículo femenino". El pudo haber basado sus observaciones limitadas, al igual que Chereau (1) en 1884, en el color blanco aperlado y en el engrosamiento de la cápsula de algunos ovarios, y describió éste como "enfermedad escleroquística de los ovarios". Muchos de estos ovarios fueron extirpados, en la creencia de que eran patológicos. En 1804, Ephraim McDowell, practicó la primera ovariectomía en Estados Unidos, con lo cual se abrió una nueva era en la cirugía ginecológica. En 1872, Robert Battey de Georgia, recomendó la extirpación del ovario en "dismenorrea severa, en la congestión pélvica y exaltación nerviosa, excesiva menorragia, histeroneurosis y en aquellas mujeres que tenían tendencia a la epilepsia durante la menstruación". Algunos cirujanos más críticos no quisieron practicar un procedimiento tan radical y fue cuando Pozzi (1894) y Waldo (1895) (2) recomendaron la resección en cuña de los ovarios. Fergue y Massabuau (3) en 1910, revisaron la literatura, y describieron la entidad como "degeneración microquística de los ovarios", debido a los múltiples quistes foliculares que ocupaban la corteza del ovario. Stein y Leventhal (4) describieron un cuadro de amenorrea, obesi-

\* Trabajo presentado ante la Sociedad Vallescaucana de Obstetricia y Ginecología.

\*\* Del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

dad, infertilidad e hirsutismo, asociado con enfermedad poliquística de los ovarios, y desde entonces este síndrome lleva su nombre. Stein tomó biopsias de estos ovarios para su estudio histológico, y encontró incidentalmente, que muchas de las pacientes menstruaban regularmente después de este procedimiento. Esta observación condujo a Stein a advocating la resección en cuña de los ovarios, como el tratamiento de elección de este síndrome. En 1953, Jones, Howard y Langford (5), reportaron mejoría en el ritmo menstrual y en la actividad ovulatoria durante terapia con cortisona en aquellas pacientes con defectos de la "fase folicular" asociado a moderada hiperfunción adrenal, y en pacientes con ovarios de Stein-Leventhal. Estas observaciones fueron luego confirmadas por Greemblatt (6), Greemblatt, Banfield, y Lampier (7) y Netter, Lambert y Ascheim (8). En la mayoría de los casos una dosis de 25 a 50 mgr. de cortisona fue administrada. Perloff y asociados (9) notaron mejoría en la ciclicidad menstrual en mujeres hirsutas y en pacientes con irregularidad menstrual a las que se trató con prednisona.

El estudio de esta entidad, ha sido un verdadero rompecabezas para muchos investigadores por más de 30 años. En la última década, y particularmente en los últimos 5 a 8 años, grandes avances se han logrado en el conocimiento de las funciones endocrinas del ovario, las suprarrenales y la pituitaria. La elucidación de las vías de biosíntesis de estrógenos en el ovario y de cortisol en las adrenales, ha estimulado la investigación sobre anomalías en estas dos glándulas, en un esfuerzo por establecer, si solamente el ovario es responsable del Síndrome de Stein-Leventhal, o si la glándula suprarrenal también está comprometida.

**Aspectos clínicos:** Inicialmente Stein y Leventhal (4) describieron su síndrome como una entidad caracterizada por irregularidades menstruales, (desde las menometrorragias a la amenorrea secundaria), esterilidad, (motivo de consulta de muchas de estas pacientes) y por ovarios poliquísticos bilaterales. Con relativa frecuencia, la mujer con este síndrome, tiene tendencia a desarrollar obesidad, (para algunos solo 1/3 parte de los casos), su apariencia es enteramente femenina, y tienen adecuado desarrollo de los senos. El hirsutismo es por lo regular mínimo, y algunas veces está ausente. Aún, aunque hubiera crecimiento considerable del vello en la cara, abdomen y senos, no podemos decir que tales mujeres están verdaderamente virilizadas, sino solamente defeminizadas. Una característica psíquica común a muchas de estas pacientes, es un gran anhelo por quedar embarazadas. Aparentemente, ellas quieren probar su feminidad. En la mujer delgada, los ovarios aumentados de tamaño se palpan fácilmente al examen pélvico.

Esta entidad se presenta con poca frecuencia. Vara y Niemieva (10), haciendo un estudio de la apariencia macroscópica de los ovarios en una serie de 12.160 laparotomías ginecológicas, encontraron 170 casos (1.4%) de ovarios poliquísticos. Leventhal y Cohen (11) entre 1945 y 1948, encontraron 9 casos. Cohen, en 316 culdoscopias, encontró 9 pacientes, con una incidencia del 2.8%. Stein (12) reportó 96 casos de este síndrome en 29 años, con una incidencia aproximada de 3.3 pacientes por año. Goldzieher y Axelrod (13) hicieron una revisión de la literatura mundial, para buscar la incidencia de ciertos signos y síntomas en pacientes a quienes por laparotomía se les comprobó que tenían ovarios poli-

quísticos; en efecto, revisaron 187 referencias, y encontraron reportados un total de 1.097 casos. De su estudio, se obtuvieron los siguientes datos, expresados en porcentajes medios:

Infertilidad:	74%
Hirsutismo:	69%
Amenorrea:	51%
Obesidad:	41%
Hemorragia:	29%
Dismenorrea:	23%
Cuerpo lúteo:	22%
Virilización:	21%
Temperatura bifásica	15%

Al analizar estos datos, encontramos que en algunas pacientes hubo temperaturas bifásicas, dismenorrea y cuerpo lúteo evidenciado durante la laparotomía, señales éstas inequívocas de que hubo ovulación, lo cual contradice los postulados clásicos de anovulación, a los que se cree sea debida la infertilidad. Inicialmente ésta anovulación, fue explicada por Stein y Leventhal (4) como debida al notable engrasamiento de la cápsula del ovario, que impedía la ruptura del folículo y la salida por tanto del óvulo. Contraria a esta hipótesis, Greemblatt (14) demostró que la túnica engrosada no era una barrera para la ovulación: en efecto, a una paciente con ovarios poliquísticos bilaterales del tipo de Stein-Leventhal, le practicó ooforectomía de un lado, sin tocar el otro ovario, lo cual sorprendentemente fue seguido por menstruaciones ovulatorias y embarazo 6 meses más tarde. También anota la ocurrencia de ovulación ocasional en este tipo de pacientes, después de cirugía por apendicitis o de cirugía pélvica; en estos casos se cree que la ovulación pueda ser debida al stress quirúrgico.

Uno de los aspectos más interesantes del síndrome de ovarios poliquís-

ticos es su posible relación con el síndrome adrenogenital (variedad postpuberal adquirida). Nosotros sabemos que algunos casos del síndrome adrenogenital se asocian con ovarios aumentados de tamaño y poliquísticos. Sin embargo, el tratamiento en estos casos es con corticoides, y no con resección en cuña. Por otro lado, hay algunas pacientes con el síndrome de Stein-Leventhal, a quienes al dárselos corticoides, han presentado menstruaciones cíclicas, a menudo anovulatorias y ocasionalmente ovulatorias, y algunas veces han logrado embarazarse. Entonces surgiría una pregunta: estamos ante una patología puramente ovárica, o también hay algún componente adrenal asociado?

El síndrome de Stein-Leventhal, es pues una de las formas de poliquistosis ovárica que en la actualidad ocupa un lugar en la nosología no tan bien definido como cuando fue descrito por estos autores en 1935. Como se han descrito tantos cuadros clínicos de esta entidad, sería más conveniente denominar a esta entidad como "poliquistosis ovárica" con hirsutismo o con virilización, según que la transformación androgenizante interese tan solo a la disposición del vello o también a los caracteres de los genitales externos.

**Aspectos patológicos:** Los ovarios macroscópicamente están aumentados 2 a 4 veces su tamaño normal, elongados en vez de ser redondeados u ovalados, y tienen un color blanco nacarado; su superficie es lisa. Al corte, se ven numerosos quistes subcorticales llenos de un líquido claro (folicular), que oscilan entre 4 y 10 mm. de diámetro. Su cuadro microscópico clásicamente ha sido descrito con engrosamiento de la cápsula por fibrosis, estroma denso conteniendo los múltiples quistes los cuales tie-

nen notoria hiperplasia de la teca interna, con luteinización muchas figuras mitóticas y marcada vascularidad. Estos hallazgos han sido considerados por muchos patólogos, como patognomónicos del síndrome de Stein-Leventhal.

Green y Goldzieher (15) hicieron un estudio histológico comparativo entre 45 ovarios normales y 47 ovarios poliquísticos, con la ayuda de un microscopio electrónico. Encontraron una túnica albugínea engrosada en los ovarios poliquísticos entre 150 y 600 micras de espesor (normal 100 micras). Este engrosamiento se debía a la existencia de múltiples fibrillas de colágeno con arquitectura normal, (fibrosis). La ultraestructura de los fibroblastos fue similar tanto en los ovarios normales como en los poliquísticos. Este engrosamiento de la cápsula puede ser causado por una alta concentración local de andrógenos. Scott (16) ha producido experimentalmente, engrosamiento capsular de los ovarios de la hembra del Macaco Rhesus mediante la administración de testosterona. Por lo tanto, este engrosamiento es considerado como un efecto secundario, más bien que un factor etiológico.

En el estroma de los ovarios poliquísticos, los hallazgos fueron fibrosis e hiperplasia de sus elementos, y ocasionalmente luteinización del estroma. Cabe anotar aquí que el estroma ovárico humano puede ser luteinizado fisiológica y experimentalmente, con el embarazo o con la administración de gonadotropinas coriónicas respectivamente. El aparato folicular se encontró exactamente igual en ovarios normales y en los poliquísticos, siendo la única diferencia, que en estos últimos se encontró un mayor número de folículos de Graaf y de folículos atrésicos que en los primeros. Por lo tanto, el patrón

clásico descrito de hiperplasia de la teca del folículo de Graaf y su luteinización, no se encuentran en los ovarios poliquísticos. Al hacer el estudio de la atresia folicular en los ovarios normales, se encontró que la teca aumenta su espesor, a medida que el folículo disminuye su volumen. Debido a que los ovarios poliquísticos contienen muchos más folículos en varios estados de crecimiento y atresia, indudablemente, más folículos con una teca condensada se encontrarán y al ojo inexperto darán la apariencia de hipertecosis.

Otro aspecto interesante de considerar, es el de la morfología del ovario en el síndrome adreno-genital, variedad adquirida postpuberal, debido a la relativa frecuencia en que esta entidad se asocia con ovarios poliquísticos, macroscópicamente similares a aquellos observados en el Stein-Leventhal, que según algunos autores puede ser hasta del 50% (Gold y Borushek), (17). Cuando a pacientes con hiperplasia adrenal se les han tomado biopsias de las adrenales y de los ovarios, el cambio visto en éstos es generalmente de "hipertecosis" (diseminación a través del estroma ovárico de grupos de células tecales, a menudo luteinizadas). Estas células no se comunican con los folículos quísticos, y probablemente tienen su origen de células estromales indiferenciadas. Este cuadro de hipertecosis no se encuentra en los ovarios poliquísticos del tipo de Stein-Leventhal. Es de anotar que entre más marcada sea la hipertecosis, más evidentes serán los signos de virilización en el paciente (clítoris alargado, recesión temporofacial del cabello, acné, etc.). Por otro lado, en aquellos casos de hipertecosis ovárica pura, encontramos hiperplasia de la zona reticular (zona sexual) de la suprarrenal, que también puede afectar las

otras zonas de la glándula, produciendo cambios en el metabolismo de los carbohidratos y balance electrolítico. En cambio, en pacientes con el síndrome de Stein-Leventhal, no se ha podido demostrar histológicamente hiperplasia en las adrenales.

El hecho de que unas pacientes respondan a la terapia quirúrgica (de resección en cuña del ovario) y otras a la terapia con corticoides, ha estimulado a algunos autores desde hace pocos años a realizar estudios citogenéticos en este tipo de pacientes. Sebastián y colaboradores, estudiaron una paciente con ovarios poliquísticos del tipo de Stein-Leventhal. El examen de la cromatina sexual en frotis de la mucosa bucal (técnica de Lupatkin y Prader) fue negativo; en cambio, la cromatina sexual en sangre y médula ósea (método de Kosenow) fue positiva, es decir de tipo femenino. Los autores reportan que hay una diferencia notable de tamaño en los cromosomas de la primera pareja y en los del par sexual. Así mismo descubrieron en médula ósea un mosaico de células de dos tipos: 46SS - 46Xx. Aparentemente este mismo tipo de mosaico ha sido descrito por otros autores en una mujer con amenorrea primaria, cuya cromatina sexual fue positiva pero en una proporción muy baja. De lo anterior concluimos, que puede haber alguna alteración citogenética en pacientes con ovarios poliquísticos, la cual, en caso de confirmarse con estudios posteriores, nos daría una buena clave para el estudio etiopatogénico del síndrome.

#### **ASPECTOS ENDOCRINOS: "BIOSINTESIS DE ESTEROIDES EN OVARIOS NORMALES"**

A pesar de que los principales elementos de la biosíntesis esteroidea en el tejido adrenal fueron completa-

mente clarificados hace unos 13 años, solamente hace unos pocos años se pudo obtener un conocimiento equivalente de la esteroidogénesis ovárica. La naturaleza cíclica de la función ovárica, claramente hace más problemático su estudio que el de la glándula adrenal, a lo cual se suma que el ovario almacena muy poco material esteroideo, aumentando las dificultades para detectar esteroides en su tejido. Sin embargo, nuevas técnicas, que abarcan la determinación de las cantidades secretadas mediante diluciones con isótopos, han dado informaciones más precisas y significativas.

En vista de todas las dificultades anteriores, la mayoría de los esfuerzos para establecer la vía de la biosíntesis esteroidea, se basaron primero en la incubación de sustancias precursoras con tejido ovárico, y luego en el aislamiento e identificación de los productos resultantes. La Fig. Nº 1, muestra un diagrama de los mecanismos de la biosíntesis ovárica. A partir del colesterol, y mediante enzimas ováricas, obtenemos la Delta-5-pregnenolona. Este compuesto posteriormente se hidroxila a 17-hidroxipregnenolona. Otro sistema de enzimas remueve el resto de la cadena lateral, dejando la Dehidroepiandrosterona, que como tal se elimina en la orina. Este metabolito forma parte principal de los 17 ketosteroides urinarios. Esta parece ser una ruta menor en la esteroidogénesis ovárica (19). La más usual, es la conversión de la Delta-5-pregnenolona a progesterona (mediante un sistema enzimático llamado 3B-ol-dehidrogenasa), luego pasa a 17-alfa-hidroxi-progesterona, y posteriormente a Delta-4-androstenediona. El metabolito urinario de este precursor, es la androsterona, que también forma parte de los 17 ketosteroides urinarios.

Tanto la dehidroepiandrosterona (DHA), como la androsterona, son andrógenos muy débiles. Sin embargo, se ha visto que la Delta-4-androstenediona puede convertirse a Testosterona (el más potente de los andrógenos), mediante la acción de una reductasa presente en el tejido ovárico, así como también en la sangre y tejidos periféricos. Entonces, la formación de testosterona por parte del ovario, que fuera sospechada basados en evidencia circunstancial, fue finalmente probada. La biosíntesis de estos 17-ketosteroides ha sido ampliamente confirmada en ovarios normales y en poliquísticos. Igualmente, estudios hechos en sangre venosa ovárica, han demostrado la presencia de los 17 ketosteroides, y de elevados niveles en sangre de testosterona. Estos hallazgos, explican los diferentes niveles de excreción urinaria de 17 ketosteroides, según sea el problema adrenal u ovárico. Debido a que el mayor ketosteroide adrenal es la DHA (aparentemente poca o ninguna testosterona es producida por las adrenales) se requieren por lo tanto grandes cantidades de este andrógeno débil para producir manifestaciones clínicas (hirsutismo o virilización) y esta elevada excreción se refleja en el hallazgo de 17 ketosteroides urinarios elevados. Por otro lado, el ovario produce testosterona, que es un andrógeno muy potente, en cantidad aproximada de 1.6-2 mg. en 24 horas en una mujer normal. Esto produciría alrededor de 1 mg. de 17 ketosteroides urinarios (excretados como androsterona y eticolanona); si se dobla esta producción de testosterona, solamente añadiría 1 mg. más en 24 horas, al total de 17 ketosteroides urinarios, lo cual es nada significativo. Por lo tanto, la excreción de 17 ketosteroides puede ser normal, o ligeramente elevada, cuando el hirsutismo o la virilización

esté causada por un aumento en la producción de testosterona. Goldzieher & Axelrod (13), han estimado que los ovarios normales producen 1-2 mg. de DHA y de 1.6-2 mgr. de testosterona más androstenediona por día. En comparación, los testículos adultos producen 4-5 mg. al día de DHA y de 2.8 a 4.5 mg. por día de testosterona más androstenediona.

Antes de entrar a considerar las anomalías en la producción de andrógenos por parte del ovario, es necesario completar la discusión de la esteroidogénesis ovárica en lo que a la transformación de estos andrógenos en estrógenos naturales se refiere. Esta transformación toma lugar en dos estados, a partir de androstenediona, mediante una oxidación del grupo metilo del carbón 19, seguida por la aromatización del anillo A, con remoción del grupo metilo oxidado, y de un átomo de hidrógeno. Es interesante anotar que en los estudios de biosíntesis con tejido ovárico normal o poliquístico, estradiol es el estrógeno que predominantemente se ha formado.

Forchieli y cols. (20), han demostrado "in vitro" una ruta nueva, por la cual los ovarios normales y poliquísticos, pueden convertir progesterona a testosterona en pequeñas cantidades. Por esta ruta de biosíntesis, la progesterona es transformada a acetato de testosterona, seguida por deacetilación (Fig. N° 2).

### ESTEROIDOGENESIS EN OVARIOS POLIQUISTICOS DE STEIN-LEVENTHAL

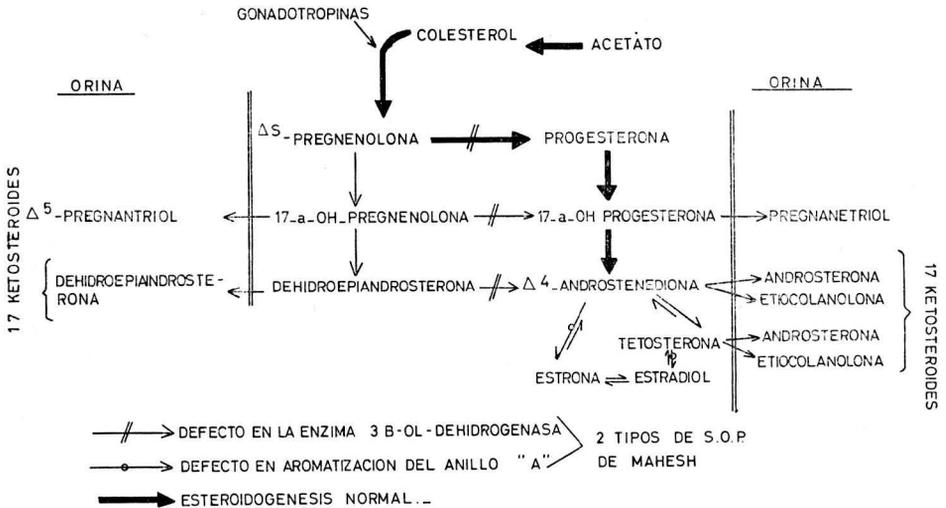
Mahesh y Greemblatt (21) estudiaron la secreción de andrógenos por parte del ovario normal, determinando la excreción urinaria de esteroides, antes y después de la supresión adrenal con dexametasona, y estimu-



res, la 17-alfa-hidroxiprogesterona y la delta-4-androstenediona. Como consecuencia de esto, se produjo gran cantidad de testosterona a partir de la delta-4-androstenediona, encontrándose sus metabolitos ketosteroides en orina aumentados (androsterona y etiocolanolona). En el segundo tipo de ovario de Stein-Leventhal, como fuera descrito por Mahesh y cols., se lanzó la hipótesis de que hubiera

una falla en el sistema enzimático de la 3-beta-ol-dehidrogenasa, impidiendo la conversión de la delta-5-pregnenolona a progesterona. Como consecuencia de esto se encontrarían grandes cantidades de DHA y de su precursor la 17-alfa-hidroxiprogesterona en ovario, aumentado así mismo en orina sus metabolitos ketosteroides (delta-5-pregnanetriol, pregnantriol y DHA). Fig. N° 1.

FIGURA N° 1: ESTEROIDOGENESIS OVARICA



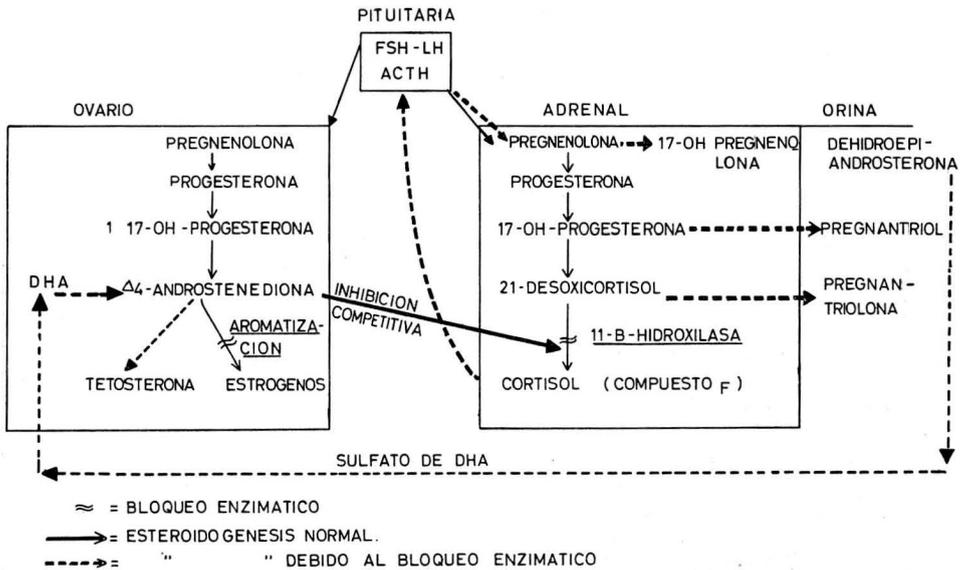
En 1953, Zondek y Finkelstein (23) en colaboración con Reichstein, aislaron un esteroide de la orina de pacientes con hiperplasia adrenal congénita, al cual identificaron como "pregnantriolona". Más tarde demostraron que este esteroide no se excretaba en cantidades detectables en la mujer normal, más sí en la paciente con hiperplasia adrenocortical. Como no encontraron pregnantriolona en pacientes con tumores virilizantes de la suprarrenal, pensaron que la hiperplasia adrenal era la única condición en que se excretaba tal esteroide en la orina. Sin embargo, en 1961,

Shearman, Cox y Gannon (24), reportaron 16 casos consecutivos del síndrome de Stein-Leventhal, en los cuales los niveles de excreción de la pregnantriolona fueron significativamente elevados. Esto hizo considerar la posibilidad de que el síndrome de Stein-Leventhal pudiera acompañarse también de una disfunción adrenal. El Pregnantriolone es un esteroide 11-oxigenado. Para adquirir un oxígeno en la posición 11, necesita de una enzima llamada 11-beta-hidroxilasa. Hasta la presente, esta enzima ha sido solo hallada en la glándula adrenal y posiblemente en la placenta. En

el síndrome adrenogenital, la síntesis de cortisol está comprometida por una disminución de la hidroxilación en el C-21, lo cual causaría un aumento en la producción de la 17-alfa-hidroxiprogesterona, con la consiguiente formación de 21-deoxicortisol, el cual a su vez se metaboliza a pregnantriolone para ser excretado así en la orina. Entonces, si el pregnantriolone se encuentra en el Stein-Leventhal, y el ovario no puede producirla, indicaría que una disfunción adrenal podría estar envuelta en la patogénesis. Si esto es así, será el compromiso adrenal la causa primaria del síndrome, o será secundaria a la biosíntesis anormal de los ovarios? De acuerdo a Leventhal y Scomegna (25) el compromiso adrenal sería secundario a la patología ovárica. Recientemente ha sido postulada la modulación intraglandular de la biosíntesis

esteroidea, por los precursores esteroides y su mecanismo parece ser el de inhibición competitiva de los sistemas enzimáticos. Sharma, Forchielli, y Dorfman (26), demostraron que varios esteroides (androstenediona, dehidroepiandrosterona, sulfato de DHA, etc.), podían competitivamente inhibir la 11-beta-hidroxilasa adrenal. Posiblemente sea la androstenediona el inhibidor competitivo del sistema enzimático que regula la síntesis del cortisol en la suprarrenal, disminuyendo su producción, y aumentando moderadamente el 20-desoxicortisol, pregnantriolone y DHA. Este último esteroide, es excretado por la glándula adrenal como sulfato, y puede entrar al ovario poliquístico, donde se hidroliza a la forma libre, se convierte en androstenediona y éste en testosterona. (Fig. Nº 3).

FIGURA Nº 3 POSIBLES INTERRELACIONES OVARIOS ADRENALES EN EL SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS DE STEIN-LEVENTHAL...



Esto termina en un círculo vicioso que envuelve el eje adrenal ovárico. En resumen, si aceptamos el concepto de que los esteroides pueden inhibir enzimas, es posible que pueda desarrollarse un moderado grado de hiperplasia adrenal en pacientes con el síndrome de Stein-Leventhal. El círculo vicioso, sin embargo, sería iniciado por la biosíntesis anormal en el ovario.

Lloyd y cols. (27) trataron de esclarecer de una manera más fácil la fuente de andrógenos en entidades como el hirsutismo idiopático y los ovarios poliquísticos. Para ello hicieron un estudio, comparando los niveles plasmáticos de testosterona y la excreción de 17 ketosteroides urinarios en estos tipos de pacientes, con un grupo de mujeres normales. En el día 7 del ciclo menstrual, se les aplicaron 25 U.I. de ACTH por infusión venosa, durante 6 horas. Esto fue seguido por la administración de dexametasona en la dosis de 0.75 mgr. 4 veces al día, por el resto del período experimental. Al finalizar la 1ª semana con supresión, se les administraron 4.000 U.I. de gonadotropina coriónica, cada día de por medio, hasta completar 3 dosis. Los niveles basales de testosterona plasmática se encontraron más a menudo elevados que los 17 ketosteroides urinarios. Los niveles de testosterona plasmática en las mujeres normales, no sufrieron cambios de significación durante el tratamiento con estas hormonas. La respuesta a la administración de ACTH, produjo respuestas muy variables en los niveles de testosterona plasmáticos de las pacientes. Aquellas con hirsutismo idiopático, experimentaron disminución en sus niveles de testosterona, durante la supresión con dexametasona, mientras que aquellas con ovarios poliquísticos, tuvieron cambios menos

consistentes. La estimulación con gonadotropina coriónica humana, produjo un aumento muy apreciable en los niveles de testosterona en ambos grupos de pacientes. La respuesta de los 17 ketosteroides a la administración de estas hormonas, fué a menudo de valor diagnóstico, y ayudó a esclarecer si la fuente de producción excesiva de andrógenos se originaba en el ovario o en la suprarrenal. No obstante hubo algunas pacientes en los que los datos fueron poco conclusivos, seguramente debido al aporte de componentes por ambas glándulas. Hubo una positiva correlación entre los incrementos de la testosterona plasmática y los 17 ketosteroides urinarios cuando se administró gonadotropina coriónica humana al grupo de pacientes con ovarios poliquísticos. Este procedimiento puede ser de alguna ayuda en el diagnóstico diferencial del síndrome, ya que no se ha demostrado que la gonadotropina coriónica humana estimule la glándula suprarrenal al ser administrada a pacientes castradas, como fuera sugerido hace varios años.

En las pacientes con ovarios poliquísticos, pueden encontrarse cantidades mesurables de estrógenos en la orina y variables grados de cornificación del epitelio vaginal, lo que prueba que en ciertos casos y en determinados momentos puede haber biosíntesis de estrógenos. En otras palabras, para producir determinada cantidad de estrógenos, el ovario es forzado a sintetizarlos, secretando por lo tanto excesivas cantidades de andrógenos. Short y London (28) al examinar el líquido de los quistes de ovarios de Stein-Leventhal, encontraron una cantidad aumentada de androstenediona, y una ausencia de estrógenos, por lo cual concluyeron que había un defecto en la síntesis de estrógenos, posiblemente de origen

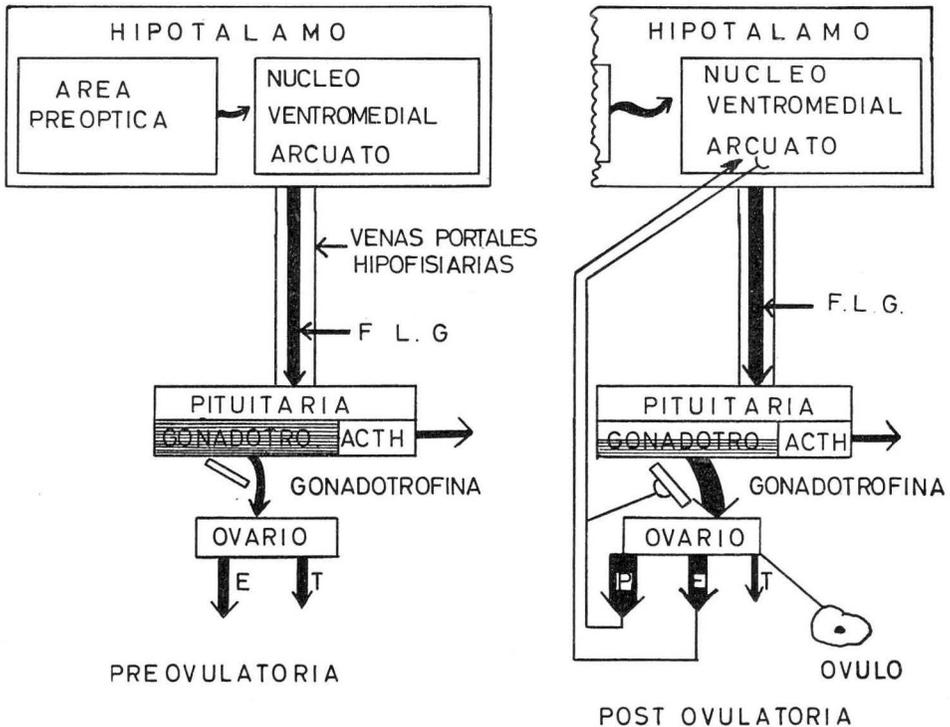
enzimático. El hecho de que el trauma quirúrgico de la resección en cuña de los ovarios, normalice en un alto porcentaje la función ovárica, hablaría en favor de que el probable daño enzimático es reversible y dependería de algún otro factor extra-ovárico. Necesitamos por lo tanto hacer una revisión de los mecanismos hipotalámico-pituitarios que como sabemos regulan la actividad ovárica, en un intento por esclarecer si de ellos se origina el problema.

### EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-OVARIOS

Nuestro conocimiento de la regulación hipotalámica del ciclo menstrual

en humanos es sumamente pobre. La mayor parte de la información que hoy en día se tiene, ha sido derivada de estudios en animales roedores, particularmente aquellos que tienen un ciclo de estró. Aunque hay muchas diferencias entre estos animales y los humanos, sin embargo nosotros debemos trabajar con la información de que dispongamos a la mano. El concepto del circuito hipotálamo-hipófisis-ovarios, lo podemos ver esquemáticamente en el diagrama de la Fig. Nº 4. Una región en el área preóptica del hipotálamo, posiblemente el núcleo supraquiasmático, actúa como un "reloj" biológico, impartiendo un carácter de ciclicidad al resto del me-

FIGURA Nº 4 EJE HIPOTALAMO - HIPOFISIS - OVARIO



canismo, produciendo un ciclo de estro, y el ritmo menstrual. Estos impulsos neurales, son registrados en la región de la eminencia media del hipotálamo, probablemente el núcleo ventromedial y arcuado. Estos centros producen una neurohormona, la cual ha sido llamada "factor liberador de gonadotropinas" (FLG). Este es transportado a través de las venas del sistema portal hipofisario a la adenohipófisis, donde produce una síntesis y liberación de gonadotropinas. Entonces, el área de la eminencia media del hipotálamo, ejerce una estimulación tónica sobre la pituitaria, y el área preóptica, impone una variación cíclica al mecanismo. Las gonadotropinas liberadas estimulan el ovario para que secrete andrógenos y estrógenos, aproximadamente en la relación de 7:1. Los estrógenos, al ser liberados a la circulación, tienen un efecto estimulador sobre el núcleo cerca de la eminencia media ("feedback" positivo) provocando un aumento en la secreción de FLG, el cual a su vez, aumenta la secreción de gonadotropinas. En cierto momento, al alcanzar los estrógenos ciertos niveles, disparan el mecanismo de la ovulación. Al ocurrir esto, y liberarse un óvulo, se producen dramáticos cambios en la secreción de esteroides ováricos. Además de los estrógenos, se produce una gran cantidad de progesterona, la cual inhibe la liberación (pero no la formación) de gonadotropinas, al igual que tiene efecto inhibitorio sobre los centros hipotalámicos, disminuyendo la estimulación gonadotrópica del ovario y en asocio de la fase menguante del centro cíclico preóptico, conduce a la terminación del ciclo menstrual.

Debido a que ambos ovarios están igualmente comprometidos en este síndrome, es razonable asumir la posibilidad de que el agente causal pue-

da estar arriba, (es decir en el hipotálamo o en la pituitaria), el cual inicia y/o perpetúa el desorden ovárico. Aunque la determinación del total de excreción urinaria de gonadotropinas en el síndrome no es de significación diagnóstica, sin embargo un estudio de la excreción de L. H. ha brindado una información interesante. Keetel, Bradbury y Stoddard (29), demostraron que había un exceso de LH en 10 de 11 pacientes con ovarios poliquísticos. Ingersoll y McArthur (30), encontraron un patrón elevado de excreción de L.H. en orina de pacientes con Stein-Leventhal. Traymor y Barnard (31) al estudiar un grupo mayor de pacientes, demostraron un aumento en la excreción de L.H. en más del 50% de pacientes con ovarios poliquísticos de Stein-Leventhal. Ellos notaron que la excreción de LH era más prominente en las pacientes que tenían los ovarios más grandes y los períodos de amenorrea más largos. En la mujer normal, hay dos picos de excreción de LH: uno en la mitad del ciclo, y otro tarde en la fase luteínica. En el Stein-Leventhal, la excreción de LH es constante, sin picos significantes, pero a un nivel alto. Esto es muy similar al patrón de excreción de LH en el hombre.

Otra evidencia del papel de la glándula pituitaria en la patogénesis del síndrome de Stein-Leventhal, fue revelada por el trabajo de Gemzell, Diczfalusy y Tillinger (32) al usar el FSH humano. Estos autores administraron FSH humano a mujeres amenorreicas, y encontraron aumento del tamaño de los ovarios, con una marcada excreción de estrógenos, indicando con ello que muchos folículos fueron estimulados. Sin embargo, no hubo ovulación hasta tanto gonadotropina coriónica humana (GCH) fue administrada durante o después de la administración de FSH humano. Esto indi-

caba que era necesaria una adecuada cantidad de LH para que se produjera la ovulación. Sin embargo, ellos fueron capaces de producir ovulación en pacientes con el síndrome de ovarios poliquísticos de Stein-Leventhal usando solamente FSH humano. Esta observación es interesante, porque demuestra dos cosas: primero, que cuando el ovario poliquístico es propiamente estimulado, se produce ovulación sin necesidad de resección en cuña y segundo, que la causa de la patología ovárica, podría estar en la glándula pituitaria. Esta, como un posible sitio de los cambios hormonales en el síndrome de Stein-Leventhal, no puede ser discutida sin considerar al hipotálamo, a quien está tan íntimamente asociada.

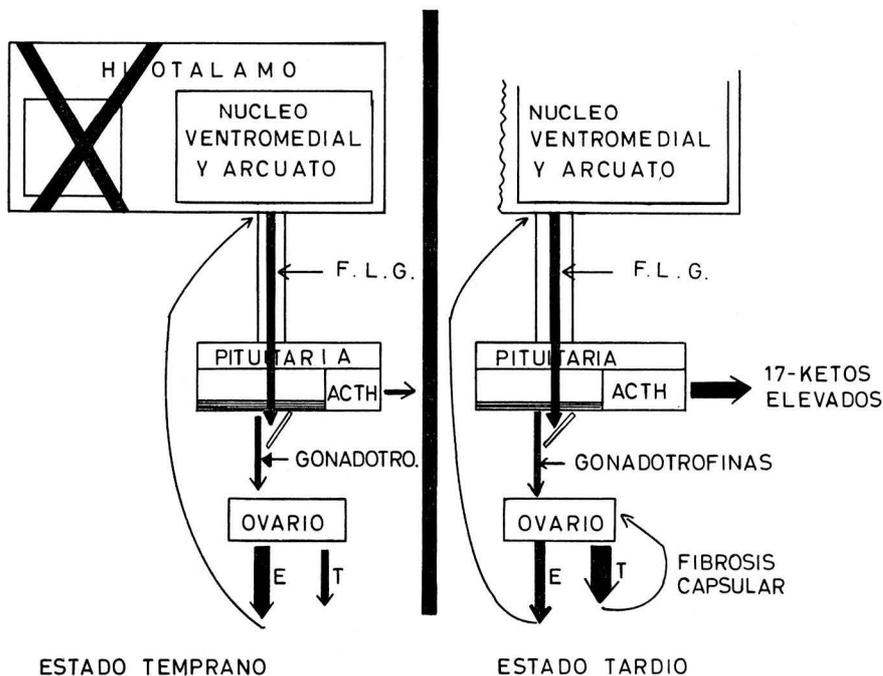
Barraclough (33) y Barraclough y Gorski (34), realizaron un interesante trabajo experimental que lo tienta a uno a proponer una hipótesis hipotalámica en la patogénesis del síndrome de Stein-Leventhal. En efecto, ellos inyectaron ratas inmaduras (de 5 a 10 días) con 1.25 mgr. de testosterona, y permitieron que ellas alcanzaran su madurez alrededor de los 100 días. Observaron que las ratas así tratadas, permanecían estériles y se mantenían en estro continuamente. La estimulación eléctrica del hipotálamo de estas ratas, no produjo ovulación. A la autopsia, los ovarios se encontraron poliquísticos, con hipertrofia del tejido intersticial. Cuando a ratas igualmente tratadas se les administraba una dosis de progesterona (2 mg. en aceite), y el proestro era inducido, la estimulación eléctrica indujo la ovulación. La progesterona permitió que se almacenara suficiente LH. Al discutir sus experimentos, Barraclough propone que ha ocurrido el así llamado "masculinización del hipotálamo", cuando este órgano era aún indiferenciado. Es posible

que en el síndrome de Stein-Leventhal, un mecanismo similar pueda estar operando, es decir, "masculinización del hipotálamo". Sería interesante saber, dónde en el hipotálamo puede tomar lugar este fenómeno. El estímulo androgénico, podría ser endógeno, (exceso androgénico de las adrenales durante la vida fetal o exógena, materna, etc.). Esta hipótesis es interesante, y si los hechos verificados en animales pueden demostrarse en el humano, el hipotálamo tendrá que ser considerado en la patogénesis del Síndrome de Stein-Leventhal.

Al haber un daño en el centro cíclico del hipotálamo, habrá una descarga tónica de FLG. del núcleo ventromedial arcuado, causando una liberación continua de gonadotropinas. (Ver Fig. Nº 5). La producción continua de estrógenos y el "feedback" positivo, conducen a una situación en que la pituitaria no tiene el chance de descansar y almacenar gonadotropinas suficientes que desencadenen el proceso de la ovulación. Como consecuencia de esto se produce anovulación con una estimulación ovárica baja pero sostenida. Bajo estas condiciones de estimulación ovárica continua pero no cíclica, es posible que puedan ocurrir algunos cambios en los mecanismos de biosíntesis esteroidea.

Por analogía con los experimentos practicados en ratas, podemos considerar la situación endocrina que puede desarrollarse en ciertos casos de enfermedad ovárica poliquística en humanos. La menarca por lo regular, ocurre a la edad normal, habiendo función menstrual por algún tiempo, la que seguramente es de tipo anovulatorio. Si por alguna razón, el centro cíclico del hipotálamo humano no cumple sus funciones, el ovario permanece más o menos expuesto a un estímulo continuo godanotrópico, sin

FIGURA Nº 5: ALTERACION DEL EJE HIPOTALAMO -HIPOFISIS OVARIO



el benéfico efecto acumulador de gonadotropinas por parte de la progesterona. Entonces se desarrolla el círculo vicioso de secreción acíclica de FLG, secreción acíclica y posiblemente cualitativamente anormal de gonadotropinas, y un "feedback" positivo estrogénico. Por último, ciertas enzimas necesarias en la biosíntesis ovárica se agotan (13). Cuando el ovario es expuesto a influencias gonadotrópicas acíclicas, disminuye la producción de hormonas femeninas y revierte su función a un patrón de esteroidogenesis testicular. La exposición crónica de los ovarios a estos estímulos gonadotrópicos, produce cambios quísticos, y la presencia constante de altas cantidades de andrógenos, puede producir la fibrosis ovárica.

Luego de exponer los diferentes estudios clínicos y experimentales para esclarecer la etiología del síndrome de Stein-Leventhal, podemos concluir que algún daño en el mecanismo cíclico del hipotálamo, todavía no muy claramente definido, podría iniciar la patología ovárica y/o perpetuarla una vez que comienza. En efecto, dicho daño hipotalámico, podría provocar la liberación sostenida de gonadotropinas, que aunque en cantidad normal, como puede ser demostrado al determinar la excreción urinaria de las mismas, sin embargo, puede tener invertida la relación FSH-LH, con un aumento notorio a favor de LH. Por otra parte, se cree que los ovarios son altamente sensibles al FSH endógeno. Esto conduciría a la estimula-

ción inadecuada de numerosos folículos primordiales, que no alcanzan su maduración completa para ser luteinizados. Debido a la formación de numerosos quistes, aumenta el volumen de la masa ovárica. Muchos de estos folículos se vuelven atrésicos, en cantidades mayores que normalmente. El líquido de estos folículos atrésicos, contiene andrógenos. Es probable que la gran cantidad de estos folículos atrésicos, tenga algo que ver con los cambios en la esteroidogénesis ovárica. La insuficiencia relativa en la producción de estrógenos, al alterarse la biosíntesis de éstos en el ovario, estimula retrógradamente la pituitaria, para liberar más gonadotropinas, estableciéndose un círculo vicioso. El exceso de andrógenos producido en los ovarios, según unos (22), por fallas en los sistemas enzimáticos (3-beta-ol-dehidrogenasa y aromatización del anillo A), y según otros (13), por utilización total hasta el agotamiento de dichos sistemas enzimáticos, produciría notable engrosamiento de la cápsula de los ovarios, y probablemente una inhibición competitiva de la enzima 11-beta-hidroxilasa, necesaria para la elaboración del cortisol. Al haber deficiencia de éste, secundariamente al proceso ovárico, se iniciaría un cuadro de hiperplasia adrenal (síndrome adreno-genital límite). Como consecuencia del aumento compensatorio de ACTH, se aumentará la producción de los precursores androgénicos (al estimularse aún más la zona reticular o sexual de la suprarrenal), perpetuándose el cuadro. La ovulación no se produce, debido a que ningún folículo alcanza su maduración completa, debido a una inadecuada estimulación de FSH. Es probable que la disminución del contenido de FSH de las gonadotropinas, esté condicionada al aumento en la producción de andrógenos.

### AYUDAS DIAGNOSTICAS:

1) **Historia clínica:** Es muy importante. Se deben obtener datos relacionados con los ciclos menstruales previos y actuales; fecha de iniciación de los signos y síntomas. Historia de esterilidad, obesidad, etc.

2) **Examen físico:** Nos revela la textura física de la paciente, grado de hirsutismo, defeminización o virilización, el tamaño de los ovarios etc.

3) **Temperatura basal:** Generalmente es plana debido a la anovulación. Ocasionalmente puede encontrarse bifásica (tipo ovulatorio).

4) **Biopsia de Endometrio:** Nos puede revelar un endometrio proliferativo, con cierto grado de hiperplasia, cuando éste ha sido estimulado durante largo tiempo por escasa cantidad de estrógenos. Otras veces podemos encontrar grados variables de atrofia en relación con la cantidad de andrógenos producidos, especialmente la testosterona.

5) **Gonadotropinas urinarias:** Por lo regular se encuentran dentro de límites normales.

6) **17-ketosteroides:** Por lo regular en los casos de Stein-Leventhal, la excreción urinaria de 17 ketosteroides, se encuentra dentro de límites normales o ligeramente aumentada. Cuando están normales, su valor diagnóstico es muy pobre por lo que se mencionó con alguna anterioridad. Es más conveniente en estos casos su análisis cromatográfico. Si están muy elevados, más de 25 mg.%, el cuadro clínico puede corresponder a una hiperplasia o tumor suprarrenal.

7) **17-hidroxicorticoides:** Su excreción urinaria es normal o normal baja. Cuando están aumentados notablemente, corresponde a un cuadro

de hiperplasia suprarrenal. Si disminuidos, es sugestivo de un síndrome adrenogenital puro.

8) **Culdoscopia:** Es un proceso relativamente sencillo e inocuo. Permite hacer el diagnóstico macroscópico de la entidad, al encontrar los ovarios uniformemente aumentados de tamaño, de color nacarado, con múltiples quistes subcorticales. Igualmente ayuda a diferenciar si el aumento de los ovarios es debido a poliquistosis o a un tumor ovárico.

9) **Ginecografía:** Procedimiento radiográfico propugnado por Stein, que consiste en crear un pneumoperitoneo, con buena visibilidad de las sombras uterinas y ováricas. Este procedimiento es de gran ayuda, sobre todo en aquellas pacientes obesas, en quienes es muy difícil determinar el tamaño de ambos ovarios.

10) **Testosterona plasmática:** Como fue visto, está aumentada en pacientes con este síndrome. Su valor promedio en mujeres es de 0.036 microgramos por 100 ml., comparado con el de los hombres que es de 0.64 mgr. por 100 ml.

11) **Test de ACTH-dexametasona-GCH-Estrógenos:** Las bases fundamentales de este test, ya fueron expuestas anteriormente. Un aumento de los niveles de testosterona plasmática y de 17 ketosteroides, consecuentes a la administración de gonadotropina coriónica, confirma la posibilidad del síndrome de ovario poliquístico de Stein-Leventhal, ya que por estudios experimentales se ha comprobado que la GCH no estimula la suprarrenal. Al suprimir los ovarios con estrógenos, teniendo al mismo tiempo suprimida la suprarrenal con dexametazona, deben disminuir los niveles urinarios de ketosteroides y plasmáticos de testosterona.

## TRATAMIENTO:

1) **Resección en cuña de los ovarios:** Este ha sido el tratamiento clásico propuesto por Stein y Leventhal. Su técnica es muy sencilla, y consiste en la decompresión del tejido ovárico obteniendo en la cuña aproximadamente un 50% de la superficie total del ovario. Allen y Woolf (35), sugirieron además de la cuña, hacer también resección de la parte medular del ovario, por considerar que este era el sitio de producción anormal de andrógenos. Ellos postulan que en la parte medular del ovario, hay elementos testiculares embrionarios que producen andrógenos.

El éxito de este tratamiento, ha sido muy variable como se puede evidenciar por la revisión que de 1.097 casos hicieron Goldzieher y Axelrod (13), quienes reportaron una mejoría promedio en el ritmo menstrual de un 80% después de la resección en cuña, pero con un amplio margen que oscila entre 6 y 95%. El embarazo ocurrió en estas pacientes entre el 13 y 89%, con una media de 63%, mientras que una disminución en el hirsutismo, fue observada solo en el 16% de los casos.

El mecanismo por el cual la resección en cuña de los ovarios mejora el cuadro, se podría explicar según Greemblatt (36), como debido a que la reducción de la masa ovárica, aumentaría la cantidad de LH disponible por unidad de tejido ovárico, permitiendo por lo tanto suficiente estimulación que haría posible la ovulación. Sin embargo, esta hipótesis, no es clara, si consideramos lo mencionado anteriormente en relación a que el folículo no alcanza su maduración completa para que sobre él pueda actuar la LH, debido posiblemente a una deficiencia de FSH. Otra hipótesis sería la de que el stress quirúrgi-

co produzca la liberación de cortisona, mejorando por lo tanto la producción de gonadotropinas, con lo cual se completaría la maduración del folículo.

**2) Terapia con corticoides:** El uso de glucocorticoides en pacientes con ovarios poliquísticos del tipo de Stein-Leventhal, ha sido reportado como exitoso en muchos casos (5, 37). Este hallazgo ayudó a crear más confusión sobre la discutida etiología de este síndrome, llegándose a pensar que pudiera ser de origen adrenal. La similitud de respuesta a la resección en cuña o a la terapia con corticoides ha sido notada en muchos casos. Pacientes a quienes se les practicó la resección en cuña de sus ovarios, y que meses más tarde, tuvieron recurrencia de los síntomas, mejoraron definitivamente con la terapia corticoidea; el caso contrario también ha sido descrito por muchos autores.

Smith y cols. (38) al estudiar un grupo de 301 pacientes con enfermedad poliquística de los ovarios, encontraron que los resultados con prednisona en cuanto a la mejoría de los síntomas, ovulación y embarazo, eran similares a los porcentajes reportados por Goldzieher y Axelrod (13), en su revisión de 1.097 casos. Estos autores por tanto, recomiendan una terapia de ensayo con prednisona, durante 6 a 12 meses, en toda paciente con enfermedad de ovarios poliquísticos, antes de considerar la posibilidad de resección en cuña de los ovarios. Stein, enfáticamente en 1964, (39) escribió: "la cortisona en mi opinión, tiene poco o ningún valor en el tratamiento del síndrome de Stein-Leventhal; aquí el tratamiento es definitivamente quirúrgico". En general, parece que el 50% de estas pacientes, responden bien y definitivamente a la terapia con corticoides.

Parece que los glucocorticoides actúan permitiendo la liberación de más gonadotropinas, mediante la supresión de ACTH o de algunos esteroides adrenales. Sohval y Soffer (40), han demostrado un aumento en la liberación de gonadotropinas, consecuente a la terapia con cortisona. Estas observaciones corrobora el concepto de que cualquier cosa que mejore la relación gonadotropinas-masa ovárica, como puede ser la administración exógena de gonadotropinas, la resección en cuña de los ovarios, la remoción de un ovario, o la terapia con glucocorticoides, puede ser benéfica al menos temporalmente.

**3) Terapia con Clomiphene:** (Clomid o MRL-41): El Clomid es un agente no esteroideo, relacionado al Clorotrianisene o TACE, que es un estrógeno no esteroideo. Se obtuvo para investigación clínica en 1960, y se encontró que tenía un potencial no sospechoso, cual era el modificar la actividad pituitaria al inducir menstruación ovulatoria, en el 75% de mujeres amenorreicas, con o sin hirsutismo (41). El Clomid no es un estrógeno, ya que no madura la mucosa vaginal atrofica en una mujer menopáusica. No es un progestágeno, ya que no induce hemorragia después de 5 días de terapia, en endometrios primados con estrógenos en mujeres amenorreicas. Tampoco es un andrógeno, puesto que no han sido notados efectos masculinizantes cuando se ha administrado en tratamientos prolongados. Tampoco es un glucocorticoide, pues no suprime la función adrenal. Tiene actividad parecida a la LH, pues induce menstruaciones ovulatorias en mujeres amenorreicas. Tiene propiedades luteotrópicas, ya que cuando se administra a mujeres con fase ovulatoria corta, prolonga ésta entre 14 o 20 días. Paradójica-

mente tiene efecto estrogénico, pues disminuye las oleadas de calor y los títulos de gonadotropinas urinarias en mujeres menopáusicas.

El modo preciso como actúa el Clomid en la mujer es desconocido. Según es sugerido por Smith (42) parece que su acción sea directamente sobre un sistema de enzimas envueltas en la esteroidogénesis ovárica, o bien como un potenciador de las gonadotropinas. Otras observaciones sugieren que la estimulación de la glándula pituitaria o posiblemente de su regulador hipotalámico, sea el sitio primario de acción. El tipo de pacientes que mejor responde al tratamiento con Clomid, son aquellas con amenorrea secundaria, particularmente las que tienen el síndrome de ovario poliquístico de Stein-Leventhal.

Su dosis óptima encontrada ha sido de 100 mg. diarios por 5 días; la ovulación ocurrirá de 7 a 11 días después de la finalización del tratamiento.

4) **Pseudoembarazo:** Onetto en 1963 en Chile (43), empezó a tratar pacientes con ovarios poliquísticos del tipo de Stein-Leventhal, con cursos de pseudoembarazo con estrógenos-progestágenos administrados durante 6 meses. Sorprendentemente notó la disminución en el volumen de los ovarios hasta adquirir su tamaño normal. Al finalizar la terapia, lo cual fue comprobado mediante ginecografías tomadas antes y después del tratamiento. Si aceptamos que la etiología del síndrome de Stein-Leventhal es de origen central, es decir, hipotálamo-pituitario, que inicia y/o perpetúa la esteroidogénesis anormal ovárica suprarrenal, es fácil suponer que la supresión del ovario, y por ende del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, al disminuir la liberación de gonadotropinas, mediante la administra-

ción temporal y continua de estrógenos, sea una forma racional de tratamiento en esta entidad. En efecto, al inhibir la esteroidogénesis ovárica, se produce una regresión y posiblemente atrofia de todos los folículos activos, disminuyendo por lo tanto el volumen ovárico. Igualmente disminuye la producción anormalmente aumentada de andrógenos, y mejora la esteroidogénesis adrenal al suprimirse la posible inhibición competitiva de la enzima 11-beta-hidroxilasa. Así mismo, el reposo del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, es muy conveniente en todos aquellos casos en que hay un trastorno funcional del centro cíclico del hipotálamo. Estos objetivos se logran con una terapia combinada de estrógenos y progestágenos en forma continua durante unos 6 o más meses (Pseudoembarazo).

Overzier y Hoffmann (44) practicaron una resección en cuña de ovarios en una paciente calificada de síndrome de Stein-Leventhal. Como no obtuvieron resultados satisfactorios, le extirparon los 2/3 de la suprarrenal izquierda, a pesar de que ambas suprarrenales eran de aspecto y tamaño normal. Esto fue seguido por mejoría de los síntomas androgenizantes, y la aparición de menstruación ovulatoria. Esta es una conducta muy discutible y creemos que así lo juzgarán nuestros lectores, ya que resulta más cómodo, económico y posiblemente efectivo, a la vez que menos riesgoso, administrar corticoides para suprimir las glándulas suprarrenales. De la misma manera juzgamos nosotros que la supresión del ovario, y consecuentemente del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, mediante la administración combinada y continua de estrógenos y progestágenos por algunos meses, surja el efecto deseable, evitando así numerosas e innecesarias resecciones en cuña de ovario.

Solo la experiencia lograda tratando de esta manera a un número mayor de personas, nos suministrará datos de alguna significación para poder establecer comparación con los otros métodos de tratamiento.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 CHEREAU: Mentioned by Albert Netter. *Ann. Re. Gynec.*, 1954.
- 2 WALDO: Quoted by Schochaert, J. A. *Comp. Rend. Soc. Fr. Gynec.*, 25:402 Dec. 1955.
- 3 FORGUE E. and MASSABUAU G.: *La presse Med.*, 18:421, 1910.
- 4 STEIN I. F., and LEVENTHAL M. L.: *Ame. J. Obst. & Gynec.*, 29:181; 1935.
- 5 JONES G. E. S., HOWARD J. E. and LANGFORD H.: *Fert. & Steril.* 4:49; 1953.
- 6 GREENBLATT R. B.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 66:700, 1953.
- 7 GREENBLATT R. B., BANFIELD W. E., and LAMPIER C. P.: *Fert. & Steril.* 7:203; 1956.
- 8 NETTER A., LAMBERT A., and ASCHEIN P.: *Gynec et Obst.*, 54:574; 1955.
- 9 PERLOFF W. H., HADD H. E., CHANNICK B. J., and NODINE J. H.: *Arch. Int. Med.*, 100:981; 1957.
- 10 VARA P., and NIEMINEVA K.: *Acta Obst. Gynec. Scandinav.*, 31:94; 1951.
- 11 LEVENTHAL M. L. and COHEN M. R.: *Am. J. Obst. and Gynec.*, 61:1034; 1951.
- 12 STEIN I.: *Japanese J. of Fert. & Sterility.* 3:1-7; 1958.
- 13 GOLDZIEHER J. W., and AXELROD L. R.: *Fert. & Steril.*, 14:631; 1963.
- 14 GREENBLATT R. B.: *The hirsute female.* Charles C. Thomas Publisher, p. 159, 1963.
- 15 GREEN J. A., and GOLDZIEHER J. W.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 91:173, Jan. 15, 1965.
- 16 SCOTT R. B.: *Ferti. & Steril.* 7:44; 1956.
- 17 GOLD J. J., and BORUSHEK S.: *The hirsute female.* Charles C. Thomas Publisher. pág. 103, 1963.
- 18 SEBASTIAN HERRADOR M., ORTIZ MACHADO O., DE CASTRO DEL POZO S., HERREROS FERNANDEZ J., PEREZ BAÑUELOS: *Revista Clínica Española* Nº 1:59, 15 Julio 1964.
- 19 SMITH O. W., and RYAN K. J.: *Am. J. Obst. y Gynec.* 84:141; 1962.
- 20 FORCHIELLI E., GUT M., and DORFMAN R. I.: *Proc. 43rd Meeting Endocr. Soc. New York*, June 1961.
- 21 MAHESH V. B., and GREENBLATT R. B.: *The hirsute female.* Charles C. Thomas Publisher, pag. 179, 1963.
- 22 MASHESH V. B., GREENBLATT R. B., AYDAR C. K., and ROY S.: *Fert. & Steril.*, 13:513; 1962.
- 23 ZONDEK B., and FINKELSTEIN M.: *Acta Endocrin.*, 17:452, 1954.
- 24 SHEARMAN R. P., COX R. I., and GANNON A.: *Lancet* 1:260; 1961.
- 25 LEVENTHAL M. L., and SCOMMEGMA A.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 87:445; 1963.
- 26 SHARMA D., FORCHIELLI E., and DORFMAN R. I.: *J. Biol. Chem.* 238:572; 1963.
- 27 LLOYD C. W., LOBOTSKY J., SEGRE E. J., KOBAYASHI T., TAYMOR M. L., BATT R. E.: *J. of Clin. Endocr.*, 26:312; 1966.
- 28 SHORT R. V., and LONDON D. R.: *Brit. M. Journal.* 1:1724; 1961.
- 29 KEETEL W. C., BRADBURY J. T., and SCODDARD F. J.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 73:954; 1957.
- 30 INGERSOLL F. M., and McARTHUR J. W.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 77:796; 1959.
- 31 TRAYMOR M. L., and BARNARD R.: *Fert. & Steril.* 13:501; 1962.
- 32 GEMZELL C. A., DICZFALUSY E., and TILLINGER K. G.: *Ciba Found. Collect of Endocr.*, 13:191; 1960.
- 33 BARRACLOUGH C. A.: *Endocrinology* 68:62; 1961.
- 34 BARRACLOUGH C. A., and GORSKI R. A.: *Endocr.*, 68:68; 1961.
- 35 ALLEN W. M., and WOOLF R. B.: *Am. J. Obst. & Gynecol.* 77:826; 1959.
- 36 GREENBLATT R. B.: *Maryland State Med. J.*, 10:1; 1961.
- 37 GREENBLATT R. B.: *Am. J. Obst. & Gynecol.*, 66:700; 1956.
- 38 SMITH K. D., STEINBERGER E., and PERLOFF W. H.: *Am. J. Obst. & Gynecol.*, 93:995; 1965.
- 39 STEIN I. F.: *West. J. Surg.*, 72:237; 1964.
- 40 SOHVAL A. R., and SOFFER L. J.: *Clin. Endocr.*, 11:677; 1957.
- 41 GREENBLATT R. B.: *Fert & Steril.*, 12:402, (Sept-Oct), 1961.
- 42 SMITH O. W., SMITH G. U., and KISTNER R. W.: *J.A.M.A.* 184:878; 1963.
- 43 ONETTO E.: *Comunicación personal a uno de nosotros en Durham, N. C., U.S.A., 1963.*
- 44 OVERZIER and HOFFMANN: *Citados por Sebastián Herrador y cols. Revista Clínica Española* Nº 1:52, 15 Julio 1964.