

## De la diabética barbuda al síndrome metabólico

*Dr. Rafael Molina Vílchez*

*Gineco-Obstetra. Especialista en Gineco – Obstetricia del Hospital Manuel Noriega Trigo, San Francisco y Policlínica San Luis, Maracaibo, Estado Zulia. Ex Presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*

La publicación que en 1935 hicieron Irving Stein y Michael Leventhal (1), hoy hito histórico de la Endocrinología Ginecológica, destapó una verdadera caja de Pandora. Como sucede con muchas “nuevas” contribuciones a la ciencia, sus inicios tocaron solo una parte del tema en cuestión, en explicable desconocimiento de la respuesta en cadena que generarían. Irving Stein fue cirujano y ginecólogo con especial dedicación a la Fertilidad, y pionero de la Ginecografía; por cierto, miembro de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. En 1929 llegó a ser Profesor Emérito de la Northwestern University (2). En el Hosp. Michael Reese, Michael Leventhal comenzó a trabajar con Stein el año 1926 (3). Con el impacto del trabajo impreso en el *American Journal of Obstetric and Gynecology* y con una Ginecología que entonces era casi totalmente quirúrgica, se difundió la denominación síndrome de Stein y Leventhal (SSL) o síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), aunque ya en 1721, el italiano Antonio Vallisnery había reportado la existencia de mujeres infértiles y obesas con ovarios agrandados, blanquecinos y brillantes como huevos de paloma (4).

Por otro lado, Achard y Thiers (5) habían registrado la diabetes de la mujer con barba en una paciente de 71 años con hirsutismo y glucosuria intermitente, en cuya autopsia se encontró aumento de tamaño de las suprarrenales y “cambios menores” en tiroides y páncreas, lo que calificaron como síndrome pluriglandular. Se presentaba ya la confusión onomástica porque pronto la diabetes de la mujer hirsuta, aunque con pocos pacientes, pasó a ser llamada así (6). Greenblatt y col. revisaron el tema en 1963 y en las referencias colocaron a Kraus, 1913, y a Tuffer, 1914, quienes habían reportado casos parecidos a esta

condición a la cual los clínicos clasificaban además de síndrome suprarrenogenital, virilismo suprarrenal, síndrome córtico-suprarrenal, y hasta de síndrome de Cushing. Presentaron seis casos nuevos, dos de los cuales tenían ovarios grandes, “...similares a los que se ven en el síndrome de Stein y Leventhal” (7). El conjunto de estas observaciones sumó datos importantes como para promover la investigación sobre ese tipo de ovarios y su coexistencia con algunas disfunciones endocrino-metabólicas, vista desde dos lados: el de los ginecólogos: casi todos cirujanos, y el de los internistas-endocrinólogos.

Para los primeros el tema es la anovulación y sus consecuencias, como infertilidad, hemorragia uterina disfuncional, hiperplasia y carcinoma endometrial; una condición a diagnosticar con la visualización: antes a través de neumopelviografía, ginecografía y laparoscopia, después con una ultrasonografía de rápidos avances en su capacidad de definición. Se confirmó que aquella asociación con obesidad e hirsutismo en las pacientes con SSL no es casual, aunque los síntomas y signos no aparecen en todos los casos. Además, la investigación básica planteaba problemas para permitir reconocerla como eventos con una sola base fisiopatológica. El uso amplio de la ultrasonografía sorprendió al enseñar que aquella imagen descrita como propia de los ovarios poliquísticos (OP) se encuentra en mujeres con eumenorrea. Se habló entonces de la diferencia entre el “verdadero” ovario poliquístico – el tema será específicamente tratado adelante – y el ovario multifolicular.

Entremos un poco en lo idiomático para juzgar cierta nomenclatura y la incompreensión a la cual llevan. La palabra quiste, del griego ‘*kýstis*’ es “Vejiga

membranosa que se desarrolla anormalmente en diferentes regiones del cuerpo y que contiene líquido o materias alteradas” (8). Un folículo es un saquito, una glándula en forma de pequeño saco. Siempre ha existido la discusión en torno a cuándo un folículo no roto pasa a ser llamado quiste; es cuestión de tamaño. Porque multifoliculares son los ovarios desde la vida fetal. Con buena ultrasonografía, solo carecen de pequeñas imágenes ecolúcidas o líquidas los ovarios de la posmenopausia y las disgenesias gonadales. Desde que el folículo tiene una buena cantidad de líquido, un ultrasonografista general podría, como suele ocurrir, etiquetarlo de pequeño quiste —el tema será tratado más adelante en esta publicación—. Hoy, la sonografía de la infertilidad deja ver cuán grande puede ser el tamaño del folículo preovulatorio. Parece más lógico que la nomenclatura para estos ovarios agrandados se base en el volumen total, el estromal, la relación entre ellos u otros signos. El rosario de folículos se encuentra hasta en hipogonadismo hipogonadotropo; estos llegan a mostrar una fase líquida central por un desarrollo inicial independiente de la hormona hipofisaria estimulante (FSH). Imagen es una cosa, otra es la serie de cambios biomoleculares de la teca, la granulosa, los receptores a hormona luteinizante (LH), insulina, factor de crecimiento insulínico o insulinoide (IGF-1), la proteína que lo fija (IGF-1-BP) y otras biomoléculas. Entonces: ¿Qué es y qué no es SOP? ¿Cuál diagnóstico pondríamos hoy a las pacientes de SSL? Rogerio Lobo (9) catalogó una vez esta condición como “desorden sin identidad,” algo entre anovulación crónica hiperandrogénica, ovarios poliquísticos, Stein-Leventhal, síndrome o enfermedad, titulado su publicación con una frase que parece propia de la franciscana resignación del Papa al responder una pregunta que se le hiciera sobre los homosexuales con otra: “¿Qué somos nosotros para llamarlo?”. En un artículo que entonces hablaba de caos para calificar el status del problema, se afirmaba que no se sabía qué era, que faltaban muchas piezas para completar el rompecabezas, y que se le llamaba de esa manera sabiéndose que no era lo mejor (10). Y el caos se hizo más visible con las conclusiones de la reunión de un Instituto Nacional de Salud estadounidense en 1990 (11), respaldadas con los conocidos criterios de Rotterdam (12). Con base en ese acuerdo se requiere para el diagnóstico un mínimo de dos de tres criterios: los datos clínicos y bioquímicos de hiperandrogenismo, sumados a la disfunción menstrual, oligo o anovulación, permiten el diagnóstico una vez descartada la hiperplasia

suprarrenal congénita no clásica, los tumores secretores de andrógenos, el síndrome de Cushing, la disfunción tiroidea y la hiperprolactinemia, aunque falte el tercer criterio, que es precisamente la imagen de OP. Pero la calificación clínica de OP que, bien vistos, no son tales, reconocida como errada, en inglés un “misnomer” (13), sigue en vigencia. Esto sí que ha sido una bofetada al idioma, al discurso médico, ante la cual se hubieran levantado Bello y Baralt. Porque la imagen multifolicular puede acompañar cualquier tipo de anovulación crónica y estar presente aun en mujeres eumenorreicas, y a la inversa, puede faltar aun con disfunción menstrual y signos clínicos de hiperandrogenismo.

En intento de conciliar la evolución de estos conceptos con la lógica y el idioma surgió una propuesta de Homburg (14), para quien: aunque cambiar el nombre de un síndrome clasificado ya por décadas se presta a la confusión, ignorar la morfología o la imagen de los ovarios sería una “decisión extraña”, por lo que hay que separar el signo y el síndrome. Con la observación de la gónada multifolicular, sin cambios clínicos ni bioquímicos, sin hiperandrogenismo ovárico, pudiera hablarse de OP como signo. Cuando se añaden los últimos, la calificación sería de síndrome o SOP.

Más aun, en 2012, un panel de expertos convocado por uno de los Institutos Nacionales de Salud, en Estados Unidos, recomendó eliminar la denominación SOP, que para ellos resulta en una confusión causante de impedimentos al progreso en la comunicación entre los clínicos, los investigadores y el público. Proponían sustituirla por algo más representativo del complejo metabólico (15). Pero se ha mantenido, a pesar de reconocerse que el problema sobrepasa su nombre, que se trata de algo heterogéneo y complejo, no solo con manifestaciones gineco-obstétricas, sino también metabólicas; que los casos con hiperandrogenismo se asocian con un fenotipo más severo, y que la fisiopatología agrupa disfunciones hipotálamo-hipofisarias con respuesta disminuida a los esteroides sexuales, alteraciones morfofuncionales de los ovarios y respuesta anormal a la insulina en diversos tipos celulares, incluyendo los del ovario (16).

En 2015, una declaración conjunta de varias sociedades médico-científicas mantiene la denominación y la definición, en coincidencia con los criterios ya citados del NIH, los de Rotterdam 2004 y aquellos de los estudiosos del hiperandrogenismo: con dos de los tres hallazgos ya citados, se diagnostica SOP (17). Se mantiene el SOP aunque en una segunda parte

de esta declaración hacen énfasis en el “rol intrínseco” de la resistencia a la insulina (RI) – prueba de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica - en la patogenia, trátase de mujeres obesas o no; y que las pacientes deben ser examinadas para descartar el síndrome metabólico (SM) en cada uno de sus componentes. Explica además los diferentes mecanismos por los cuales la RI lleva al SOP: estímulo de la síntesis de andrógenos por la LH, aumento de la amplitud y frecuencia de los pulsos de esta inducidos por la hormona liberadora de gonadotropinas - GnRH-, disminución de la producción de la Globulina fijadora de Esteroides Sexuales (SHBG), disminución de la IGF1-BP con la consecuente elevación en la formación de andrógenos y estímulo a la hormona antimülleriana (AMH): factor negativo o inhibidor para el crecimiento folicular (18).

Entonces, se da creciente importancia a la presencia del SM en los mecanismos de enfermedad pero continúa su inexplicable ausencia en las definiciones y nomenclatura, cuando todo no se limita al desarrollo folicular per se, sino que se dispersa a alteraciones moleculares que llevan en estos al ambiente androgénico y a serios efectos negativos en otros importantes sistemas. Pero una definición y un nombre de enfermedad son tanto mejores cuando evitan malentendidos y, por el contrario, llevan en sí datos necesarios para entender algo de pronóstico y orientar la terapia; seleccionar, en vez de dejar fuera, las pacientes que se beneficiarían del tratamiento adecuado; separarlas de aquellas sobre las cuales más bien pende la posibilidad de sobre diagnóstico, con una innecesaria futura “medicalización” de la vida. La clave es considerar el SOP como parte del SM; y tener en cuenta el rol de este en patología cardiovascular, diabetes tipo II, hígado graso no alcohólico y más. Es totalmente racional la propuesta de incorporarlo a la definición y separar los pacientes con OP más SM de aquellas con OP por cualquier otro mecanismo. A las primeras se les indicarían medidas preventivas, cambios en su estilo de vida, fármacos, o el necesario tratamiento de su condición actual. Para clasificarlas, en vez de SOP pudiera hablarse de ovarios con SM (OSM), de síndrome ovárico-metabólico (SOM) o síndrome metabólico-reproductivo (SMR), idea esta última cuya originalidad se atribuye a la Dra. Sheila Laredo, de la Universidad de Toronto (19,20), que se ofrece en la literatura médica como un buen paso adelante contra el lío de la onomástica. Pero sobre todo, facilitaría a los médicos de familia y a muchos ginecólogos a entender cuáles pacientes puede

tratar él y cuáles debería remitir a alguien con más conocimiento en el tema. Las pacientes del segundo grupo, quedarían como OP de causa a investigar.

## REFERENCIAS

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-191.
2. Young RH. *Quarterly Bulletin N.U.M.S.* En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3803354/pdf/QBullNorthwestUnivMedSch>
3. Dastur A, Tank P. Irving Stein, Michael Leventhal and a slice of endocrine history. *J Obstet Gynaecol. India.* 2010;60:121-122.
4. Citado en Zisser HC. Polycystic Ovary Syndrome and Pregnancy: Is Metformin the Magic Bullet? *Diabetes Spectrum.* 2007;20:85-89.
5. Achard C, Theirs J. Le Virilisme pileaire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femme a barbe) *Bull. Acad de Méd. Paris.* 1927;86:51.
6. Brown WH. A case of pluriglandular síndrome: Diabetes of bearded women”. *Lancet.* 1928;2:1022.
7. Grenblatt RB, Domínguez CJ, Mahesh V. Achard Thiers syndrome. En: Greenblatt R, editor. *The Hirsute Female.* Springfield, Illinois: Charles Thomas Pub. 1963.p.251-268.
8. *Diccionario de la Real Academia Española.* RAE. 3a. edic. Madrid. 2014.
9. Lobo RA. A disorder without identity: ‘HCA’, ‘PCO’, ‘PCOD’, ‘PCOS’, ‘SLS’. What are we to call it? *Fertil Steril.* 1995;63:1158-1160.
10. Hacıhanefioglu B. Polycystic ovary syndrome nomenclature: chaos? *Fertil Steril.* 2000;73:1261-1262.
11. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
12. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.
13. Legro R. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS): An interview with Richard Legro. *BMC Medicine.* 2015;13:64.
14. Homburg R. “¿What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Human Reprod.* 2002;17:2495-2499.
15. Johnson T, Kaplan LK, Duyang P, Rizza R. National Institutes of Health Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. December 3-5, 2012.

16. Daniel A, Dumesic DA, Sharon E, Oberfield SE, Stener-Victorin, Marshal J. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Rev.* 2015;36:487-525.
17. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of Polycystic Ovary Syndrome – Part 1. *Endocr Pract* 2015;21:1291-1300.
18. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, And Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of Polycystic Ovary Syndrome – Part 2. *Endocr Pract* 2015;21:1415-1426.
19. Dunaif A, Fauser BC. Renaming PCOS: A two state solution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4325-4328.
20. Idiculla J. Comment on trends in onomastics - the case of PCOS. *Carta al editor. Indian J Endocrinol Metab.* 2015;18:245.