

Marcela Rodríguez-Flores

Síndrome de ovario poliquístico, el enfoque del internista

Clinica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán", Secretaría de Salud.

Servicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional
"20 de Noviembre",

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado,
Distrito Federal, México

Comunicación con: Marcela Rodríguez-Flores
Tel: (55) 5200 5003, extensiones 14240 y 14241
Correo electrónico: chelor76@yahoo.com

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico es un estado hiperandrogénico que ocasiona alteraciones de la fertilidad y la menstruación en mujeres en edad fértil. El tratamiento se ha centrado en intervenciones ginecológicas y endocrinológicas para modificar estas alteraciones, las cuales junto con el fenotipo de exceso de hormonas androgénicas provocan el cuadro clínico clásico y motivan la búsqueda de atención. Sin embargo, cada vez se apoya más el papel de diferentes factores como la obesidad y la resistencia a la insulina. Se ha demostrado la interacción de estos factores con el exceso de hormonas androgénicas y con las alteraciones ovulatorias que conforman el cuadro clínico, aunque no se conocen con precisión los mecanismos de los que depende la manifestación de la enfermedad. Esta asociación tiene importantes repercusiones en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Siendo el síndrome de ovario poliquístico tan frecuente, comúnmente no se diagnostica y atiende de forma integral. Además de buscar la fertilidad y disminuir las manifestaciones hiperandrogénicas, se debe reconocer los riesgos derivados de esta condición y que su manejo incluya la temprana atención de enfermedades crónicas con mejora de los hábitos alimentarios, actividad física y tratamiento farmacológico.

Palabras clave

resistencia a la insulina
obesidad
hiperandrogenismo

Summary

The polycystic ovary syndrome (POS) is a hyperandrogenic state which causes the majority of the fertility and menstrual disorders in premenopausal women. Treatment has focused on gynecologic and endocrine interventions to modify these disorders, and the excess androgenic hormone phenotype, that motivate the seeking of treatment in most women. However, there is progressive support for the role of different factors within the disease, such as obesity and insulin resistance. These factors interact with the androgenic hormones and with the ovulatory alterations; but it is yet not known with certainty the fundamental mechanism upon which it depends that the disease manifests its symptoms and signs. This association of phenomena has important reflections on the development of cardiovascular diseases. The POS being such a frequent condition, it is often not diagnosed and treated in a multidisciplinary manner. It is important that, apart from looking for improvement in fertility and a decrease of the hyperandrogenic expression, risk factors resulting from this condition are recognized and its treatment include early management of chronic diseases with evidence-based interventions to improve eating and physical activity habits in who, most of the time, are seen to treat other health problems or to improve their reproductive health exclusively.

Key words

insulin resistance
obesity
hyperandrogenism

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico es una afección heterogénea asociada con elevación de andrógenos y disfunción ovárica en mujeres en edad reproductiva, acompañada o no de ovarios poliquísticos.¹ También es frecuente que las pacientes cursen con obesidad,² resistencia a la insulina^{3,4} y trastornos en el per-

fil de lípidos.⁵⁻⁷ Inicialmente fue descrito por Stein y Leventhal en 1935,⁸ quienes observaron la asociación de amenorrea, hirsutismo y obesidad, con ovarios poliquísticos. Desde entonces, con el avance en los estudios de imagen y con el mayor conocimiento de la fisiopatología y los aspectos epidemiológicos de la enfermedad ha sido necesario crear criterios diagnósticos con mayor sensibilidad y especificidad para identificar

a las pacientes portadoras. Los criterios designados en la conferencia de 1990 por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos⁹ (cuadro I) fueron los más aceptados hasta hace seis años, cuando se revisaron en el Consenso de Rotterdam de 2003,¹⁰ y se incluyó como criterio mayor la presencia de ovarios poliquísticos (cuadro II). Sin embargo, no se ha alcanzado un consenso que abarque a todas las pacientes portadoras de síndrome de ovario poliquístico debido a la heterogeneidad que lo caracteriza y a que algunas pacientes cuentan con alteraciones subclínicas que pueden no manifestarse claramente como criterios diagnósticos.

La Sociedad de Exceso de Andrógenos y la Sociedad del Síndrome de Ovario Poliquístico, con la finalidad de revisar la información disponible y guiar en su diagnóstico e investigación, concluyeron que el síndrome de ovario poliquístico debe ser considerado en primer lugar un trastorno de exceso de andrógenos, con una minoría de pacientes sin evidencia de ello.^{11,12} Tomando en cuenta los criterios de los institutos de salud, los criterios de Rotterdam y estudios que evaluaron los aspectos epidemiológicos y fenotípicos del síndrome establecieron que los criterios mayores deben incluir (en orden de importancia):

- Elevación sérica o tisular de andrógenos (hiperandrogenemia o hiperandrogenismo).
- Oligoovulación.
- Exclusión de otras causas, catalogándolo como un trastorno de exceso de andrógenos de exclusión, con etiología o consecuencias ováricas.

Epidemiología

Se estima que ocurre en 4% de las mujeres en edad fértil,¹ sin embargo, otras publicaciones reportan una prevalencia de hasta 10 % en poblaciones con mayor riesgo,¹³ lo que lo convierte en la forma más común de infertilidad anovulatoria.³ En México, un estudio de 150 mujeres encontró una prevalencia de síndrome de ovario poliquístico de 6 %.¹⁴

Este síndrome se presenta con mayor frecuencia en mujeres con obesidad y con diabetes, ambos relacionados con la resistencia a la insulina.^{15,2} Es importante resaltar que la prevalencia de obesidad en México se ha incrementado rápidamente como consecuencia de los estilos de vida sedentarios y el elevado consumo de azúcares refinados y grasas saturadas.¹⁶ La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006 indicó una prevalencia de sobrepeso y obesidad cercana a 70 % en mujeres mayores de 20 años.¹⁷ El incremento progresivo en su prevalencia es acompañado por un incremento en sus complicaciones y condiciones asociadas. Si se considera la relación entre obesidad y síndrome de ovario poliquístico tomando en cuenta que se ha estimado una prevalencia de obesidad de hasta en 40 % en las mujeres portadoras del síndrome^{18,19} y que se conoce una predisposición en la población mexicana para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2,²⁰ se puede suponer que la prevalencia del síndrome se incrementará a su vez y que parte de su diagnóstico y tratamiento incluyen el abordaje de la obesidad y la resistencia a la insulina.

Fisiopatología

El síndrome de ovario poliquístico es una entidad heterogénea en su cuadro clínico y en su fisiopatología.²¹ Como todo síndrome no tiene una sola etiología y no se puede establecer hasta el momento un mecanismo predominante en las mujeres que lo padecen, pero se han demostrado varios trastornos relacionados que predisponen al inicio y la evolución del síndrome y que originan un círculo vicioso en el cual existe una persistente elevación de andrógenos.

Se ha observado una agregación familiar, aunque en la mayoría de los casos no se encuentra una predisposición genética.²² Los estudios que han buscado genes involucrados en el síndrome apoyan que se trata de un trastorno oligogénico en el que contribuye un número pequeño de genes que se manifiestan en conjunto con factores ambientales, principalmente con obesidad y resistencia a la insulina.²³

Cuadro I | Criterios diagnósticos de investigación para el síndrome de ovario poliquístico*

Definitivos o probables	%	Posibles	%
Hiperandrogenismo	64	Resistencia a la insulina	69
Exclusión de otras causas	00	Inicio en la perimenarca	62
Exclusión de HSC	59	Relación LH/FSH aumentada	55
Disfunción menstrual	52	Ovarios poliquísticos por USG	52
Hiperandrogenismo clínico	48	Hiperandrogenismo clínico	52
		Disfunción menstrual	45

LH = Hormona luteinizante, FSH = hormona del folículo estimulante, HSC = hiperplasia suprarrenal congénita, USG = ultrasonografía

*Instituto Nacional de Salud, abril, 1990

La síntesis de las hormonas sexuales en los ovarios ocurre a partir del colesterol, el cual es transportado al interior de la mitocondria en las células de la teca para ser convertido en pregnenolona por la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR). Posteriormente, bajo la acción de la enzima citocromo P-450c17, una enzima con propiedades de 17alfa-hidroxilasa y de 17,20-liasa, se sintetiza la androstenediona, la cual es convertida por la 17beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (17B-HSD) en testosterona, o es aromatizada por la enzima aromatasa en las células de la granulosa o en tejidos periféricos para formar estrona. La aromatización de la androstenediona depende de la acción de la hormona folículo estimulante (FSH) en las células de la granulosa. Cuando las concentraciones de hormona luteinizante (LH) son mayores que las de FSH, la tendencia de las células es hacia la síntesis de andrógenos y se suprime la ovulación.²⁴

En el síndrome de ovario poliquístico se ha observado un defecto neuroendocrino con aumento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH, que inhibe la síntesis de FSH y provoca aumento en la síntesis de andrógenos en los ovarios.^{25,26} La inadecuada estimulación por parte de la FSH contribuye al cese en la maduración de los folículos ováricos y a la anovulación, incrementando a su vez el estroma ovárico. Otra alteración característica del síndrome es que el aumento en el número de folículos ováricos contribuye con la producción de andrógenos en exceso.²⁷

La hipótesis de la estrona propone que la androstenediona proveniente de la síntesis suprarrenal se aromatiza periféricamente en estrona,²⁸ sensibilizando a los gonadotropos para secretar un exceso de LH que mantiene elevada la secreción ovárica de androstenediona. A esto puede contribuir una alteración en el metabolismo del cortisol con aumento de la producción suprarrenal de andrógenos.²⁹ Solamente la testosterona y la dihidrotestosterona son verdaderos andrógenos que interactúan con el receptor de andrógenos para inducir los signos de virilización.

Relación con el síndrome metabólico

Los consensos sobre el síndrome de ovario poliquístico no consideran la resistencia a la insulina como un factor obligatorio para establecer el diagnóstico, sin embargo, se conoce desde hace décadas que las mujeres con este síndrome tienen elevada prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2.^{30,19} Se ha observado que las mujeres obesas sin síndrome de ovario poliquístico manifiestan una resistencia a la insulina similar a las mujeres con síndrome de ovario poliquístico no obesas,^{31,32} y que a medida que se incrementa el peso en mujeres con síndrome de ovario poliquístico disminuye la sensibilidad a la insulina, observándose la mayor resistencia a la insulina en las mujeres obesas portadoras de este síndrome.³³

Cuadro II | Revisión de los criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico (dos de tres criterios)*

1. Oligo o anovulación
2. Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenemia
3. Ovarios poliquísticos

Exclusión de otras etiologías (hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing)

*Año 2003

Con base en la relación epidemiológica del síndrome de ovario poliquístico con la resistencia a la insulina se han llevado a cabo numerosos estudios que han demostrado que el defecto en la acción periférica y en la secreción de la insulina, manifestado como resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, interviene en la enfermedad a través de diversos mecanismos: la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) sinergizan con la acción de la LH en las células de la teca para la producción de andrógenos.^{3,34}

Lo anterior coincide con la relación inversa que se ha observado entre los niveles de testosterona y la sensibilidad a la insulina.³⁵ Además, la insulina inhibe la síntesis hepática de la globulina fijadora de esteroides sexuales (SHBG), la cual se une a la testosterona y reduce la cantidad de testosterona libre o la aumenta en caso de encontrarse disminuida. Diversos estudios han demostrado que esta proteína tiene una relación inversa con la resistencia a la insulina y con la ocurrencia de eventos cardiovasculares.³⁶ La fosforilación de la serina en el receptor de insulina es otro mecanismo que modifica la acción de la insulina favoreciendo el desarrollo de hiperinsulinismo, el cual puede estimular a las gonadotropinas en concentraciones elevadas.^{37,38} Aunado a esto se ha observado un defecto en la secreción de insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico,³⁹ que contribuye con el mayor desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en las mujeres que lo padecen.

También se asocia con el síndrome una mayor prevalencia de trastornos en el perfil de lípidos, específicamente de dislipidemia aterogénica.⁷ En conjunto, al tener mayor frecuencia de obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia, las mujeres portadoras tienen mayor prevalencia de síndrome metabólico que la población general,^{18,40,41} y a la inversa: las mujeres con resistencia a la insulina con y sin síndrome metabólico tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome de ovario poliquístico.^{42,43} Esto influye en que estas pacientes manifiesten un aumento de diversos marcadores de aterosclerosis,⁴⁴ tengan evidencia clínica de aterosclerosis prematura⁴⁵⁻⁴⁸ y también se ha demostrado que tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares de acuerdo con todas las diferentes clasificaciones de riesgo.⁴¹

Finalmente, para contribuir con la evidencia de la relación entre el síndrome de ovario poliquístico y la resistencia a la insulina están los efectos que han mostrado los sensibilizadores de la insulina, en especial la metformina, para reducir los niveles de andrógenos, inducir la ovulación, aumentar la tasa de embarazos y disminuir la incidencia de abortos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.⁴⁹

No se ha podido determinar en qué grado se pueden atribuir las complicaciones cardiovasculares a la exposición crónica a los factores de riesgo cardiovascular que acompañan al síndrome ni qué tanto contribuye la desregulación hormonal que lo acompaña.^{50,51} Los estudios de la relación que guardan los andrógenos con la progresión de la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular no son concluyentes;⁵²⁻⁵⁴ en algunos se ha observado que los andrógenos endógenos se relacionan inversamente con indicadores de aterosclerosis y, por lo tanto, con riesgo cardiovascular.^{48,55-57}

Diagnóstico

El diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico requiere la confirmación de dos de los tres criterios mayores: hiperandrogenismo, trastornos menstruales y poliquistosis ovárica.

El hiperandrogenismo se puede manifestar como hirsutismo,⁵⁸ acné y alopecia androgénica.⁵⁹ El hirsutismo en las muje-

res es el crecimiento de vello terminal de forma excesiva y con patrón masculino:⁶⁰ labio superior, mentón, región anterior del tórax, región dorsal superior del tórax, región dorsal inferior del tórax, abdomen superior, abdomen inferior, brazos, antebrazos, cadera y piernas.⁶¹ La determinación de los niveles de testosterona libre y el índice de testosterona libre son los métodos más sensibles para diagnosticar hiperandrogenemia.¹⁰ Se consideran diagnósticos niveles de testosterona iguales o mayores a 60 ng/dL o 2.4 nmol/L,¹ sin embargo, los niveles de testosterona se pueden modificar como respuesta a variaciones cíclicas y condiciones metabólicas de la paciente, por lo que se recomienda que se realicen al menos dos determinaciones para confirmar hiperandrogenemia en una mujer con datos clínicos de hiperandrogenismo. Se han utilizado complementariamente los niveles de LH por arriba de 10 UI/L⁶² y una relación LH/FSH > 2:1⁶³ para apoyar el diagnóstico. Un estudio encontró que una relación > 1 puede emplearse para tomar una decisión terapéutica.⁶⁴ Puede ser útil medir los niveles de SHBG una vez confirmada la hiperandrogenemia ya que algunas pacientes pueden tener cifras de testosterona libre elevada ante testosterona total normal por disminución de esta hormona. La androstenediona y la testosterona son marcadores de secreción ovárica de andrógenos y la dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS) es el mejor marcador de secreción suprarrenal.²⁹

Las alteraciones menstruales o disfunción ovárica se pueden manifestar como oligomenorrea (menos de nueve perio-

Cuadro III | Tratamiento farmacológico para el síndrome de ovario poliquístico

Medicamento	Indicación	Dosis
Anticonceptivos orales	Anovulación Trastornos menstruales Hiperandrogenismo	Etinil estradiol 25 mcg + acetato de ciproterona 2 mg
Citrato de clomifeno	Anovulación Infertilidad	25-50 mg/día
Metformina	Anovulación Trastornos menstruales Infertilidad Hiperandrogenismo Resistencia a la insulina Riesgo cardiovascular	250-2500 mg/día
Pioglitazona	Hiperandrogenismo Anovulación Resistencia a la insulina	30-45 mg/día
Rosiglitazona	Hiperandrogenismo Anovulación Resistencia a la insulina	4 mg una o dos veces/día
Espironolactona	Hirsutismo	200 mg/día

dos menstruales por año), amenorrea o anovulación, pero se ha demostrado que un pequeño grupo de mujeres portadoras de síndrome de ovario poliquístico (aproximadamente 20 %) tiene ciclos menstruales normales con ovulación regular.¹¹ Los estudios de laboratorio esenciales incluyen la determinación de FSH, LH y en adolescentes se recomienda realizar determinación de TSH (ya que el distiroidismo puede ocasionar irregularidades menstruales) y de prolactina (para descartar adenomas hipofisarios).⁶⁵

Los ovarios poliquísticos se diagnostican por engrosamiento del estroma ovárico con ocho o más quistes subcapsulares de 10 mm o menos de diámetro,⁶⁶ por ultrasonido transvaginal o en su defecto abdominal en mujeres que no estén recibiendo anticonceptivos hormonales, sin embargo, hasta 23 % de las mujeres sanas puede cursar con poliquistosis ovárica según algunos reportes.⁶⁷

Las manifestaciones clínicas de resistencia a la insulina y sus condiciones asociadas son la acantosis nigricans, la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipidemia, el síndrome de ovario poliquístico y el peso bajo para la edad gestacional al nacer.⁶⁸ Uno de los métodos indirectos más difundidos para determinar resistencia a la insulina es a través del modelo de homeostasis de la glucosa con el índice HOMA, que multiplica la glucosa en ayuno en mg/dL por la insulina en ayuno en mU/L y el resultado se divide entre 22.5.⁶⁹ Los valores bajos indican alta sensibilidad a la insulina mientras que los valores altos, baja sensibilidad a la insulina o resistencia a la insulina.⁷⁰ El clamp euglicémico hiperinsulinémico se considera el estándar de oro para la determinación de resistencia a la insulina,⁷¹ sin embargo, solo se realiza para fines de investigación y no está disponible en la práctica clínica.

La Asociación Americana de Diabetes recomienda descartar intolerancia a la glucosa, trastorno de la glucosa en ayuno y diabetes mellitus tipo 2 en todas las personas mayores de 45 años o con factores de riesgo para diabetes: índice de masa corporal mayor o igual a 25, historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer o segundo grado, sedentarismo, grupos de alto riesgo (incluye población hispana), historia de diabetes gestacional o productos con peso mayor de 4 kg al nacimiento, y personas con los datos clínicos de resistencia a la insulina mencionados.⁶⁹ Con base en la relación que guarda el síndrome de ovario poliquístico con la resistencia a la insulina, la Sociedad de Exceso de Andrógenos recomienda que a todas las pacientes con síndrome de ovario poliquístico se les realice una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) de dos horas para descartar intolerancia a la glucosa.⁷²

En algunas mujeres, las irregularidades menstruales y el hiperandrogenismo se manifiestan de manera muy evidente y el diagnóstico se puede confirmar con la determinación de andrógenos en sangre y con la realización de ultrasonido pélvico. Posteriormente las guías recomiendan que se descarte un trastorno del metabolismo de la glucosa acompañante y

evidencia reciente sugiere que también es necesario tomar en cuenta si la mujer tiene obesidad y descartar dislipidemia para dar tratamiento si hay trastornos metabólicos acompañantes, con la finalidad de disminuir la morbilidad y la mortalidad de quienes padecen síndrome de ovario poliquístico. Por otro lado, es conveniente descartar trastornos de la fertilidad y datos clínicos de hiperandrogenismo en mujeres portadoras de obesidad, que puedan motivar la determinación de hormonas androgénicas y la realización de ultrasonido por la mayor prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en mujeres con obesidad.

Tratamiento (cuadro III)

El tratamiento debe ser integral, sus objetivos son regular los ciclos menstruales, mejorar la fertilidad, disminuir las molestias ocasionadas por el exceso de andrógenos y corregir los trastornos metabólicos acompañantes.

La supresión de las gonadotropinas con la administración crónica de estrógenos conjugados o tratamiento con agonistas de la GnRH corrige la hiperandrogenemia,¹ pero inhibe el embarazo. En las pacientes que desean embarazarse, los antiestrógenos como el citrato de clomifeno bloquean los receptores de estrógenos en la hipófisis, provocando un incremento en la producción de FSH con el subsecuente estímulo en el desarrollo de uno o más folículos dominantes e induce la ovulación. Este tratamiento se ofrece a las mujeres que buscan embarazarse y debe llevarse un seguimiento ultrasonográfico para descartar el probable desarrollo de múltiples folículos. Con este tratamiento se estima que 70 % de las mujeres menstruará y que el índice de concepción será de 40 a 60 % en seis meses.⁷³

El tratamiento del hirsutismo combina la remoción mecánica del vello y la administración de diversos fármacos: anticonceptivos orales, antiandrógenos (acetato de ciproterona, espironolactona, flutamida, finasterida), análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas de liberación prolongada y glucocorticoides.⁶⁰ Se han demostrado efectos metabólicos importantes con el tratamiento con espironolactona, además de su actividad para modificar el fenotipo androgénico, única indicación de su empleo anteriormente. Su administración también parece modificar los niveles de lípidos (principalmente reduce triglicéridos y LDL) y mejorar la resistencia a la insulina.⁷⁴

Las intervenciones dirigidas a modificar la alimentación y el ejercicio son la línea inicial de tratamiento en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico portadoras de sobrepeso y obesidad. Se ha demostrado que la reducción de peso a través de modificación en el estilo de vida logra mejorar las alteraciones metabólicas y también se ha observado una mejoría en la restauración de los ciclos menstruales, en la función ovulatoria y en la fertilidad.^{75,76} Los cambios en el estilo de vida también están indicados al considerarse a las pacien-

tes con síndrome de ovario poliquístico como un grupo de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2.^{77,78} Estos cambios se dirigen principalmente a la alimentación y el ejercicio. En forma general, las recomendaciones alimentarias para pacientes con síndrome de ovario poliquístico incluyen el consumo regular de vegetales y frutas y la reducción del consumo de las calorías provenientes de grasas saturadas y el de las calorías totales. En cuanto a la actividad física se han observado beneficios metabólicos con la realización regular de ejercicio aeróbico y de resistencia en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico.⁷⁹ El tratamiento conductual que busca disminuir las dificultades psicosociales para llevar a cabo y mantener estos cambios, ha mostrado incrementar el éxito de los programas de alimentación y actividad física, por lo que se recomienda combinarlo con las recomendaciones de alimentación y actividad física.⁷⁹ Como tratamientos adyuvantes, los medicamentos para la reducción de peso, como el orlistat⁸⁰ y la cirugía bariátrica en las mujeres con obesidad extrema (IMC \pm 40) ha ofrecido beneficios metabólicos y sobre la fertilidad en estas pacientes.⁷⁹

A pesar de su asociación, no todas las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen síndrome metabólico,⁸¹ por lo que es importante confirmar o descartar el diagnóstico en todas las pacientes, con la finalidad de tratar los factores de riesgo y prevenir las enfermedades cardiovasculares en las portadoras de síndrome metabólico y para tratar solamente las alteraciones en la ovulación y la fertilidad en quienes no tengan estos factores de riesgo. Esta distinción es fundamental ya que el tratamiento convencional con anticonceptivos hormonales ha mostrado ocasionar complicaciones cardiovasculares adversas en algunas pacientes⁸² y por ello se recomienda su empleo en las pacientes que no tengan otros factores de riesgo cardiovascular.

Los sensibilizadores de la insulina han mostrado restaurar la ovulación y los ciclos menstruales, disminuir las alteraciones de la fertilidad, incrementar los índices de embarazos y reducir los síntomas del exceso de andrógenos.^{83,51} La metformina se ha convertido en un fármaco fundamental en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, ya que además de sus conocidos efectos para mejorar la resistencia a la insulina y varios trastornos asociados al disminuir el riesgo de diabetes

y los niveles de marcadores de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular,^{44,84} restaura los ciclos menstruales y mejora la fertilidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.⁸⁵ Hasta el momento ha demostrado tener la misma eficacia que el citrato de clomifeno para aminorar las alteraciones de la fertilidad⁸⁶ y su administración durante el embarazo provoca una reducción en el número de pérdidas fetales.⁸⁷ También se ha observado mejoría de la función endotelial en mujeres con síndrome de ovario poliquístico normoinsulinémicas no obesas.⁸⁸ Respecto al hiperandrogenismo, también ha mostrado disminuir el hirsutismo⁸⁹ e incluso se ha observado con la metformina un mejor efecto clínico que algunos antiandrógenos como el etinil estradiol y el acetato de ciproterona.⁹⁰

Los procedimientos que se empleaban para restaurar la menstruación y mejorar el índice de embarazo en caso de fallar la inducción del embarazo con citrato de clomifeno eran la resección en cuña y el electrocauterio de los ovarios, sin embargo, dado que sus efectos no han mostrado ser duraderos y no modifican la resistencia a la insulina,^{91,92} su empleo se ha descontinuado progresivamente.

Implicaciones clínicas del síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno heterogéneo con elevada prevalencia que afecta la fertilidad en mujeres en edad reproductiva. El estudio de estas pacientes ha demostrado que se asocia en muchos casos con enfermedades crónicas y, por ende, con mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, principalmente por la asociación con la obesidad y la resistencia a la insulina. Por tal motivo, y por ser una enfermedad cada vez más frecuente, es necesario que los profesionales de la salud que atienden a mujeres en edad reproductiva estén familiarizados con los criterios diagnósticos que lleven a sospechar la existencia de factores de riesgo cardiovascular y a tratarlos integralmente considerando como primer paso los aspectos clínicos y aprovechar los recursos de los que se disponga para inducir modificaciones en el estilo de vida, además de las intervenciones farmacológicas dirigidas a mejorar la salud reproductiva.

Referencias

1. Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;103:181-193.
2. Martínez-Bermejo E, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2007;32(3):129-140.
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
4. Schröder AK, Tauchert S, Ortmann O, Diedrich K, Weiss JM. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Ann Med* 2004;36:426-439.
5. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:415-422.
6. Meiorow D, Raz I, Yossepowitch O, Brzezinski A, Rosler A, Scherker JG, et al. Dyslipidaemia in polycystic ovarian

- syndrome: different groups, different aetiologies? *Hum Reprod* 1996;11(9):1848-1853.
7. Bemeis K, Rizzo M, Hersberger M, Rini GB, Fede GD, Pepe I, et al. Atherogenic forms of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract* 2009;63(1):56-62.
 8. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
 9. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 377-384.
 10. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reprod* 2004;19:41-47.
 11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HE, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-4245.
 12. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HE, Futterweit W, et al; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91(2):456-488.
 13. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935.
 14. Morán C, Tena G, Morán S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69(4):274-280.
 15. Gambineri A, Pelusa C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:883-896.
 16. Rivera JA, Barquera S, Campirano F, Campos I, Safdie M, Tovar V. Epidemiological and nutritional transition in Mexico: rapid increase of non-communicable chronic diseases and obesity. *Public Health Nutrition* 2002;05(1A):113-122.
 17. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
 18. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935.
 19. Ehrman EA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146.
 20. Stern MP, González C, Mitchell BD, Villalpando E, Haffner SM, Hazuda HP. Genetic and environmental determinants of type II diabetes in Mexico City and San Antonio. *Diabetes* 1992;41:484-492.
 21. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-17.
 22. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147: 717-725.
 23. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12(12):2641-2648.
 24. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1318-1323.
 25. Hall JE, Taylor AE, Hayes FJ, Crowley WF. Insights into hypothalamicpituitary dysfunction in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;21:602-611.
 26. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hypandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16(3):322-353.
 27. Mason H, Colao A, Blume-Peytavi U, Rice S, Qureshi A, Pellatt L, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) trilogy: a translational and clinical review. *Clin Endocrinol* 2008; 69:831-844.
 28. McKenna TJ. Current concepts: pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1988; 318:558-562.
 29. Snyder PJ. Editorial: the role of androgens in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1006-1007.
 30. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169.
 31. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38: 1165-1174.
 32. Vrbíková J, Bendlová B, Hill M, Vanková M, Vondra K, Stárka L. Insulin sensitivity and B-cell function in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2002;25: 217-1222.
 33. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinctive features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2854-2864.

34. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:E392-E399.
35. Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance. *Diabetes Care* 2004;27(4):861-868.
36. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssönen, Tuomainen T, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population based study. *Eur J Endocrinol* 2003;149:601-608.
37. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:33S-39S.
38. Ming Li, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, et al. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: Effects of serine kinase inhibitors and IR Activators. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4088-4093.
39. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, et al. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(5):1241-1247.
40. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:821-826.
41. Cussons AJ, Watts GF, Burke V, Shaw JE, Zimmet PZ, Stuckey BGA. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Hum Reprod* 2008;23(10): 2352-2358.
42. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003;26 (3):933-939.
43. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 2004;109: 433-438.
44. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4666-4673.
45. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJ, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4609-4614.
46. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2414-2421.
47. Lakhani K, Seifalian AM, Hardiman P. Impaired carotid viscoelastic properties in women with polycystic ovaries. *Circulation* 2002;106:81-85.
48. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V Vatalas IA, et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2740-2746.
49. Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome-a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(5):272-283.
50. Goh HH, Loke DFM, Ratnam SS. The impact of long-term testosterone replacement therapy on lipid and lipoprotein profiles in women. *Maturitas* 1995;21:65-70.
51. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2002;25(1):55-60.
52. Wu FCW, Von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocrine Rev* 2003;24(2):183-217.
53. Goldberg RB, Rabin D, Alexander N, Doelle GC, Getz GS. Suppression of plasma testosterone leads to an increase in serum total and high density lipoprotein cholesterol and apoproteins A-I and B. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60: 203-206.
54. LaCroix AZ, Yano K, Reed DM. Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent of atherosclerosis in men. *Circulation* 1992;86:1529-1535.
55. Bernini GP, Sgro M, Moretti A, Argenio GF, Barlascini CO, Cristofani R, et al. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2008-2012.
56. English KM, Steed RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. *Circulation* 2000;102:1906-1911.
57. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenemic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):25 452549.
58. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(7):815-830.
59. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Clin Endocrinol* 2003;149:439-442.
60. Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(5):294-300.
61. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21: 1440-1447.

62. Collet C, Lecomte P, Guilloateau D, Lejeune B, Lecomte C, Besnard JC. Luteinizing hormone measurement in polycystic ovary syndrome: a practical approach. *Eur J Endocrinol* 1999;141:225-230.
63. Kalro BN, Loucks TL, Berga SL. Neuromodulation in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:35-62.
64. Ming-I H, Tsan-Hon L, So-Jung L, Hung-Wen S, Chien-Hua W, Chun-Sen H. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91(4):1168-1174.
65. Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P, Dimopoulos KD, Vrachnis N, Creatsas G. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:23-32.
66. Franks S. Morphology of the polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell; 1992. p. 19-28.
67. Clayton RN, Orden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population. *Clin Endocrinol* 1992;37:127-134.
68. American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009;32(S1):S6-S12.
69. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
70. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
71. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237(3):E214-E223.
72. Salley KES, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Position statement: glucose intolerance in polycystic ovary syndrome. A position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4546-4556.
73. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *BMJ* 2003;327:546-549.
74. Zulian E, Sartorato P, Benedini S, Baro G, Armanini D, Mantero F. Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome: effects on clinical features, insulin sensitivity and lipid profile. *J Endocrinol Invest* 2005;28(1):49-53.
75. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:251-257.
76. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006;21(1):80-89.
77. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walter EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
78. Klein S, Serrad NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2004;80:257-263.
79. Moran LJ, Brinkworth GD, Norman RJ. Dietary therapy in polycystic ovary syndrome. *Sem Reprod Med* 2008;26(1):85-92.
80. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennings PE, Atkin SL. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:729-733.
81. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302-312.
82. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):1927-1932.
83. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-667.
84. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walter EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
85. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:1-6.
86. Palomba S, Pasquali R, Orio F, Nestler JE. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic approach of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2009;70:311-321.
87. Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:524-529.
88. Romualdi D, Constantini B, Selvaggi L, Giuliani M, Cristello F, Macri F, et al. Metformin improves endothelial function in normoinsulinemic PCOS patients: a new prospective. *Hum Reprod* 2008;23(9):2127-2133.

89. Kelly CJG, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147: 217-221.
90. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Saltar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4116-4123.
91. Lemieux S, Lewis GF, Ben-Cherit A, Steiner G, Greenblatt EM. Correction of hyperandrogenemia by laparoscopic ovarian cautery in women with polycystic ovarian syndrome is not accompanied by improved insulin sensitivity or lipid-lipoprotein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4278-4282.
92. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PMM, van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomized controlled trial. *BMJ* 2004;328:1-5.