



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRAN

Título del proyecto

Evaluación del riesgo cardiovascular en mujeres con síndrome de ovarios
poliquísticos

Para obtener el grado de:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

Alumno:

Dra. Sandra Raquel Rodríguez Osorto

Tutor:

Dra. Paloma Almeda Valdés

México DF, 28 de julio 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1. Introducción
 - 1.1. Historia de síndrome de ovario poliquístico
 - 1.2. Fisiopatología
 - 1.3. Diagnóstico diferencial del síndrome de ovarios poliquísticos
 - 1.4. Criterios diagnósticos del síndrome de ovarios poliquísticos
 - 1.5. Fenotipos del síndrome de ovarios poliquísticos
 - 1.6. Síndrome de ovario poliquístico y riesgo cardiovascular
2. Definición del problema
3. Justificación
4. Objetivos
 - 4.1. Objetivo general
 - 4.2. Objetivos específicos
 - 4.3. Objetivos secundarios
5. Metodología
 - 5.1. Diseño del estudio
 - 5.2. Descripción de la maniobra
 - 5.3. Tamaño de la muestra
6. Criterios de selección
 - 6.1. Criterios de inclusión
 - 6.2. Criterios de exclusión
7. Variables principales a medir
8. Análisis estadístico

9. Resultados

10. Discusión

11. Conclusiones

12. Bibliografía

RESUMEN

Introducción: El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es el trastorno endocrino que afecta más frecuentemente a las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de 5-10%, su etiología sigue siendo parcialmente desconocida. El SOP se asocia con aumento de riesgo para desarrollar DM tipo 2. La presencia de obesidad, resistencia a insulina, intolerancia a glucosa (ITG), dislipidemia, apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial confieren riesgo incrementado en mujeres con SOP para desarrollar enfermedad coronaria, sin embargo, el riesgo no ha sido claramente establecido.

Objetivo: Estimar el riesgo cardiovascular en mujeres con SOP utilizando las escalas de Framingham, SCORE y de acuerdo a la clasificación de la AHA.

Metodología: Estudio descriptivo, transversal y retrolectivo de mujeres con SOP en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre 2000-2013. Se incluyeron pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de Rotterdam. Se obtuvo información sobre las variables de interés. Se evaluó la distribución de las variables con prueba de Shapiro-Wilk y se describen con promedios y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil según corresponda. La prevalencia y frecuencias se expresan en porcentaje. El análisis estadístico se realizó con SPSS para Windows versión 19.

Resultados: De 129 pacientes con SOP analizadas la edad promedio fue de 26 ± 6 años. El 68% tenían antecedentes familiares de DM tipo 2, las principales manifestaciones clínicas fueron amenorrea (97.7%) e hirsutismo (78.3%). 74.4% tenían insulinoresistencia, 71% tenían sobrepeso y de estas 40.2% obesidad. El 11.6% tenían GTI y 25% intolerancia a carbohidratos. El 28% tenían hipercolesterolemia, 43.5% hipertrigliceridemia y 73.5% hipoalfalipoproteinemia. Se estimó el riesgo cardiovascular con la escala de Framingham en 116 pacientes. La mediana fue de 0.95% con intervalo intercuartil de 0.5-1.95% sin diferencia entre fenotipos ($p=0.250$). En 112 casos, según la escala de SCORE 111 tuvo riesgo promedio de mortalidad por enfermedad cardiovascular en los siguientes 10 años de 0 y una paciente tuvo riesgo de 2%. De acuerdo a la AHA 10.2% tuvieron riesgo alto de enfermedad cardiovascular. El riesgo CV tuvo correlación con la presencia de insulinoresistencia.

Conclusiones: El SOP es una entidad diagnóstica de causas multifactoriales, con asociación con riesgo cardiovascular. La aplicación de las escalas de riesgo cardiovascular existentes en esta población tiene limitaciones, por la edad de la población. Se sugiere la valoración integral de los factores de riesgo cardiovascular y su tratamiento agresivo.

INTRODUCCIÓN

Historia del síndrome de ovarios poliquísticos

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es el trastorno endócrino que afecta más frecuentemente a las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia estimada de 5-10%. (1)

La descripción original del SOP se acredita a Chereau en 1844. La constelación de ovarios agrandados y escleróticos asociados con hirsutismo, irregularidades menstruales, obesidad e infertilidad se conoció como el síndrome de Stein-Leventhal. Sin embargo, en las últimas décadas el SOP se ha convertido en la terminología preferida. En 1980, Burghen reportó que las mujeres con SOP tenían mayor secreción de insulina durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa independientemente de la presencia de obesidad. Además, las mujeres con SOP tenían *acantosis nigricans* similar a las mujeres con síndromes de resistencia extrema a la insulina. Estas observaciones pusieron en marcha un nuevo campo de estudio sobre los mecanismos para la asociación entre la resistencia a la insulina y el SOP. (1)

Fisiopatología

La etiología del SOP sigue siendo parcialmente desconocida y ningún factor etiológico es responsable totalmente del espectro de anomalías que lo caracterizan. En respuesta a la estimulación por la hormona luteinizante (LH) las células de la teca ovárica sintetizan andrógenos. La biosíntesis de andrógenos está mediada por una enzima con actividad 17-alfa hidroxilasa y 17-beta hidroxisteroide

deshidrogenasa. Para formar testosterona el estradiol se aromatiza por la enzima aromatasa. Estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro* en células de la teca cultivadas sugieren consistentemente que las células de la teca del ovario en mujeres afectadas con SOP son más eficientes en la conversión de precursores androgénicos a testosterona en comparación con las células normales de la teca.

(2)

Mientras que la LH regula la síntesis de andrógenos de las células de la teca, la hormona folículo estimulante (FSH) es responsable de regular la actividad de la aromatasa en las células de la granulosa, determinando de esta manera la cantidad de estrógenos sintetizados a partir de precursores androgénicos. Cuando la concentración de LH aumenta en relación con la FSH, los ovarios sintetizan preferentemente andrógenos.

La frecuencia de los estímulos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) determina parcialmente las proporciones de LH y FSH. El aumento en frecuencia de los pulsos de GnRH favorece la transcripción de la subunidad β de la LH sobre la subunidad β de la FSH, por el contrario la disminución de los pulsos disminuye la transcripción de la subunidad β de FSH, lo que disminuye la relación de LH/FSH. Debido a que las mujeres con SOP frecuentemente presentan un aumento de la relación LH/FSH, se ha deducido que la frecuencia de pulsos de GnRH debe estar aumentada. No está claro si esto es debido a una anomalía intrínseca en el generador de pulsos de GnRH o es causado por los niveles relativamente bajos de progesterona resultante de eventos ovulatorios poco frecuentes. (1, 2)

La insulina juega un papel directo e indirecto en la patogénesis de la hiperandrogenemia en el SOP. La insulina actúa sinérgicamente con la LH para aumentar la producción de andrógenos en las células de la teca. La insulina también inhibe la síntesis hepática de la globulina fijadora de hormonas sexuales, la principal proteína circulante que se une a la testosterona, y por lo tanto aumenta la proporción de testosterona que circula no unida, biológicamente libre. Dado que las mujeres con SOP tienen hiperinsulinemia, la concentración de testosterona libre es a menudo elevada cuando la concentración total de testosterona se encuentra en rango superior de la normalidad o solo levemente elevada. (1, 2)

La hiperandrogenemia es el sello bioquímico del SOP. En la gran mayoría de mujeres con SOP los niveles de testosterona libre están elevados. La medición de androstenediona permite también realizar el diagnóstico de hiperandrogenemia. Adicionalmente, aproximadamente el 25% de las mujeres con SOP tienen niveles elevados de dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS) y en aproximadamente 10% de los casos este puede ser el único andrógeno elevado. (1-3)

Aunque los ovarios son la fuente principal del aumento de andrógenos en el SOP, el exceso de andrógenos suprarrenales es una característica común de este síndrome. Las mujeres con SOP demuestran aumento de la secreción de esteroides adrenocorticales precursores tanto basalmente como en respuesta a estimulación con ACTH, incluyendo pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona, dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona, 11-desoxicortisol y posiblemente cortisol. (1, 2,3)

El hirsutismo es el signo clínico más común de hiperandrogenemia y se presenta en aproximadamente el 60% de las mujeres con SOP. El acné y la alopecia androgénica son otros signos clínicos de hiperandrogenemia.

Otro signo de hiperandrogenemia son las irregularidades menstruales. Se observan niveles elevados de andrógenos en el 80-90% de las mujeres con oligomenorrea, definida como ciclos menstruales de más de 35 días (por lo general menos de ocho ciclos por año). Habitualmente los ciclos menstruales en las mujeres con SOP son anovulatorios. La presencia de ciclos menstruales normales no excluye la anovulación crónica, especialmente en mujeres con signos clínicos de exceso de andrógenos. De hecho, un 20 a 50% de las mujeres con hiperandrogenismo clínico y aparente eumenorrea pueden tener anovulación. (2,3 4)

Las concentraciones de LH y el índice LH/FSH se elevan con frecuencia en mujeres con SOP. Los niveles de FSH son normales o están disminuidos levemente y no se incrementan durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual para estimular la maduración folicular normal. El SOP se caracteriza por un aumento de folículos antrales, estroma ovárico, hiperplasia de las células teca, así como engrosamiento cortical ovárico. En el examen histológico se observa un exceso de folículos en crecimiento, 2 a 3 veces el número en ovarios normales. (1, 3, 4)

La resistencia a insulina es común, reportada en hasta 70% de las mujeres con SOP obesas y no obesas. Así mismo la presencia de diabetes mellitus (DM) tipo 2 es mayor (7.5 a 10% contra 0.7% en controles sin SOP). La tasa de conversión de la intolerancia a la glucosa a la diabetes es 5-10 veces mayor en mujeres con SOP en comparación con las mujeres sin SOP. La *acantosis nigricans* es una lesión de la piel que se caracteriza por lesiones aterciopeladas, papilomatosas, de color

marrón-negro, por lo general localizada en las superficies intertriginosas y el cuello. Su gravedad se correlaciona directamente con el grado de resistencia a la insulina. Además, se ha observado una prevalencia 2 veces mayor de hipertensión en SOP. La insulinoresistencia y la hiperinsulinemia se asocian a la presencia de hipertensión arterial en SOP debido a la alteración de las células musculares lisas vasculares causando hipertrofia del musculo liso vascular con alteración de su función, interferencia en mecanismo de vasodilatación dependiente de endotelio, activación de sistema renina angiotensina- aldosterona y retención de sodio. (3, 4,) Algunos estudios indican que los niveles de proteína C reactiva son mayores en mujeres con SOP, este es un marcador inflamatorio vascular, que predice enfermedad cardiovascular (ECV) y DM tipo 2. (4-6)

Las alteraciones anteriores constituyen el entorno propicio para que las pacientes con SOP tengan mayor riesgo cardiovascular.

Diagnóstico diferencial del síndrome de ovarios poliquísticos

Varios factores contribuyen para dificultar el diagnóstico de SOP, los signos y síntomas de presentación son heterogéneos y varían con el tiempo. Además, no existe una definición precisa y uniforme del síndrome. Para realizar el diagnóstico de SOP deben haberse descartado patologías que comparten algunas manifestaciones clínicas, estas se enumeran en la tabla 1. (2, 4, 5)

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del SOP

Condición	HA	O/A	Características diferenciales	
			Clínicas	Bioquímicas

HSC no clásica	Si	No/a veces	HFI, hirsutismo o ambas	Elevación de 17-OH-progesterona
Síndrome de Cushing	Si	Si	HA, estrías, hematomas	Elevación de cortisol urinario
Prolactinoma/ hiperprolactinemia	No/leve	Si	Galactorrea	Elevación de prolactina
Hipotiroidismo primario	No/leve	Puede estar presente	Bocio	Elevación de TSH, disminución de T3 y T4
Acromegalia	No/leve	A veces	Prognatismo, crecimiento acral	Elevación de IGF-1
Falla ovárica prematura	No	Si	Asociación con otras endocrinopatías	Elevación de FSH
Obesidad simple	A veces	No/a veces	Diagnóstico de exclusión	Ningún
Neoplasia ovárica o adrenal virilizante	Si	Si	Clitoromegalia, hirsutismo extremo, alopecia	Elevación de andrógenos
Fármacos	A veces	Variable	Historia clínica	

HFI: historia familiar de infertilidad HA: hiperandrogenismo, O: oligoanovulación,

A: anovulación, HSC: hiperplasia suprarrenal congénita

Criterios diagnósticos del síndrome de ovarios poliquísticos

Los criterios de diagnóstico para el SOP se han basado en opiniones de expertos. En Estados Unidos el Programa de Desarrollo de Consensos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) identificó a la resistencia a la insulina como una característica fundamental del SOP y consideró las secuelas metabólicas de la enfermedad. En 1990 el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) celebró una reunión de expertos y se identificó al hiperandrogenismo y a la anovulación crónica, después de la exclusión de causas secundarias, como las características principales del síndrome. Los criterios del NICHD no incluyeron la morfología de los ovarios debido a la falta de especificidad de este hallazgo. En 2003 se celebró otra conferencia sobre los criterios de diagnóstico para SOP en Rotterdam. El resultado de la conferencia fue que la morfología ovárica poliquística en la ecografía se añadió a los criterios diagnósticos del NICHD. Los criterios de Rotterdam para el diagnóstico de SOP requieren la presencia de dos de los siguientes hallazgos, después de excluir trastornos de la hipófisis, ovarios, glándulas suprarrenales o problemas similares al SOP:

- 1) hiperandrogenismo (clínico o bioquímico)
- 2) anovulación crónica
- 3) presencia de quistes ováricos

Los criterios de Rotterdam no discriminan entre las características cardinales del SOP, poniendo igual importancia para el diagnóstico a los tres criterios.

La Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) recomendó que el hiperandrogenismo sea considerado como un componente indispensable para

realizar el diagnóstico de SOP. Estos criterios requieren la combinación de hiperandrogenismo bioquímico o clínico con anovulación crónica o poliquistosis ovárica. (9) En la tabla 2 se resumen los criterios diagnósticos de SOP. (1-5)

Tabla 2. Criterios diagnósticos de SOP

Categoría	Anormalidad específica	AES	NIH	Rotterdam
Andrógenos	Hiperandrogenismo clínico	+	+	+/-
	Hiperandrogenismo bioquímico	+	+	+/-
Historia menstrual	Oligoanovulación	+/-	+	+/-
Apariencia ovárica	Tamaño ovárico	+/-		+/-
	Morfología en USG			

AES: Sociedad de Exceso de Andrógenos, NIH: National Institutes of Health

Antes de realizar el diagnóstico de SOP se deberá realizar una historia clínica detallada, incluyendo antecedentes personales y familiares así como estudios de laboratorio para descartar algunas patologías tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, hipotiroidismo primario, falla ovárica prematura, acromegalia, neoplasia ovárica virilizante y alteraciones menstruales secundarias a obesidad.

Fenotipos del síndrome de ovarios poliquísticos

Aunque el SOP es una entidad muy heterogénea, de acuerdo a las características presentes se han descrito diferentes fenotipos del síndrome. (5) Estos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Fenotipos del SOP

	SOP severo	Hiperandrogenismo y anovulación crónica	SOP ovulatorio	SOP leve
Menstruación	Irregular	Irregular	Normal	Irregular
Ovarios en US	Poliquísticos	Normales	Poliquísticos	Poliquísticos
Concentración de andrógenos	Elevada	Elevada	Elevada	Ligeramente elevada
Riesgo para ECV	Potencial a largo plazo	Potencial a largo plazo	Desconocido	Desconocido
Prevalencia	61%	7%	16%	16%

US: ultrasonido ECV: enfermedad cardiovascular

Síndrome de ovarios poliquísticos y riesgo cardiovascular

El SOP se asocia con aumento del riesgo para desarrollar DM tipo 2 y puede considerarse como un factor de riesgo para desarrollar ECV. (10) La presencia de obesidad, resistencia a insulina, intolerancia a glucosa, DM, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial, confieren riesgo incrementado a

mujeres con SOP para desarrollar enfermedad coronaria, sin embargo, este exceso de riesgo no ha sido claramente establecido. La severidad del SOP puede correlacionar con el riesgo cardiovascular. Se recomienda que los factores de riesgo cardiovascular sean evaluados y tratados en este grupo de mujeres. (6, 7)

Otras comorbilidades asociadas al SOP y contribuyen al incremento del riesgo CV incluyen:

Obesidad: la causa de obesidad en el SOP se desconoce, pero está presente en al menos 30% de los casos. En algunas series el porcentaje es tan alto como 75%. El aumento de adiposidad visceral que se refleja en la circunferencia de cintura o en el índice cintura cadera se ha asociado con hiperandrogenemia, resistencia a insulina, intolerancia a glucosa y dislipidemia.

Intolerancia a glucosa y DM tipo 2: 30-40% de las mujeres con SOP tienen intolerancia a glucosa y hasta 10% tienen DM tipo 2 para la cuarta década. Parece estar presente un defecto en la vía de señalización de insulina tanto en el adipocito como en el musculo esquelético, los tejidos que son blancos primario de la acción de insulina. La mayoría de las mujeres con SOP son capaces de compensar la resistencia a insulina pero una proporción, sobre todo las que tienen familiares de primer grado con DM tipo 2, tienen una respuesta de las células β insuficiente asociada con la presencia de DM. (6-10)

Hipertensión y disfunción vascular: la hipertensión en mujeres con SOP se asocia a reducción de distensibilidad vascular y disfunción endotelial. El grado de deterioro de la reactividad vascular es significativamente mayor que el que se puede explicar por la presencia de obesidad únicamente. (9-11)

Enfermedad vascular y coronaria: se ha descrito una predisposición para enfermedad macrovascular y trombosis en mujeres con SOP. Un estudio reciente de mujeres pre-menopáusicas mostró que las mujeres con SOP tenían mayor prevalencia de calcificaciones de las arterias coronarias detectadas por tomografía. El aumento de los niveles de inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 puede contribuir a este riesgo.

Dislipidemia: el aumento de los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad y del colesterol de partículas de baja densidad (LDL) y disminución de los niveles de colesterol de partículas de alta densidad (HDL) predisponen a la enfermedad vascular en SOP. Tanto la resistencia a insulina y la hiperandrogenemia contribuyen a este perfil aterogénico. La testosterona disminuye la actividad de la lipoproteína lipasa y la resistencia a insulina afecta la capacidad de la insulina para ejercer sus efectos antilipolíticos. Aunque se esperaría que estas anormalidades aumenten la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria y otros trastornos vasculares en mujeres con SOP esto ha sido difícil de establecer. (7,10-13)

Apnea obstructiva del sueño: estudios recientes indican que la prevalencia de apnea obstructiva del sueño en SOP es más alta a lo esperado y no se explica por la presencia de obesidad únicamente. En dos estudios la gravedad de la apnea del sueño no se correlacionó con el índice de masa corporal (IMC) y en un tercer estudio, incluso después de controlar por el IMC el riesgo de trastornos respiratorios se incrementó por un factor de 30. La resistencia a la insulina parece ser un predictor más fuerte del trastorno respiratorio del sueño que la edad, IMC o la concentración de testosterona circulante.

La predicción del riesgo cardiovascular es una piedra angular de las estrategias para prevención de ECV. En los últimos 30 años se han derivado y modificado numerosas calculadoras de riesgo cardiovascular. Una de las más utilizadas es la derivada del estudio de cohorte Framingham, que predice el riesgo de una persona para tener un infarto del miocardio en los siguientes 10 años. Puede ser utilizada en adultos de 20 años o mayores. Las variables que considera son las siguientes: 1) edad, 2) colesterol total, 3) colesterol HDL, 4) tabaquismo, 5) presión arterial sistólica y 6) género. A cada factor de riesgo se le asigna una puntuación. La cifra resultante de sumar los puntos obtenidos para cada uno de los 6 factores de riesgo permite establecer el porcentaje de riesgo de sufrir un episodio coronario en los 10 años siguientes. (13)

En 2003 se utilizó un nuevo sistema para estimación de riesgo llamado SCORE, desarrollado considerando los datos de 12 estudios de cohorte europeos, que incluyeron 205178 sujetos examinados inicialmente entre 1970 y 1988. Estas tablas tienen como objetivo facilitar la estimación del riesgo en personas aparentemente sanas y pacientes con evento cerebrovascular, síndrome coronario agudo, DM tipo 2 o tipo 1. La escala de riesgo de SCORE estima el riesgo a 10 años de un primer episodio aterosclerótico mortal, ya sea infarto del miocardio, evento cerebrovascular o aneurisma aórtico. (13)

El sistema de riesgo SCORE difiere de la escala de Framingham en tres aspectos:

- 1) valora el riesgo de padecer cualquier tipo de evento cardiovascular de tipo aterotrombótico (enfermedad cerebrovascular y no solo eventos coronarios)
- 2) valora el riesgo de eventos cardiovasculares mortales.
- 3) está basado en población del norte, centro y sur de Europa

En este modelo se incluyen factores de riesgo como edad, sexo, consumo de tabaco, presión arterial y uno de los dos siguientes: colesterol total o razón total colesterol total/HDL. Tiene un umbral de alto riesgo establecido en >5% y permite elaborar tablas de riesgo para cada país cuando se dispone de datos de mortalidad fiables.

Directrices basadas en evidencia para la mujer proporcionadas por la American Heart Association (AHA) clasifican a las mujeres en riesgo de enfermedad cardiovascular como: 1) riesgo óptimo; 2) en situación de riesgo y 3) en alto riesgo. Reconociendo que las mujeres con SOP con mayor adiposidad tienen un mayor riesgo de DM tipo 2, accidentes cerebrovasculares y enfermedades cardiovasculares, el comité recomienda que el riesgo de enfermedad cardiovascular relacionado con SOP debe clasificarse según lo estipulado en tabla 4. (14)

Tabla 4. Riesgo de enfermedad cardiovascular en SOP según la AHA

Sin riesgo: SOP
En riesgo: SOP con uno de los siguientes factores de riesgo
a) Obesidad (especialmente adiposidad abdominal)
b) Tabaquismo
c) Hipertensión
d) Enfermedad vascular subclínica
e) Intolerancia a la glucosa
f) Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (<55 años en hombres y < de 65 años en mujeres)

Alto riesgo: SOP con uno de los siguientes factores

- a) Síndrome metabólico
- b) DM tipo 2
- c) Enfermedad vascular o renal manifiesta

DEFINICION DEL PROBLEMA

Se ha descrito un riesgo cardiovascular mayor en mujeres con SOP, sin embargo, esto no es un hallazgo uniforme. Además se desconoce si este riesgo es similar en todas las mujeres con SOP o difiere de acuerdo a sus manifestaciones clínicas y/o bioquímicas. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INCMNSZ) aún no se ha valorado dicho riesgo en esta población.

JUSTIFICACION

El SOP es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad fértil. El estimar el riesgo cardiovascular en esta población es de relevancia ya que permitiría sumar información sobre este padecimiento y plantear la necesidad de intensificar medidas preventivas y terapéuticas. El presente estudio permitirá conocer las características clínicas y bioquímicas de los casos de SOP del INCMNSZ, así como el riesgo cardiovascular en esta población.

OBJETIVOS

Objetivo general

Estimar el riesgo cardiovascular en mujeres con SOP utilizando las escalas de Framingham, SCORE y AHA.

Objetivos específicos

1. Comparar el riesgo cardiovascular de acuerdo al fenotipo de SOP
 - a. Hiperandrogenismo con anovulación: presencia de hiperandrogenemia (clínica o bioquímica), irregularidades menstruales, sin morfología de ovarios poliquísticos
 - b. Ovulatorio: hiperandrogenemia (clínica o bioquímica), ciclos menstruales regulares y morfología de ovarios poliquísticos
 - c. Leve: andrógenos normales, ciclos irregulares y morfología de ovarios poliquísticos
 - d. Severo: hiperandrogenemia (clínica o bioquímica), ciclos menstruales irregulares y morfología de ovarios poliquísticos
2. Comparar el riesgo cardiovascular obtenido con cada escala

Objetivos secundarios

1. Describir la prevalencia de prediabetes (glucosa alterada en ayuno e intolerancia a la glucosa) en mujeres con SOP
2. Describir la prevalencia de diabetes en mujeres con SOP

3. Describir la prevalencia de dislipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta) en mujeres con SOP
3. Describir la prevalencia de hipertensión arterial en mujeres con SOP
4. Describir la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres con SOP

METODOLOGIA

Diseño de estudio

Estudio descriptivo, retrolectivo y transversal.

Descripción de la maniobra

Se realizó una revisión en el Archivo Clínico del INCMNSZ de los expedientes de todas las pacientes atendidas entre el año 2000 y 2013 con los siguientes diagnósticos:

- 1) Síndrome de ovario poliquístico (CIE 282)
- 2) Anovulación (N970)
- 3) Hiperandrogenismo (CIE 281)
- 4) Hirsutismo (L680)
- 5) Amenorrea secundaria (N911)

La información sobre las variables de interés se recabó de los expedientes en el área de archivo, complementando la búsqueda en los sistemas electrónicos. Después de corroborar que se cumplían los criterios para diagnóstico de SOP y luego de descartar presencia de hiperprolactinemia, cortisol elevado, hipertiroidismo o hipotiroidismo descompensado e hiperplasia adrenal congénita se recolectaron las variables de interés y se calculó el riesgo cardiovascular utilizando las escalas de Framingham, SCORE y AHA.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión que fueron atendidas en el Instituto durante los años 2000 a 2013.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos de acuerdo a los criterios de Rotterdam que incluyen la presencia de al menos dos de las siguientes alteraciones:

- 1) Alteraciones menstruales
- 2) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico
- 3) Presencia de quistes ováricos (10 o más quistes de 2 a 9 mm) y/o aumento de volumen ovárico (mayor de 10 cm³)

Criterios de exclusión

1. Presencia de enfermedad cardiovascular (coronaria, cerebrovascular, insuficiencia arterial periférica, insuficiencia cardiaca) al momento del diagnóstico de SOP

VARIABLES PRINCIPALES A MEDIR

- Edad al diagnóstico
- Tabaquismo
- Presión arterial sistólica (se realizará promedio de tres mediciones)
- Presión arterial diastólica (se realizará promedio de tres mediciones)
- Uso de anti-hipertensivos
- Glucosa en ayuno
- Glucosa a las 2 horas post-carga de glucosa con 75 gramos
- Insulina en ayuno
- HOMA-IR (estimado como la glucosa en ayuno en mg/dl X insulina en ayuno en $\mu\text{U/ml} / 405$)
- Triglicéridos
- Colesterol total
- Colesterol HDL
- Colesterol LDL
- Colesterol no-HDL
- Uso de estatinas
- Uso de fibratos
- Peso
- Estatura
- Índice de masa corporal
- Circunferencia de cintura
- Presencia de *acantosis nigricans*

- Antecedentes heredo familiares de diabetes
- Antecedentes heredo familiares de enfermedad coronaria
- Antecedentes heredo familiares de enfermedad cerebrovascular
- Hirsutismo (escala de Ferriman-Gallwey)
 - o Moderado (4 a 10)
 - o Severo (mayor de 10)
- Acné
- Calvicie
- Características ultrasonográficas: presencia de quistes, volumen ovárico
- Riesgo cardiovascular estimado por la escala de Framingham
- Riesgo cardiovascular estimado por la escala SCORE
- Riesgo cardiovascular estimado por la clasificación de la AHA

Estrategia de análisis estadístico

Se evaluó la distribución de las variables con prueba de Shapiro-Wilk. Se estimaron promedios y desviación estándar para variables con distribución normal y mediana e intervalo intercuartil para variables con distribución no normal. La prevalencia y frecuencias se expresan en términos de porcentaje. El análisis estadístico se realizó con SPSS para Windows versión 19.

RESULTADOS

Se analizaron 129 casos de síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). La edad media de las pacientes evaluadas fue de 26 ± 6 años con rango comprendido entre 15-56 años. El 26.4% (n= 34) tenía un grado de escolaridad de licenciatura completa y solo una paciente (0.8%) era analfabeta. La mayoría de las pacientes eran originarias del Distrito Federal (77%) y el resto del interior de México.

El 68.2% tenía antecedentes familiares de DM tipo 2, 24% de cardiopatía isquémica, sin embargo, no fue posible determinar la edad de presentación de la cardiopatía.

El 13.2% tenía antecedentes familiares de evento cerebrovascular isquémico y solo una paciente refirió antecedente familiar de evento cerebrovascular hemorrágico. El 41.9% (n= 54) tenían antecedentes familiares de hipertensión arterial y 18% tenían otros antecedentes familiares, entre ellos dislipidemias e hipotiroidismo.

En las pacientes estudiadas con SOP la principal manifestación clínica fue alteraciones menstruales en 126 pacientes (97.7%). La amenorrea se presentó en 64.1% (n= 82), con un promedio de 90 días e intervalo de 15-365 días. También se documentaron otras alteraciones menstruales como dismenorrea e hiperpolimenorrea. El promedio de edad del inicio de alteración menstrual fue de 15.8 ± 4.6 años con intervalo de 10-36 años. Como segundo síntoma se documentó hirsutismo en 101 (78.3%) casos, sin embargo, no se determinó la calificación de Ferriman Gallwey de todas las pacientes y solo se contó con la calificación de 22 (17%) pacientes de las cuales 18 tenían una calificación mayor o igual a 8. El 46.5% presento acné y 41.9% tenían *acantosis nigricans*. Solo en 10 pacientes (7.8%) se documentó alopecia.

De las 129 pacientes 43 (33.9%) no habían tenido relaciones sexuales, mientras que 84 (66.1%) tenían relaciones sexuales y en 2 no se logró obtener esta información. En las pacientes que tenían relaciones sexuales se documentó al menos un embarazo en 23 (27.7%) mujeres (uno en 16, dos en 3, tres en 2 y cuatro y seis en una mujer). Diez (39.3%) pacientes presentaron al menos un aborto (uno en 8 y dos en 2 mujeres).

De 129 pacientes analizadas se logró recabar información en relación al tratamiento recibido en 123. De estas 23.3% (n= 30) no recibieron ningún tipo de tratamiento, 55.2% (n= 68) recibieron anticonceptivos combinados y 21% (n= 26) recibieron metformina. Finalmente, 5.6% (n= 7) recibieron espironolactona.

En relación a las características antropométricas obtenidas en 128 pacientes el peso promedio fue de 77.7 ± 22.2 con intervalo de 44-148 kg con un IMC promedio de 30.4 ± 8.1 con intervalo 17.8-30.4 kg/m². En la tabla 5 se muestran las características de la población estudiada.

Tabla 5. Características de la población estudiada

Característica	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad a la evaluación (años)	129	15	56	26	6
Calificación Ferriman Gallwey	22	4	23	13.3	5.7
Edad de inicio de alteraciones menstruales (años)	117	10	36	15.8	4.6
Edad de menarca (años)	128	9	19	12.3	1.8
Frecuencia de menstruación (días)	114	15	365	90	90.1
Duración de menstruación (días)	110	3	15	5.4	2.2
Inicio de relaciones sexuales (años)	72	14	31	19.4	3.2
Peso (kg)	128	44	148	77.7	22.2
IMC (kg/m ²)	127	17.8	92	30.9	10
Cintura (cm)	12	42.3	136	104	25.5
Presión sistólica (mmHg)	129	90	160	115	12.6
Presión diastólica (mmHg)	129	56	100	74.3	9.2

Glucosa basal (mg/dl)	121	60	254	88.9	22.4
Glucosa 2 h (mg/dl)	104	27	332	119.3	42.8
Insulina basal (μ U/ml)	96	2.5	114	17.9	18.9
Insulina 2 h (μ U/ml)	90	7.6	904	129.7	136.8
HOMA	96	0.43	30.68	4.02	4.36
Colesterol-LDL (mg/dl)	106	40	207	108.4	29.7
Triglicéridos (mg/dl)	118	24	743	155.2	96.9
LH (U/ml)	108	0.97	24	10.17	21.85
FSH (U/ml)	109	1.00	80	7.75	10.08
Relación LH/FSH	106	0.15	43.92	1.73	4.31
Estradiol (pg/ml)	93	5.0	181	66.4	140.2
Progesterona (ng/ml)	53	0.08	20.20	2.6	4.5
Prolactina (ng/ml)	87	2.49	40	13.29	7.42
Cortisol (μ g/dl)	69	7.1	23.0	12.97	3.70
ACTH (pg/ml)	43	5.0	87.0	27.66	16.15
17- α OH progesterona (ng/ml)	84	0.20	3.49	1.22	0.60
Hormona estimulante de tiroides (μ U/ml)	113	0.01	12.16	2.42	2.00

DE: desviación estándar, DHEA: dehidroepiandrosterona, DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfatada

Para determinar si las pacientes cumplían con lo establecido en la literatura en cuanto a la presencia de resistencia a insulina, se calculó el índice de HOMA (*homeostatic model assessment for insulin resistance*) definiendo insulino resistencia como un valor mayor a 2.5. De 129 pacientes logramos obtener el HOMA en 96 (74.4%) pacientes de las cuales se catalogaron como insulino resistentes a 53.1% (n= 51).

De acuerdo al IMC el 71.3% (n= 92) cumplían criterios de sobrepeso (IMC mayor o igual a 25 kg/m²) y 40.2% (n= 51) cumplía criterios de obesidad definida como un IMC mayor o igual a 30 kg/m².

El promedio de presión arterial sistólica fue de 114 mmHg y de diastólica de 74 mmHg (tabla 4). Un 6.3% (n= 8) de las pacientes tenían hipertensión arterial en

tratamiento con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (n= 5) o antagonistas del receptor de angiotensina (n= 3).

Encontramos un promedio de glucosa basal de 88.9 con intervalo de 60-254 mg/dl y glucosa a las 2 horas promedio de 119 mg/dl con intervalos entre 27-332 mg/dl. Un 11.6% (n=14) cumplieron criterios de glucosa alterada en ayuno, definida como glucosa en ayuno mayor o igual a 100 mg/dl, mientras que 25% (n=26) cumplió criterios de intolerancia a la glucosa, definida como glucosa a las 2 horas mayor o igual a 140 mg/dl. Nueve pacientes presentaron hipoglucemia durante la curva de tolerancia, definida como glucosa a las 2 horas menor o igual a 70 mg/l con media de 55.3 ± 11.7 e intervalo de 27-66 mg/dl. Diez pacientes (7.8%) de los casos presentaron diabetes tipo 2

La relación LH/FSH fue en promedio de 1.73. Un 9.4% (n= 10) tuvo una relación LH/FSH mayor o igual a 2.5. En 19 pacientes en quienes se utilizó el ensayo de testosterona con intervalo normal de 0.10-0.20 tuvieron un promedio de 0.96 ± 0.53 con intervalo de 0.34-2.21 ng/ml. En el resto de las pacientes (n= 85) en quienes se utilizó el ensayo de testosterona con intervalo normal 0.10-0.75 el promedio fue de 0.69 ± 0.60 con intervalo de 0.10-4.7 ng/ml. Un 40.4% (n= 42) tuvieron una concentración de testosterona por arriba del límite normal independientemente del ensayo utilizado. El promedio de androstenediona fue de 1350 ± 901.04 pg/ml y el 20% (n= 13) tuvieron valores por arriba del límite normal. El promedio de dehidroepiandrosterona (DHEA) fue de 16.3 ± 18.5 ng/ml, con 39.5% (n= 51) de los casos presentando niveles elevados. En 16 pacientes se determinaron testosterona libre con promedio 2.55 ± 3.84 ng/ml y 5 casos presentaron concentraciones

elevadas. En 33 se determinó DHEA sulfatada, con promedio de 226.6 ± 155.4 ng/ml y de estos 2 casos presentaron concentraciones elevadas. En total el 66.9% de las pacientes tuvieron concentraciones de andrógenos elevados (testosterona total, testosterona libre, androstenediona, DHEA o DHEAS).

En cuanto a las características ultrasonográficas el 34.1% (n= 44) no contaba con ultrasonido (US) pélvico, 41.4% (n= 53) tenían presencia de quistes ováricos, 3.9% (n= 5) aumento del volumen ovárico y 14.1% (n= 18) tuvieron un US sin alteraciones.

En 127 pacientes en quienes se contó con un perfil lipídico obtuvimos un promedio de colesterol total de 180 ± 33.6 mg/dl con intervalo de 122-296 mg/dl. Un promedio de colesterol HDL de 43.8 ± 13 mg/dl con intervalo de 14-81 mg/dl y colesterol LDL de 108.4 ± 29 mg/dl con intervalo de 40-207 mg/dl. El promedio obtenido de triglicéridos fue de 155.2 ± 96.9 mg/dl con intervalo de 24-743 mg/dl. Un 28% (n=33) de las pacientes tuvieron hipercolesterolemia, definida como colesterol total mayor o igual a 200 mg/dl o toma de tratamiento con estatinas. Un 43.5% (n=50) pacientes cumplieron criterios de hipertrigliceridemia, definida como concentración de triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl o tratamiento con fibratos. Finalmente, 73.5% (n=83) presentaron hipoalfalipoproteinemia, definida como colesterol HDL <50 mg/dl.

Se reportó tabaquismo en el 33.1% (n= 42) con un índice tabáquico promedio de 3.2 con intervalo de 0.15-10.

De los casos estudiados 14% (n= 18) tuvieron hipotiroidismo concomitante. Adicionalmente, 19 pacientes tenían otras comorbilidades entre ellas epilepsia, lupus eritematoso sistémico y cáncer de tiroides.

Obtuvimos el fenotipo de SOP en 128 pacientes. El fenotipo más frecuente fue hiperandrogenismo mas anovulación seguido de SOP severo y solo en una minoría se diagnosticó SOP ovulatorio. En la tabla 6 se muestran estos datos.

Tabla 6. Fenotipos de síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)

Características	Frecuencia	Porcentaje
SOP severo	44	34.4
Hiperandrogenismo mas anovulación	70	54.7
SOP ovulatorio	3	2.3
SOP leve	11	8.6

Se evaluó el índice HOMA en los diferentes fenotipos de SOP, sin encontrar diferencia significativa entre los fenotipos (P= 0.756). Los promedios se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. HOMA en los diferentes fenotipos de SOP

	N	Media	Límite inferior	Límite superior
SOP severo	36	3.70±3.1	2.64	4.76
Hiperandrogenismo más anovulación	49	3.63±3.7	2.56	4.70
SOP ovulatorio	2	2.44±0.5	1.85	6.73
SOP leve	8	4.8±3.1	2.29	7.43

En cuanto al riesgo cardiovascular en SOP se documentó el riesgo de presentar un evento cardiovascular en los siguientes 10 años de acuerdo a la escala de

Framingham en 116 pacientes. La mediana fue de 0.95% con intervalo intercuartilar 0.5 – 1.95%, sin diferencia entre fenotipos (P= 0.851).

El riesgo cardiovascular estimado por SCORE fue evaluado en 112 pacientes de las cuales 111 tuvieron riesgo promedio de mortalidad por enfermedad cardiovascular en los siguientes 10 años de 0 y 1 paciente tuvo riesgo de 2%.

Al comparar el riesgo cardiovascular de acuerdo al fenotipo del SOP no hubo diferencias con la escala de Framingham (P= 0.250) (tabla 8).

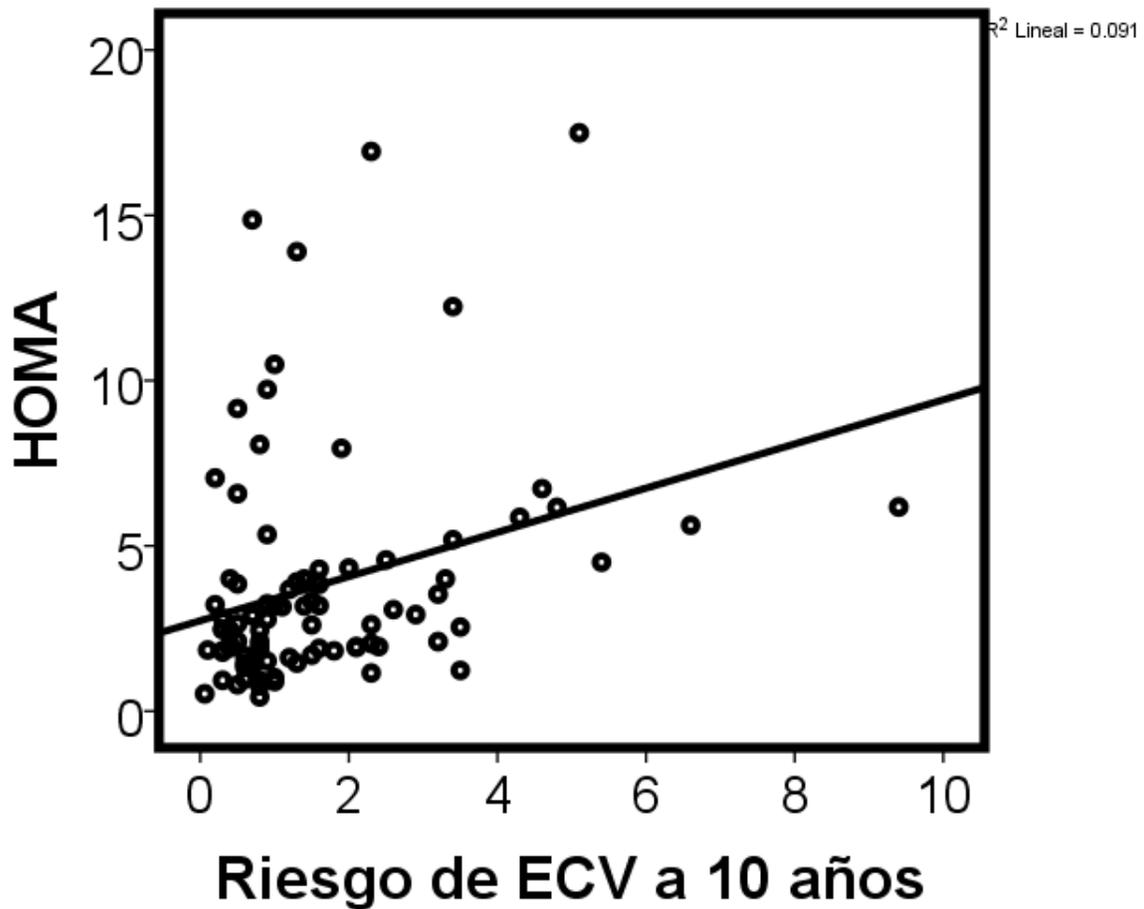
Tabla 8. Riesgo cardiovascular de acuerdo a la escala de Framingham

	N	Media	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
SOP severo	40	1.07	0.91	1.23
Hiperandrogenismo mas anovulación	60	1.12	0.94	1.29
SOP ovulatorio	2	0.9	0.90	0.90
SOP leve	10	1.63	0.25	3.0

En esta tabla vemos como el riesgo fue mayor en el fenotipo de SOP de hiperandrogenismo más anovulación, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo

Se encontró que el riesgo cardiovascular evaluado con la escala de Framingham tuvo una correlación con la resistencia a la insulina evaluada por el índice de HOMA $\rho= 0.350$ (P= 0.001) (figura 1) y con insulina basal $\rho= 0.291$ (P= 0.005), sin correlación con testosterona $\rho= 0.029$ (P= 0.777).

Figura 1. Correlación entre calificación de riesgo cardiovascular en la escala de Framingham y HOMA



En cuanto a riesgo cardiovascular de acuerdo a la American Heart Association (AHA) que clasifica a las pacientes con SOP en sin riesgo cardiovascular, en riesgo y riesgo, el 34.4% (n=44) de las pacientes no tenía riesgo cardiovascular, el 55.5% (n=71) estaba en riesgo de enfermedad cardiovascular y el 10.2% (n=13) de las pacientes estaba en riesgo alto de enfermedad cardiovascular.

La distribución del riesgo cardiovascular evaluado según los criterios de la AHA fue diferente de acuerdo a la presencia de resistencia a la insulina (P=0.012). Un mayor

porcentaje de las pacientes con presencia de resistencia a la insulina tuvieron riesgo y riesgo cardiovascular alto (tabla 9).

Tabla 9. Distribución de riesgo cardiovascular según AHA de acuerdo a presencia de resistencia a insulina

Riesgo CV por AHA	HOMA \geq 2.5	
	No	Si
Sin riesgo	18 (18.9%)	10 (10.5%)
En riesgo	26 (27.4%)	31 (32.6%)
Riesgo alto	1 (1.1%)	9 (9.5%)

No se encontró diferencia en la distribución del riesgo cardiovascular de acuerdo a la presencia de testosterona elevada ($P= 0.780$). En forma similar, no hubo diferencia en la distribución del riesgo cardiovascular de acuerdo al fenotipo del SOP ($P=0.243$) (tabla 10).

Tabla 10. Riesgo cardiovascular evaluado por la AHA en los diferentes fenotipos de SOP

Riesgo cardiovascular	Fenotipos			
	SOP severo	Hiperandrogenismo mas anovulación	SOP ovulatorio	SOP leve
Sin riesgo	15 (11.9%)	23 (18.3%)	0 (0.0%)	5 (4.0%)
En riesgo	28 (22.2%)	35 (27.8%)	2 (1.6%)	5 (4.0%)
Riesgo alto	1 (0.8%)	11 (8.7%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)

Discusión

El diagnóstico de SOP se hace al descartar otras patologías que provocan manifestaciones clínicas y bioquímicas similares como es el caso de HSC, hipotiroidismo, adenoma hipofisiario entre otras (2). Actualmente existen tres conjuntos de criterios propuestos por diferentes sociedades (NIH, AES y Rotterdam) para hacer el diagnóstico de SOP. Todos estos consensos están basados en opiniones de expertos y no hay criterios estandarizados. (1,2)

Actualmente se proponen los criterios de Rotterdam para diagnóstico de SOP, en los cuales se da el mismo peso diagnóstico al hiperandrogenismo clínico o bioquímico, a la presencia de anovulación y a los cambios morfológicos ováricos demostrados por ultrasonografía. (1, 2)

En esta serie en el INCMNS se evaluaron 129 pacientes en 13 años descartando otras causas de anovulación e hiperandrogenismo. De estas 129 pacientes la edad de presentación de alteración menstrual fue de 16 años con rangos entre 10-36 años. La mayoría tenía grado alto de escolaridad y solo una era analfabeta. Esto indica que no hay un factor socioeconómico relacionado con esta patología. Llama la atención el porcentaje de estas mujeres que refirió antecedentes familiares de enfermedad entre ellas DM tipo 2, cardiopatía isquémica e hipertensión arterial, probablemente mayor a la población general lo que no podemos determinar ya que se necesitaríamos un estudio control para definirlo. Los principales síntomas, en concordancia con lo descrito en la literatura fueron las alteraciones menstruales hasta en un 97.7%, con intervalos hasta de 1 año de amenorrea, lo cual sugiere la dificultad de embarazo en estas pacientes. La alopecia se presentó en un menor

porcentaje (7.8%) ya que este síntoma es un síntoma más característico de hiperandrogenismo severo observado en neoplasias ováricas y adrenales. (2)

No logramos determinar la severidad de hiperandrogenismo a través del hirsutismo, midiendo la escala de Ferriman Galwell ya que en los expedientes no todas las pacientes tuvieron esta variable.

La relación LH/FSH se encontró mayor a 2.5 en 9.4% de los casos, lo que demuestra según lo referido en la literatura que la ausencia de un nivel elevado de LH no excluye el diagnóstico de SOP y reforzando porque los niveles de gonadotropinas nunca han sido incluidos en los criterios diagnósticos de SOP. (1-3, 5)

No logramos obtener características ultrasonografías de todas las pacientes, lo que fue un factor desfavorable para nuestra investigación, sin embargo, la mayoría de las pacientes que tenía US pélvico cumplió con criterios morfológicos de SOP.

Como era lo esperable, el fenotipo de SOP de hiperandrogenismo mas anovulación fue el más frecuente (54.7%) lo que sugiere la relación de hiperandrogenismo y anovulación como manifestaciones clásicas de presentación en estas pacientes. (5)

Se documentó obesidad y sobrepeso en el 40.2% y 71.3% respectivamente lo que confirma lo reportado en la literatura en nuestra población en pacientes con SOP ubicando a estas pacientes en población de mayor riesgo para enfermedades cardiovasculares. En forma semejante a lo reportado por otros autores, en esta serie de casos el 53.1% que correspondía a 51 pacientes presentó resistencia a insulina con glucosa alterada en ayuno en 11% e intolerancia a carbohidratos en 25% con lo que confirmamos que SOP guarda una estrecha relación con el desarrollo

posterior de DM tipo 2. Esto obliga a orientar a estas pacientes de forma temprana a que adquieran estilos de vida más saludables.

Interesantemente se encontró la presencia de hipoglucemia a las dos horas durante la CTOG en 9 pacientes las que tenían presencia de hiperinsulinismo (datos no mostrados).

Pudimos comprobar que también nuestra población presenta niveles más altos de colesterol LDL y triglicéridos que es uno de los factores reportados en la literatura asociados a riesgo cardiovascular. Así mismo la presencia de dislipidemia aterogénica, similar a la observada en pacientes diabéticos constituida por aumento de triglicéridos y disminución de HDL fue observada. El 73% de las pacientes presentó hipoalfalipoproteinemia.

Un porcentaje significativo de la población reportó tabaquismo (33%) y esto aumenta el riesgo cardiovascular en estas pacientes.

El uso de las escalas de riesgo cardiovascular tanto de Framingham como SCORE presentó limitantes en esta población ya que están diseñadas para el estudio de poblaciones con edad mayor (mayores a 20 años). Lo que nos lleva a sugerir el desarrollo de mejores escalas para la predicción de riesgo cardiovascular en poblaciones jóvenes. (13)

El riesgo cardiovascular en SOP según las diferentes escalas de riesgo cardiovascular (Framingham, SCORE) fue bajo. El riesgo fue similar en los diferentes fenotipos de SOP, sin embargo, aunque no estadísticamente significativo, se observó mayor riesgo en el fenotipo clásico.

Se identificó una fuerte correlación entre la calificación en la escala de riesgo cardiovascular de Framingham y el índice HOMA que evalúa resistencia a insulina. En forma similar al evaluar riesgo cardiovascular con lo sugerido por AHA también se observó una asociación con presencia de resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular.

Deben hacerse notar algunas limitantes del presente estudio. Fue un estudio transversal y la información fue obtenida de expedientes, en los cuales hacían falta datos clínicos, bioquímicos y morfológicos. Algunas pacientes no continuaron en seguimiento y por tanto no se contó con más estudios para una mejor caracterización fenotípica. Las escalas de riesgo cardiovascular actuales no toman en cuenta edades tempranas en la población, lo que provocó que la mayoría de las pacientes, algunas a pesar de tener múltiples factores de riesgo, fueran calificadas con riesgo cardiovascular bajo.

Sin embargo, el estudio incluyó un número considerable de casos con claro diagnóstico de SOP, abarcó un período de 13 años de experiencia y se contó en la mayoría de los casos con las variables necesarias para clasificarlos en los diferentes fenotipos y realizar el cálculo del riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

El SOP es una entidad con causas multifactoriales. El diagnóstico se establece después de haber descartado otras causas de anovulación e hiperandrogenismo.

El diagnóstico debe llevarse a cabo en forma oportuna para prevenir algunas manifestaciones asociadas al síndrome como hiperglucemia, dislipidemia y síndrome metabólico, al igual que la progresión a DM tipo 2.

Después de más de una década del desarrollo de escalas de riesgo cardiovascular aun no contamos con escalas que puedan estimar el riesgo en forma adecuada en poblaciones jóvenes con riesgo incrementado.

El tratamiento del síndrome debe ser integral, incluyendo la detección y tratamiento de las comorbilidades metabólicas asociadas al mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012; 33:981-1030.
2. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352:1223
3. Shannon M, Wang Y. Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. *J Midwifery Womens Health.* 2012; 57:221-30.
4. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:4565-92
5. Norman RJ1, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007; 370:685-97.
6. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, Lehnert H. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012; 33:812-41
7. Bates GW, Legro RS. Longterm management of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 373:91-7.
8. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003 Jun; 24:302-12
9. Tomlinson J, Millward A, Stenhouse E, Pinkney J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome: what are the risks and can they be reduced? *Diabet Med* 2010; 27: 498–515.

10. ML, Roger VL, St Sauver J, Brown RD Jr, Cha S, Rhodes DJ. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med.* 2012; 70:74-80.
11. Scicchitano P, Dentamaro I, Carbonara R, Bulzis G, Dachille A, Caputo P, Riccardi R, Locorotondo M, Mandurino C, Matteo Ciccone M. Cardiovascular Risk in Women with PCOS. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10:611-8
12. Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? Cooney MT1. *Circulation.* 2010; 122:300-10.
13. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts. *Eur Heart J.* 2007 Oct; 28(19):2375-414
14. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May; 95(5):2038-49
15. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen

- measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr; 93(4):1276-84.
16. Banaszewska B¹, Spaczyński RZ, Pelesz M, Pawelczyk L. Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo- and hyperinsulinemia. *Rocz Akad Med Białymst.* 2003; 48:131-4.
 17. Ming-I. Hsu. Changes in the PCOS phenotype with age. *Steroids* 78 (2013) 761–766
 18. Heald A, Whitehead S, Anderson S, Cruickshank K, Riste L, Laing I, Rudenski A, Buckler H.. Screening for insulin resistance in women with polycystic ovarian Síndrome. *Gynecological Endocrinology*, February 2005; 20(2): 84
 19. Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C.. Endothelial Dysfunction in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: Relationship with Insulin Resistance and Low-Grade Chronic Inflammation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(11):5592–5596
 20. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased
 21. Cardiovascular risk independent of obesity. *Fertility and sterility* vol. 73, no. 1, january 2000.
 22. Guo M, Chen ZJ, Macklon NS, Shi YH, Westerveld HE, Eijkemans MJ, Fauser BC, Goverde AJ.. Cardiovascular and metabolic characteristics of infertile

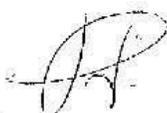
- Chinese women with PCOS diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Reproductive BioMedicine Online* (2010) 21, 572– 580
23. Anuja Dokras. Cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Steroids* 78 (2013) 773–776
24. Hillman JK, Johnson LN, Limaye M, Feldman RA, Sammel M, Dokras A. Black women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have increased risk for metabolic syndrome and cardiovascular disease compared with white women with PCOS. *Fertility and Sterility* Vol. 101, No. 2, February 2014
25. Karin Schenck-Gustafsson^{a,b}, Margaret Rees. Cardiology for gynecologists—A minireview. *Maturitas* 75 (2013) 386– 391.
26. Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanová L, Zullo F, Lombardi G, Colao A. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(8):3696–3701
27. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA.. Adverse Lipid and Coronary Heart Disease Risk Profiles in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: Results of a Case-Control Study. *J Clin Epidemiol* Vol. 51, No. 5, pp. 415–422, 1998
28. Pierpoint T¹, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS.. Mortality of Women with Polycystic Ovary Syndrome at Long-term Follow-up. *J Clin Epidemiol* Vol. 51, No. 7, pp. 581–586, 1998

29. Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R. The Severity of Menstrual Dysfunction as a Predictor of Insulin Resistance in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*, December 2013, 98(12)
30. Bentley-Lewis R¹, Seely E, Dunaif A. Ovarian Hypertension: Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011 June; 40(2): 433
31. Gateva AT, Kamenov ZA. Markers of visceral obesity and cardiovascular risk in patients with polycystic ovarian syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 164 (2012) 161–166
32. Guzick DS. Cardiovascular risk in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug; 89(8):3694-5.

AUTORIZACIÓN



Dr. Sergio Ponce de León
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán (INCMNSZ)



Dra. Paloma Almeda Valdés
Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Director De Tesis.



Dr. Francisco J. Gómez Pérez
Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Co.asesor de Tesis.