

Síndrome de ovario poliquístico: el enfoque del internista

Marcela Rodríguez Flores*

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico es un estado hiperandrogénico reconocido como trastorno ginecológico en mujeres en edad fértil, por su fenotipo de exceso de hormonas androgénicas y por ser la principal causa de trastornos de la menstruación y la fertilidad que provocan el cuadro clínico clásico y que motivan la búsqueda de atención médica en la mayoría de las pacientes. Cada vez se apoya más el papel de los factores asociados y quizás predisponentes de la enfermedad, como la obesidad y la resistencia a la insulina, que han incrementado cada vez más su incidencia y repercusiones en la salud pública. En los últimos años se ha podido entender mejor cómo el exceso de hormonas androgénicas y las alteraciones ovulatorias del síndrome pueden interactuar con fenómenos metabólicos como la obesidad y la resistencia a la insulina, promoviendo una cascada de alteraciones en la secreción y función de hormonas y citocinas que contribuyen al cuadro clínico. Por ello, además de ser una enfermedad que requiere tratamiento por parte de ginecólogos y endocrinólogos para mejorar la fertilidad y disminuir las consecuencias del exceso de andrógenos, el síndrome de ovario poliquístico es un padecimiento que debe sospecharse, reconocerse y abordarse con medidas que, en muchos casos, incluyen la modificación de hábitos de alimentación y ejercicio en un grupo amplio de mujeres en la atención primaria y secundaria, en virtud de su elevada prevalencia en mujeres en edad reproductiva y por la relación que guarda con las enfermedades crónicas no trasmitibles.

Palabras clave: resistencia a la insulina, obesidad, riesgo cardiovascular, hiperandrogenismo.

ABSTRACT

The polycystic ovary syndrome is an hyperandrogenic state which has been recognized as a gynecologic disorder on premenopausal women by its phenotype of androgenic hormones in excess and for being the main cause of menses and fertility disorders which conform the classical clinical picture and motivate the seek for treatment in most patients. However, there is progressive support for the role of associated and maybe predisposing factors within the disease, such as obesity and insulin resistance, which have increased their incidence and reflection in public health. In the latest years there has been a better understanding of how can the androgenic hormones in excess and the ovulatory alterations interact with metabolic disorders such as obesity and insulin resistance promoting a cascade of disturbances on the secretion and function of hormones and cytokines which contribute with the clinical picture. That is why besides being a disease which requires treatment by gynecologists and endocrinologists to improve fertility and diminish the consequences of the androgen excess, the polycystic ovary syndrome is an entity which has to be suspected, recognized and approached with measures that in many cases include the modification of eating and exercise habits in a broad group of women on the primary and secondary care owing to its high prevalence on premenopausal women and the relationship it has with chronic non-communicable diseases.

Key words: Insulin resistance, obesity, cardiovascular risk, hyperandrogenism.

* Médica adscrita al servicio de Medicina Interna, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Posgrado en obesidad por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, DF.

Correspondencia: Dra. Marcela Rodríguez Flores. Correo electrónico: chelorf76@yahoo.com
Recibido: 26 de agosto 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Flores M. Síndrome de ovario poliquístico: el enfoque del internista. Med Int Mex 2012;28(1):47-56.

El síndrome de ovario poliquístico es una afección heterogénea asociada con elevación de andrógenos y disfunción ovárica en mujeres en edad reproductiva, que pueden o no acompañarse de ovarios poliquísticos.¹ También es frecuente que las pacientes cursen con obesidad,² resistencia a la insulina^{3,4} y trastornos en el perfil de lípidos.^{5,6,7} Los primeros en describirlo fueron Stein y Leventhal, en 1935,⁸ quienes observaron la asociación de amenorrea, hirsutismo, obesidad y ovarios poliquísticos. Desde entonces, con el avance en los

estudios de imagen así como 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 detectar a las pacientes afectadas. Los criterios establecidos 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 1) eran los más aceptados hasta hace seis años, cuando se revisaron en el Consenso de Rotterdam del 2003,¹⁰ y se incluyó como criterio mayor la presencia de ovarios poliquísticos (Cuadro 2). Sin embargo, no se ha alcanzado un consenso que abarque a la totalidad de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico debido a la gran heterogeneidad que lo caracteriza y a que algunas pacientes tienen 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 toda la información disponible y guiar en su diagnóstico e investigación, concluyeron que el síndrome de ovario poliquístico debe considerarse 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 los estudios que evaluaron los aspectos epidemiológicos y fenotípicos del síndrome establecieron que los “criterios mayores” deben incluir (en orden de importancia): 1) Ele-

vación sérica o tisular de andrógenos (hiperandrogenemia o hiperandrogenismo), 2) oligoovulación, y 3) exclusión de otras causas, catalogándolo como un trastorno de exceso de andrógenos de exclusión, con una etiología o consecuencias ováricas.

Epidemiología

Se estima que lo padecen 4% de las mujeres en edad fértil.^{1,13} Sin embargo, otras publicaciones reportan una prevalencia de hasta 10%¹⁴ en poblaciones con mayor riesgo, lo que lo convierte en la forma más común de infertilidad anovulatoria.³

Este síndrome se presenta con mayor frecuencia en mujeres obesas y diabéticas con resistencia a la insulina.^{2,15} La prevalencia de obesidad en México se ha incrementado rápidamente como consecuencia de los estilos de vida sedentarios y con elevado consumo de azúcares refinados y grasas saturadas.¹⁶ La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006 reportó una prevalencia de sobrepeso y obesidad cercana al 70% en mujeres mayores de 20 años.¹⁷ Este incremento progresivo de su prevalencia se acompaña de mayores 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 40% en mujeres con del síndrome,^{18,19} y que se conoce una predisposición en la población mexicana a la diabetes mellitus tipo 2,²⁰ se puede suponer que la prevalencia de este síndrome se incremen-

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de investigación para el síndrome de ovario poliquístico (Instituto Nacional de Salud, Abril, 1990)

<i>Definitivos o probables</i>	<i>Posibles</i>
Hiperandrogenismo	64%
Exclusión de otras causas	0%
Exclusión de HSC	59%
Disfunción menstrual	52%
Hiperandrogenismo clínico	48%
Resistencia a la Insulina	69%
Inicio en la perimenarca	62%
Relación LH/FSH aumentada	55%
Ovarios poliquísticos por USG	52%
Hiperandrogenismo clínico	52%
Disfunción menstrual	45%

LH = hormona luteinizante; FSH = hormona folículo estimulante; HSC = hiperplasia suprarrenal congénita

Cuadro 2. Revisión de los criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico del 2003 (2 criterios de 3)

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

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

tará y que parte de su diagnóstico y tratamiento incluyen la disminución de la obesidad y la resistencia a la insulina

Fisiopatología

El síndrome de ovario poliquístico es un padecimiento heterogéneo en su cuadro clínico y en su fisiopatología.²¹ Como todo síndrome no tiene una sola causa y no se puede establecer hasta el momento un mecanismo predominante en las mujeres que lo padecen, pero se han demostrado varios trastornos relacionados entre sí que predisponen al inicio y la evolución del síndrome y que originan un círculo vicioso en el que 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 con 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

La síntesis de las hormonas sexuales en los ovarios ocurre a partir del colesterol, que 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-lisasa, se sintetiza la androstenediona, que es convertida por la 17β-hidroxiesteroidoide-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 provocando un aumento en la síntesis de andrógenos en los ovarios.^{25,26} La inadecuada estimulación por parte de la FSH contribuye al cese de 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 a la producción excesiva de andrógenos.²⁷

La hipótesis de la estrona propone que la androstenediona proveniente de la síntesis suprarrenal que se aromatiza periféricamente en estrona,²⁸ sensibiliza 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 Sólo la testosterona y la dihidrotestosterona son verdaderos andrógenos que interactúan con el receptor de andrógenos para inducir signos de virilización.

Relación del síndrome de ovario poliquístico con el síndrome metabólico

Los consensos sobre el síndrome de ovario poliquístico no consideran a 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 una elevada prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2.^{19,30} 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 en las mujeres obesas con este síndrome.³³

Con base en la relación epidemiológica que guarda el 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 producir andrógenos.^{3,34} Esto coincide con la relación inversa observada entre las concentraciones de testosterona y la sensibilidad a la insulina.³⁵ Además, la insulina inhibe la síntesis hepática de la globulina fijadora de esteroides sexuales (SHBG) que 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 al favorecer el hiperinsulinismo, que 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 poliquístico³⁹ que contribuye a la rápida aparición de diabetes mellitus tipo 2 en las mujeres que lo padecen.

A este síndrome también se asocia la 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 afectadas también 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 padecer el 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 mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares según todas las diferentes clasificaciones de riesgo.⁴¹

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 las concentraciones 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 pueden atribuirse las complicaciones cardiovasculares a la exposición crónica a los factores de riesgo que acompañan al síndrome y cuánto 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;^{52,53,54} en algunos se ha observado que los andrógenos endógenos se relacionan inversamente con indicadores de aterosclerosis y, por lo tanto, de riesgo cardiovascular.^{48,55,56,57}

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 es el crecimiento de vello terminal de forma excesiva y con patrón masculino en las mujeres.⁶⁰ Las regiones anatómicas en donde se debe corroborar son el labio superior, el mentón, la región anterior del tórax, la región dorsal superior del tórax, la región dorsal inferior del tórax, el abdomen superior, el abdomen inferior, los brazos, los antebrazos, la cadera, y las piernas.⁶¹ La determinación de las concentraciones de testosterona libre y el índice de testosterona libre son los métodos más sensibles para diagnosticar hiperandrogenemia.¹⁰ Se consideran diagnósticos concentraciones de testosterona iguales o mayores a 60 ng/dL ó 2.4 nmol/L;¹ sin embargo, las concentraciones 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 las concentraciones de LH por arriba de 10 UI/L,⁶² 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 las concentraciones de SHBG una vez confirmada la hiperandrogenemia ya que algunas pacientes pueden contar con cifras de testosterona libre elevada en presencia de testosterona total normal por disminución de ésta. 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 períodos menstruales por año), amenorrea o anovulación, pero se ha demostrado que un pequeño grupo de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (aproximadamente 20%) tienen ciclos menstruales normales con ovulación regular (11). Los estudios de laboratorio esenciales incluyen la determinación de FSH, LH, y en adolescentes se recomienda determinar la TSH (el distiroidismo puede ocasionar irregularidades menstruales) y prolactina (para descartar adenomas hipofisiarios).⁶⁵

Los ovarios poliquísticos se diagnostican por engrosamiento del estroma ovárico con ocho o más quistes subcapsulares de 10 mm o menos de diámetro⁶⁶ por ultrasonido transvaginal o abdominal en mujeres que no estén

recibiendo anticonceptivos hormonales. Sin embargo, hasta 23% de las mujeres sanas pueden 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 la 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 se consideran alta sensibilidad a la insulina, mientras que los valores altos indican baja sensibilidad a la insulina o resistencia a ésta.⁷⁰ El clamp euglucémico hiperinsulinémico se considera el patrón de referencia para la determinación de resistencia a la insulina;⁷¹ sin embargo, sólo se realiza para fines de investigación y no está disponible en la práctica clínica. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda descartar la intolerancia a la glucosa, trastorno en 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 (IMC) mayor o igual a 25 kg/m², historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer o segundo grado, sedentarismo, grupos de alto riesgo (incluye población hispana), antecedentes de diabetes gestacional o neonatos con peso mayor a 4 kg al nacimiento, y personas con los datos clínicos de resistencia a la insulina arriba 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 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 la 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. También es conveniente descartar trastornos de la fertilidad y datos clínicos de hiperandrogenismo en mujeres con 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

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, actúan bloqueando 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 induciendo 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 menstruarán con índice de concepción del 40-60% en seis meses.⁷³

El tratamiento del hirsutismo combina la remoción mecánica del vello y diversos fármacos que se dividen en: 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, que era la única indicación de su empleo anteriormente. Su administración también parece modificar las concentraciones 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 con 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 pacientes con síndrome de ovario poliquístico como un grupo de riesgo para 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 coadyuvantes han mostrado mejorar algunos componentes del síndrome los medicamentos para la reducción de peso, como el orlistat,⁸⁰ y la cirugía bariátrica en las mujeres con obesidad extrema ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) 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 quienes padecen síndrome metabólico y para tratar las alteraciones en la ovulación y la fertilidad solamente en las que 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 pacientes;⁸² por ello se recomienda su indicación en pacientes sin 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.^{51,83} 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 disminuyen el riesgo de diabetes y las concentraciones 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 disminuir las alteraciones de la fertilidad⁸⁶ y su administración durante el embarazo reduce 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 Con 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 tratamientos no farmacológicos que se empleaban para restaurar la menstruación y mejorar el índice de embarazos en caso de fallar la inducción del embarazo con citrato de clomifeno son la resección en cuña y el electrocauterio de los ovarios. Su efecto no ha mostrado ser duradero, no modifica la resistencia a la insulina,^{91,92} y su empleo se ha descontinuado progresivamente con el éxito del tratamiento farmacológico.

CONCLUSIONES

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno heterogéneo con una elevada prevalencia que afecta la fertilidad en mujeres en edad reproductiva. En la actualidad se reconoce también como una condición que predispone o que puede acompañarse con mayor frecuencia de alteraciones metabólicas con implicación cardiovascular, predominantemente que se deben tener presentes en la atención, aunque no sea el motivo de consulta ya que con los datos clínicos que se obtienen rápidamente por interrogatorio y la exploración física se puede reconocer y tratar a pacientes con mayor riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles.

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):129-40.

Cuadro 3. Tratamiento farmacológico de pacientes con 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
Espiranolactona	Hirsutismo	200 mg/día

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. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998;51:415-422.
6. Meirow 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. Berneis 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, eds. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992: 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, Iuorno 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. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahras-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082.
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;5(1A):113-122.
17. Oláiz 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, Iuorno 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, Gonzalez 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 hypothalamic-pituitary 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 hyperandrogenism 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, Kunselman 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;25:1217-1222.
 33. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC. Insulin, Somatotropic, 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 JL, 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 EJR, 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, Vatasas 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 Reviews* 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):2545-2549.
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, Guilloteau 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. Deligeorgoglou 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;1992:19-28.
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 casting 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 poly-
cystic 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, Mantiero 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, Iuorno 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, Iuorno 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 cauterization 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: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328:1-5.