



Análisis endocrino y metabólico de los fenotipos del síndrome de ovarios poliquísticos

René Jaime Toro Calzada,* María de Lourdes Estrada Soria,** Mara Guadalupe Cárdenas Navidad***

RESUMEN

Antecedentes: la primera estandarización para el diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos se realizó en el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de Estados Unidos en 1990; en ella se tomó en cuenta el hiperandrogenismo y la anovulación. En 2003, en la Reunión de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva en Rotterdam, se añadió el concepto de ovarios poliquísticos y se consideró que tener dos de los tres criterios era suficiente; sin embargo, hay pocos datos sobre las complicaciones metabólicas que sufren las mujeres con los fenotipos definidos por el criterio de Rotterdam, especialmente en ausencia de hiperandrogenismo. Por ello, se ha puesto en duda la aplicación de estos criterios en la práctica clínica.

Objetivo: conocer las características endocrino-metabólicas y clínicas de los diferentes fenotipos del síndrome.

Pacientes y método: del 1 de enero de 2009 al 31 de mayo de 2010, en la Clínica de Reproducción Humana del Hospital General Tacuba del ISSSTE, se realizó un estudio prospectivo, observacional y comparativo de 70 pacientes de 15 a 45 años de edad con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos según los criterios de Rotterdam. Las pacientes se clasificaron en los cuatro fenotipos, y se analizaron sus características metabólicas y endocrinas.

Resultados: en el fenotipo completo y en el fenotipo C (hiperandrogenismo + poliquistosis), las características metabólicas y endocrinas son más marcadas; en cambio, la relación cintura-cadera y la prolactina en el fenotipo B (hiperandrogenismo + ovulación) fueron estadísticamente más bajas. El fenotipo D (poliquistosis + anovulación) es el menos afectado metabólicamente y tal vez represente una transición a los estados más graves.

Conclusiones: los fenotipos que incluyen hiperandrogenismo, ya sea el fenotipo completo o con poliquistosis, son los de mayor riesgo.

Palabras clave: ovarios poliquísticos, fenotipos, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Background: First standardization for diagnosis of polycystic ovaries syndrome was that of National Institute of Child Health and Human Development in 1990, which included hyperandrogenism and anovulation. In 2003, European Society of Human Reproduction and Embryology and American Society of Reproductive Medicine added concept of polycystic ovaries. There is a few information about metabolic complications in women with phenotypes defined according to Rotterdam criteria, especially in the case of phenotypes without hyperandrogenism.

Objective: To elucidate metabolic-endocrine difference among polycystic ovaries syndrome phenotypes.

Patients and method: We designed a prospective, observative and comparative study at Reproductive Medicine Clinic from General Hospital Tacuba (ISSSTE) that included 70 patients between 15 and 45 years old with polycystic ovary syndrome diagnosed according to Rotterdam definition, from January 1, 2009 to May 31, 2010. They were classified in four different phenotypes in order to analyze their endocrine-metabolic issues.

Results: Complete phenotype and phenotype C (hyperandrogenism + polycystic) had remarkable metabolic and endocrine characteristics. Patients with phenotype B (oligoovulation + hyperandrogenism) had lower waist-hip ratio and prolactin concentrations. Phenotype D (oligoovulation + polycystic) represent a form of PCOS intermediate or milder metabolic risk profile.

Conclusions: Phenotypes with hyperandrogenism are of higher risk, whereas phenotype without hyperandrogenism has a less risky metabolic profile.

Key words: polycystic ovary syndrome, phenotypes, metabolic syndrome.

* Jefe del servicio de Ginecología y Obstetricia.

** Clínica de Reproducción Humana.

*** Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia. Hospital General Tacuba, ISSSTE.

Este artículo debe citarse como: Toro-Calzada RJ, Estrada-Soria ML, Cárdenas-Navidad MG. Análisis endocrino y metabólico de los fenotipos del síndrome de ovarios poliquísticos. Rev Mex Reprod 2011;3(3):118-122.

En 1935, Stein y Leventhal reportaron siete casos de ovarios poliquísticos y amenorrea concomitantes con obesidad, hirsutismo e irregularidades menstruales desde la menarquia.¹ La primera estandarización para el diagnóstico de este síndrome se hizo en 1990 en el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de Estados Unidos, y en ella se tomaba en cuenta el hiperandrogenismo y la anovulación. En 2003, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva se reunieron en Rotterdam, donde añadieron el concepto de ovarios poliquísticos y delimitaron el diagnóstico a dos de los tres criterios.² La Sociedad de Exceso de Andrógeno unió, en 2006, la poliquistosis, la anovulación (o ambas) en el término “disfunción ovárica”; bajo este criterio, no existe síndrome de ovario poliquístico (SOP) en ausencia de hiperandrogenismo.³

Las mujeres con este síndrome muestran una alta incidencia de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus no insulino dependiente en comparación con sujetos control.⁴ El riesgo de que estas pacientes tengan síndrome metabólico es 11 veces mayor;⁵ también se observa aumento de la relación triglicéridos-HDL.⁶ La mayor parte de estos datos se basa en estudios en los que se define al síndrome de ovarios poliquísticos bajo los criterios de Rotterdam. Hay poca información sobre las complicaciones metabólicas que sufren mujeres que tienen fenotipos definidos por las guías de Rotterdam, especialmente el fenotipo carente de hiperandrogenismo.^{7,8} Por estas razones, se ha puesto en duda la aplicación de los lineamientos en la práctica clínica.⁹

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de los antecedentes familiares y las complicaciones metabólicas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, así como las características endocrinas de los fenotipos de este padecimiento según los criterios de Rotterdam.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, abierto, observacional y comparativo con pacientes de la Clínica de Reproducción Humana diagnosticadas con síndrome de ovarios poliquísticos según los lineamientos de Rotterdam (ano-

vulación, poliquistosis ovárica, hiperandrogenemia –o los tres– o hirsutismo) del 1 de enero de 2009 al 31 de mayo de 2010. Los criterios de inclusión fueron: tener entre 15 y 45 años de edad y padecer el síndrome. Los criterios de exclusión fueron: tener hiperplasia suprarrenal congénita de aparición tardía, tumores productores de andrógenos, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, síndrome de Cushing y HAIR-AN. Se eliminaron las pacientes cuyo expediente clínico estuviera incompleto.

Después de calcular la testosterona (0.1-0.9 ng/mL), la androsterona y la S-DHEA, se dividió a las mujeres en cuatro grupos según su fenotipo: en el fenotipo A se incluyeron las que tenían la tríada diagnóstica completa (oligo-anovulación, poliquistosis e hiperandrogenismo clínico o de laboratorio); en el fenotipo B, las que tenían hiperandrogenismo y oligo-anovulación; en el fenotipo C, las que tenían hiperandrogenismo y poliquistosis; y en el fenotipo D aquellas que tenían poliquistosis y oligo-anovulación.

La poliquistosis se definió, por ultrasonido, según los criterios de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, ASRM (más de 12 folículos, de 2 a 9 mm): hiperandrogenismo clínico por más de siete puntos de la clasificación de Ferriman-Gallwey modificada por la ASRM y acné o hiperandrogenemia por aumento de testosterona (30 a 95 ng/dL) o sulfato de dehidroepiandrosterona (18 a 391 mcg/dL).

Para cada uno de los grupos se tabularon los antecedentes familiares de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, la existencia de síndrome metabólico (definido por IMC mayor de 30, triglicéridos en concentraciones superiores a 150 mg/dL, presión arterial de más de 130/90 o tratamiento antihipertensivo, relación cintura-cadera mayor de 0.85, glucemia de más de 100 mg/dL o administración de hipoglucemiantes. No pudo determinarse la insulina). En el análisis se utilizó la ji al cuadrado y la *t* de Student. Se compararon las características endocrinas y metabólicas de los fenotipos B, C y D con las del fenotipo A.

RESULTADOS

Del 1 de enero de 2009 al 31 de mayo de 2010 se reclutaron 70 pacientes con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos en la Clínica de Reproducción Humana. Los límites de edad de las pacientes fueron 15 y 45 años, y se

distribuyeron de la siguiente manera: 26 mujeres (37%) de 15 a 19 años, 12 (17%) de 20 a 29 años, 28 (40%) de 30 a 39 años, y cuatro (6%) mayores de 40 años.

En cuanto al fenotipo, y de acuerdo con los tres criterios, se encontraron 10 mujeres (14.2%) con fenotipo A; 36 (51.4%) con fenotipo B; cuatro (5.7%) con fenotipo C, y 20 (28.5%) con fenotipo D.

Los resultados, según las características clínicas de cada uno de los fenotipos, fueron los siguientes: cuatro pacientes con fenotipo A (40%) tenían síndrome metabólico; ocho (80%) refirieron antecedentes familiares de hipertensión arterial; seis (60%) tenían antecedentes familiares de diabetes mellitus, aunque ninguna padecía diabetes mellitus ni hipertensión. En el fenotipo B (27.7%), 10 pacientes sufrían síndrome metabólico, 26 (72%) tenían antecedentes familiares de hipertensión arterial, 22 (61%), antecedentes familiares de diabetes mellitus, dos (5.5%) refirieron tener hipertensión arterial y dos más (5.5%), diabetes mellitus. En el fenotipo C, dos pacientes tuvieron síndrome metabólico (50%), todas mencionaron antecedentes de hipertensión arterial sistémica y dos, antecedentes de diabetes mellitus (50%), pero ninguna refirió hipertensión ni diabetes. En el fenotipo D, sólo dos pacientes (10%) tuvieron síndrome metabólico, 12 (60%), antecedentes familiares de hipertensión arterial, 10 (50%), antecedentes familiares de diabetes mellitus, dos (10%) tenían hipertensión arterial sistémica y ninguna era diabética (Cuadro 1).

Los resultados endocrino-metabólicos para el fenotipo A fueron: FSH, 4.3 mUI/mL; LH, 6.16 mUI/mL; prolactina, 33 ng/mL; IMC, 31.26; relación cintura-cadera, 0.92; glucosa, 89.4 mg/dL; triglicéridos, 214.4 mg/dL, y presión arterial, 122/80 mmHg. Para el fenotipo B fueron: FSH, 4.6 mUI/mL; LH, 6.4 mUI/mL; prolactina, 6.4 ng/L; IMC, 29.7; relación cintura-cadera, 0.84; glucosa, 93 mg/dL; triglicéridos, 194.72 mg/dL, y presión arterial, 116/76 mmHg. Para el fenotipo C fueron: FSH, 4.69 mUI/mL; LH, 2.13 mUI/mL; prolactina, 28 ng/mL; IMC, 31.7; relación cintura-cadera, 0.90; glucosa, 90 mg/mL; triglicéridos, 183.5 mg/dL, y presión arterial, 50/50 mmHg. Para el fenotipo D, los resultados fueron: FSH, 4.4 mUI/mL; LH, 7.36 mUI/mL; prolactina, 10.5 ng/mL; IMC, 22.5; relación cintura-cadera, 0.81; glucosa, 85.4 mg/dL; triglicéridos, 87.58 mg/dL, y presión arterial 109/70 mmHg.

Los tres últimos fenotipos se compararon contra el fenotipo A, como se muestra en el Cuadro 2.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este estudio permitió determinar las diferencias en los cuatro fenotipos según los criterios de Rotterdam, utilizando como punto de comparación el fenotipo completo (hiperandrogenismo, oligo-anovulación y poliquistosis). Las limitantes fueron el número de pacientes y el no contar con grupo control.

El fenotipo más común en las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos fue el B (oligo-anovulación e hiperandrogenismo); esto en contraste con los hallazgos de Shroff y col., en donde el fenotipo más frecuente fue el completo (A), mientras que los otros representaron 13 a 14%.⁸ Es posible, sin embargo, que el diagnóstico ultrasonográfico, realizado por el servicio de imagenología, no haya sido preciso, aunque esto le da un carácter de imparcialidad.

En el fenotipo A (completo) y en el C (hiperandrogenismo más poliquistosis) se encontró con mayor frecuencia (40-50%) síndrome metabólico, aunque no fue estadísticamente significativo, tal vez por el número limitado de pacientes. En el fenotipo B el síndrome metabólico se encontró en 35%, en tanto que en el D resultó estadísticamente menor (10%) cuando se comparó con el fenotipo A. Estos hallazgos son similares a los de Shroff y col., quienes mencionan que la frecuencia de síndrome metabólico de los fenotipos A, B y C correspondía a 35 a 44% y del fenotipo D, a 20%. Este resultado también coincide con los estudios de Legro y col., quienes no encontraron diferencias metabólicas (sensibilidad a la insulina, curva de tolerancia a la glucosa) entre los fenotipos A (oligo-anovulación, poliquistosis e hiperandrogenismo) y el C (hiperandrogenismo y poliquistosis).¹⁰ Esto sugiere que el fenotipo D (oligovulación y poliquistosis) está vinculado con un perfil metabólico de menos riesgo para padecer enfermedad cardiovascular, intermedio entre un estado normal y los otros fenotipos.

En este estudio se observó que el síndrome de ovarios poliquísticos afectó principalmente a personas con edad de 15 a 19 y de 30 a 39 años, tal vez debido a que el motivo de consulta son los trastornos menstruales en las adolescentes y los problemas de infertilidad en las

Cuadro 1. Frecuencia de síndrome metabólico y antecedentes predisponentes

	Fenotipo A, n (%)	Fenotipo B, n (%)	Fenotipo C, n (%)	Fenotipo D, n (%)	p
Síndrome metabólico	4 (40)	10 (27.7)	2 (50)	2 (10)	>0.05
Antecedentes de hipertensión arterial	8 (80)	26 (72)	4 (100)	12 (60)	>0.05
Antecedentes de diabetes mellitus	6 (60)	22 (61)	2 (50)	10 (50)	>0.05
Hipertensión arterial	0	2 (5.5)	0	2 (10)	>0.05
Diabetes mellitus	0	2 (5.5)	0	0	>0.05

Cuadro 2. Características endocrinas y componentes metabólicos en los diferentes fenotipos

	Fenotipo A	Fenotipo B	Fenotipo C	Fenotipo D
FSH (mUI/mL)	4.3	4.6	>0.05	4.4
LH (mUI/mL)	6.16	6.4	>0.05	7.36
Prolactina (ng/mL)	33	6.4	<0.05	10.5
IMC (kg/m ²)	31.26	29.7	>0.05	22.5
Relación cintura-cadera	0.92	0.84	<0.01	0.81
Glucosa (mg/dL)	89.4	93	>0.05	85.4
Triglicéridos (mg/dL)	214.4	194.7	>0.05	87.5

mujeres mayores, lo que no significa que no se manifieste en la etapa reproductiva.

La frecuencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica fue muy similar en los cuatro fenotipos. Shroff y col. tampoco encontraron variaciones respecto a los antecedentes de diabetes mellitus y enfermedad coronaria. Al comparar las concentraciones de FSH y LH en los cuatro fenotipos no se apreciaron diferencias significativas, aunque las cifras de prolactina fueron menores en los fenotipos B y D, y sólo en el primero fueron estadísticamente significativas. La asociación de hiperprolactinemia en el síndrome de ovarios poliquísticos es bien conocida, y en este estudio fue más importante cuando existía hiperandrogenismo y poliquistosis.

Para diagnosticar el síndrome metabólico se analizaron cada uno de los componentes, ya que podría crearse una falsa impresión al tomar en cuenta un solo criterio. En los fenotipos B y D fue significativamente menor la relación cintura-cadera, en tanto que en el D las concentraciones de triglicéridos fueron más bajas; aunque no lograron significado estadístico, el IMC y la glucemia fueron menores en el fenotipo D. En conjunto, en el fenotipo D, donde está ausente el hiperandrogenismo y probablemente la hiperinsulinemia, los factores meta-

bólicos adversos son mínimos, por lo que se corrobora lo emitido por Shroff, quien sugirió que este fenotipo es el menos grave y la transición a un síndrome de ovarios poliquísticos más severos. Tal vez pueda determinarse si estas diferencias son más marcadas haciendo estudios que incluyan un mayor número de pacientes.

En conclusión, es evidente que el diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos tiene importantes implicaciones en la salud femenina, y que hasta la fecha ha sido poco valorado. Una vez que se diagnostica este padecimiento, debe informarse a las pacientes de los riesgos a la salud a largo plazo a los que están expuestas.

Los hallazgos de este estudio sugieren que el hiperandrogenismo con fenotipo completo o con poliquistosis es el de mayor riesgo. En cambio, el fenotipo sin hiperandrogenismo tiene un perfil metabólico menos peligroso.¹¹ Estos resultados son aplicables sólo a esta población, puesto que el síndrome depende de la genética y del medio ambiente fetal.^{12,13}

REFERENCIAS

- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam

- ESHRE/ASRM sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. Positions statement: criteria for refining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-4245.
4. Ehrmann D, Barnes R, Rosenfield R, Cavaghan M, Imperial J. Prevalence and predictor of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146.
5. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106:131-137.
6. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL, particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in nondiabetic, healthy subjects without prominently hyperlipidemias. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:186-191.
7. Norman RJ, Hague WM, Masters SC, Wang XJ. Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1995;10:2258-2261.
8. Shroff R, Syrop C, Davis W, van Voorhis B, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes base on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* 2007;88:1389-1395.
9. Morán C. Síndrome de ovario poliquístico: hiperandrogenismo por disfunción gonadotrópica y resistencia a la insulina. *Rev Mex Reprod* 2008;1(2):79-85.
10. Legro RS, Chiu P, Kusanman AR, Bentley CM, et al. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2571-2579.
11. Jovanovic VP, Carmina E, Lobo RA. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. *Fertil Steril* 2010;94:826-832.
12. Xoita N, Lazaros L, Georgiou I, Tsatsoulis A. CYP19 gene: a genetic modifier of polycystic ovary syndrome phenotype. *Fertil Steril* 2010;94:250-254.
13. Xu N, Taylor KD, Azziz R, Goodarzi MO. Variants in the HMG-CoA reductase (HMGCR) gene influence component phenotypes in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:255-260.