

## REVISIÓN

# Prevalencia de Hipertensión y Microalbuminuria en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos

## Prevalence of hypertension and microalbuminuria in PCOS

Melina Capello\* Ulf Simonsen\* Jørgen Rungby\*

\*Department of Pharmacology, Aarhus University, Aarhus, Denmark

#Department of Endocrinology C, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

---

### Resumen

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (PCOS/SOP) es la patología endocrinológica más común en la mujer en edad reproductiva.

Este trabajo tuvo como objetivo ilustrar, a través de una revisión sistemática de la literatura publicada hasta el presente la presencia de Hipertensión y enfermedad macro/microvascular, evaluada por la presencia de pre- o microalbuminuria (PMA o MA), en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

La búsqueda bibliográfica se realizó siguiendo los principios que rigen el “método de revisión sistemática” (systematic review). En muchos de los artículos y trabajos revisados, se ha demostrado, que el Síndrome Metabólico (SM) y PCOS están fisiopatológicamente vinculados, ya que ambos comparten, como central elemento en su mecanismo fisiopatológico, la resistencia a la insulina (IR). Dicha IR produce un efecto deletéreo sobre la función vascular, es decir que la misma coexiste junto a una disfunción vascular generalizada, lo cual se refleja en la excreción aumentada de albúmina en orina, más precisamente microalbuminuria.

Luego de haber realizado una búsqueda sistemática del tema en todas las bases de datos internacionales, podemos concluir que existen numerosos artículos e investigaciones en los que se describe en detalle la alta tasa de incidencia de hipertensión entre las pacientes con PCOS.

Por el contrario, la presencia de microalbuminuria (MA) como marcador de riesgo de enfermedad macro/microvascular en pacientes con PCOS, está pobremente descrita; pero los escasos artículos encontrados señalan una alta prevalencia de la misma (16% o 24% dependiendo de los criterios con los que se define MA) y de premicroalbuminuria (PMA) (31,2% ) entre estas pacientes. Además se encontró que 30,9% de estas pacientes con PMA y PCOS tienen: Síndrome metabólico, elevada prevalencia de hipertensión y elevada ALAT sérica. La evaluación de la excreción de albúmina en orina (EAU) en presencia de PCOS proporciona importante información clínica y puede ayudar en la selección apropiada de aquellas pacientes que necesiten un tratamiento más agresivo con respecto a su hipertensión o a una posible hipertensión al límite (borderline).

A pesar de la elevada prevalencia a nivel mundial del PCOS, todavía no se ha establecido, en el plano

---

**Dirección Postal:** Jørgen Rungby, Chief Physician, Professor, PhD Department of Pharmacology, University of Aarhus, Wilhelm Meyers Alle, Building 1242, DK-8000 Aarhus C, Denmark. Tel: +4589421708

**Correspondencia a:** jr@farm.au.dk, melicap@gmail.com

**Palabras clave:** Hipertensión, Microalbuminuria, Síndrome de Ovarios Poliquísticos

**Key Words:** Hypertension, Microalbuminuria, Polycystic Ovary Syndrome

internacional, una estrategia de diagnóstico y un programa de seguimiento para detectar la presencia de enfermedad cardiovascular, así como un plan de tratamiento completo para estas pacientes. **Rev Argent Endocrinol Metab 47: 40-52, 2010.**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

## Abstract

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most prevalent endocrinological disease in premenopausal women. The incidence is increasing, partly due to the increased incidence of obesity. PCOS is associated with an increased morbidity from cardiovascular disease and a number of risk factors described in the metabolic syndrome have been identified also in PCOS.

We conducted a systematic review of the literature to describe the prevalence of hypertension as a marker of permanent, and microalbuminuria as a marker of early, vascular stress.

Hypertension was described as frequent among patients with PCOS, particularly frequent with obesity, severe menstrual disturbances and severe hyperandrogenemia. Microalbuminuria (MA) and pre-microalbuminuria (PMA) as risk factors were poorly described in PCOS. However a prevalence of 16% or 24% (depending of the used criteria) of MA and a prevalence of 31,2% of PMA has been proposed among these patients, indicating a need to monitor, and in future trials intervene against, these risk factors. **Rev Argent Endocrinol Metab 47: 40-52, 2010.**

No competing financial interest exist.

## Introducción

### Definición

PCOS es la patología endocrinológica más común en la mujer premenopáusica.

Los datos estadísticos muestran una prevalencia entre 5 a 10% en la mujer en edad fértil<sup>(1)</sup>.

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1935 en un artículo publicado por Stein og Leventhal<sup>(2)</sup>. PCOS es un síndrome difícil de diagnosticar, ya que estas pacientes presentan numerosos síntomas y signos heterogéneos.

Se puede decir que el diagnóstico de PCOS se establece por exclusión<sup>(3)</sup>. Por eso es primordial descartar otras patologías que también se caracterizan, entre otras cosas, por presentar ciclos menstruales irregulares e Hiperandrogenemia (HA), entre ellas: Hiperplasia suprarrenal congénita, Síndrome de Cushing, Hiperprolactinemia, Hipotiroidismo primario, Obesidad "per se", Acromegalia e Hirsutismo idiopático.

Según el consenso internacional de ESHRE/ASRM en Rotterdam realizado en 2003<sup>(4)</sup>, el diagnóstico de PCOS se puede establecer cuando se demuestra la existencia de al menos 2 de los siguientes criterios diagnósticos:

- Oligoovulación y/o anovulación, que se manifiestan como oligomenorrea (menos de 9 menstruaciones al año) y/o amenorrea respectivamente.

- Exceso de andrógenos o hiperandrogenemia (elevados niveles de Testosterona y/o Androstenediona sérica) y/o hiperandrogenismo clínico, que se manifiesta como hirsutismo, acné o alopecia androgénica.

- Presencia de imágenes ecográficas ováricas características: al menos 1 ovario poliquístico (PCO), con un volumen > 10 cm<sup>3</sup> y/o la presencia de 10-12 o más folículos preantrales subcapsulares de 2 a 9 mm de diámetro.

Es importante destacar que aunque no se demuestre la presencia de un ovario poliquístico, estas pacientes pueden igualmente ser diagnosticadas por PCOS, y la existencia de un ovario poliquístico sola, no asegura el diagnóstico de dicho síndrome. Se ha observado que más del 20% de las mujeres en edad fértil presentan ovarios poliquísticos, pero solo un 5-15% de ellas desarrolla las manifestaciones clínicas características de PCOS.

Estas pacientes presentan también los siguientes parámetros bioquímicos, los cuales no son necesarios para establecer el diagnóstico:

- Niveles anormales de gonadotropinas (LH aumentada, aumento de la relación LH/FSH)
- Bajo nivel de globulina fijadora de hormona sexual (SHBG), lo cual se relaciona con el estado de resistencia a la insulina (IR) que presentan muchas de estas pacientes. Este descenso en SHBG resulta en un índice de andrógenos libres (FAI) elevado.
- Secreción aumentada de insulina (Hiperinsulinemia (HI)).<sup>(3,4)</sup>

### Patofisiología

Existen en la actualidad dos teorías principales que explican la fisiopatología de este síndrome.

### Alteraciones en el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico (eje HPO)

En las pacientes con PCOS se encuentra aumentada la síntesis de andrógenos ováricos, lo cual proviene de alteraciones en todos los niveles del eje HPO.

Sabemos que estas pacientes presentan una frecuencia aumentada de pulsos de liberación de GnRH. Esto es el resultado de: un defecto en el generador de pulsos de GnRH o bien del bajo nivel relativo de progesterona, producto de la oligo o anovulación que acompaña al síndrome.

Independientemente de su causa, este pulso alterado de GnRH favorece la producción de LH sobre FSH a nivel hipofisario, lo cual resulta en niveles elevados de LH sérica y por lo tanto en aumento de la relación LH/FSH.

Esta liberación aumentada de LH estimula las células tecales ováricas, y trae como consecuencia hiperandrogenemia (HA) y/o hiperandrogenismo característicos de este síndrome.

Además algunos estudios “in vitro” e “in vivo” demuestran que la células tecales en las mujeres con PCOS son mucho más efectivas en el proceso de conversión de precursores androgénicos en testosterona que células tecales en mujeres normales (CYP450 aromatasas hiperactivas)<sup>(5)</sup>.

### Resistencia a la insulina (IR) e hiperinsulinemia (HI)

Bajo circunstancias normales la insulina tiene como función:

- Estimular la producción ovárica de andrógenos, ya que actúa sinérgicamente con LH, estimulando las células tecales ováricas.
- Inhibe la síntesis hepática de globulina fijadora de hormona sexual (SHBG), cuya función es el transporte de testosterona en sangre. Si el nivel de SHBG desciende, ascienden como consecuencia los niveles de testosterona sérica libre (hormona biológicamente activa). Ésto a su vez inhibe aun más la producción hepática de SHBG por un mecanismo de retroalimentación negativa.
- Controla el metabolismo de la glucosa en diferentes órganos y tejidos: Músculo: Aumenta el transporte y la oxidación de glucosa. Tejido adiposo: Estimula la lipogénesis e inhibe la lipólisis. Hígado: Inhibe la producción endógena de glucosa (gluconeogénesis)<sup>(5)</sup>.

Un gran número de estudios de investigación realizados en mujeres con PCOS sugieren que un porcentaje de estas pacientes presentan IR, asociada a una hiperinsulinemia compensadora, con la consecuente amplificación en las funciones de la insulina.

En el artículo de Nestler y col.<sup>(6)</sup> se destaca que las pacientes con este síndrome son hipersensibles a la insulina en los ovarios e hígado, aunque en otros de los órganos blanco clásicos como por ej. el músculo esquelético, son resistentes a la función de dicha hormona.

La genética también juega un papel importante en el desarrollo de PCOS. Varios estudios demuestran que el síndrome es hereditario. En raras ocasiones se han encontrado single-gen mutaciones como las responsables del síndrome. Sin embargo, según nuevas teorías que explican el mecanismo fisiopatológico del PCOS, son complejos defectos multigénéticos en los genes que regulan el eje HPO y/o la IR los responsables del desarrollo del fenotipo de dicho síndrome<sup>(6)</sup>.

## Hipertensión y PCOS

Las consecuencias de este síndrome no se limitan al eje reproductivo de las pacientes.

Mujeres con diagnóstico de PCOS presentan mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y de alteraciones metabólicas que corresponden al Síndrome Metabólico.

Para poder entender e interpretar la asociación que existe entre hipertensión Y PCOS en la literatura médica, hemos dividido el tema en:

- Hipertensión y Obesidad en el PCOS
- Hipertensión e Hiperandrogenemia (HA) en el PCOS

### 1.Hipertensión y Obesidad en el PCOS

La causa por la cual el 30 al 60% de las pacientes con diagnóstico de PCOS sufren de sobrepeso/obesidad es aún desconocida<sup>(7)</sup>. La obesidad es principalmente de tipo visceral, y se puede constatar a través de: perímetro de cintura mayor a 88 cm y/o una aumentada relación cintura- cadera.

Se ha demostrado también una estrecha relación entre el nivel de obesidad y los hallazgos clínicos/paraclínicos del síndrome <sup>(3)</sup>.

El sobrepeso se asocia tanto con aumento de la actividad simpática como con IR a través de diferentes mecanismos:

#### Hiperactividad del sistema nervioso simpático(SNS)

La obesidad visceral se caracteriza por tener mayor actividad en el SNS que la obesidad subcutánea, y se la asocia frecuentemente a IR. El mecanismo por el cual la IR y su consecuente hiperinsulinemia causan hiperactividad simpática todavía no está del todo bien establecido, pero se ha propuesto que la IR e hiperinsulinemia inhiben las vías inhibitorias de regulación del SNS entre el hipotálamo y los centros simpáticos cerebrales.

Además se sabe que la IR se relaciona con la actividad del SNS a través de un mecanismo de retroalimentación positivo, pero lo que aún no está claro es, cuál de estos 2 factores comienza primero.

## Funciones inmunológicas y endocrinológicas del tejido adiposo

El tejido adiposo produce sustancias inmunomoduladoras como por ej. Factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa), Interleukina-6 (IL-6), adiponectina y leptina.

El nivel de leptina secretada se asocia con un aumento tanto de la actividad simpática como cardiovascular, y está estrechamente relacionada con la cantidad de tejido graso que presentan los pacientes.

### Síndrome de Apnea durante el sueño (SAS)

Obesidad y SAS están relacionados. En dicho síndrome se producen varios episodios de hipoxia nocturna, durante el sueño. SAS es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular “per se” ya que durante los períodos de apnea nocturna aumenta la actividad nerviosa simpática, con la consecuente contracción vascular y aumento de la resistencia periférica <sup>(8)</sup>.

Cabe destacar que la prevalencia de SAS entre mujeres con PCOS es más alta de lo esperada, y recientes investigaciones concluyen que el grado de obesidad de estas pacientes no es la única posible causa de la elevada prevalencia de dicho síndrome <sup>(5)</sup>.

### Síndrome Metabólico

En muchos de los artículos y trabajos revisados, se ha demostrado que el Síndrome Metabólico (SM) y PCOS están fisiopatológicamente vinculados, ya que ambos comparten, como elemento central en su mecanismo fisiopatológico, la resistencia a la insulina.

El 50% de las mujeres con PCOS y sobrepeso tienen SM. Por el contrario, el porcentaje de diagnóstico de SM en mujeres con el síndrome pero con IMC normal es mucho menor, aunque muchas de estas pacientes son insulinoresistentes.

El SM se caracteriza por presentar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, es decir disminución de la tolerancia a la glucosa, además de obesidad visceral, hipertensión y dislipidemia<sup>(3)</sup>.

En 1985 Wild y col. demostraron por primera

vez que las pacientes con PCOS tenían bajo nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL), ratio incrementado entre lipoproteína de baja densidad (LDL) y HDL, y mayor nivel de triglicéridos en sangre<sup>(9)</sup>.

Todavía no está establecido si esta dislipidemia es consecuencia de la IR que acompaña al PCOS<sup>(10,11)</sup>, o si es en realidad el grado de sobrepeso y/o obesidad que presentan muchas de estas pacientes, el/los responsables de la misma, o si es una combinación de ambos factores<sup>(12,14)</sup>.

## 2. Hipertensión e Hiperandrogenemia (HA) en el PCOS

Los andrógenos en la mujer provienen alrededor de un 50% de la médula adrenal y un 50% de los ovarios.

Las mujeres con PCOS presentan, como se ha nombrado bajo fisiopatología, por un lado producción excesiva de andrógenos en las células tecales en los ovarios, y por otro lado, disminución de la síntesis de SHBG en el hígado. Ambos causan aumento de los índices de testosterona libre, es decir hiperandrogenismo (HA).

El mecanismo por el cual el HA predispone al desarrollo de enfermedad cardiovascular e hipertensión, aún no está claro.

Chen y col.<sup>(15)</sup>, Reckelhoff<sup>(16)</sup> y Perciaccante y col.<sup>(17)</sup> proponen:

- La testosterona estimula el sistema renina-angiotensina (SRA) en los túbulos renales proximales, lo cual aumenta el volumen de reabsorción renal de sodio, con el consecuente aumento del volumen extracelular y aumento de la presión arterial<sup>(15)</sup>.

- La testosterona induce IR en los adipocitos<sup>(17)</sup>.

Los pacientes con PCOS presentan una mayor actividad del sistema renina-angiotensina en plasma y ovarios (tanto en las células tecales como de la granulosa), lo cual causa un aumento en la síntesis de andrógenos. Debido a esto, el nivel de testosterona libre en sangre podría considerarse como un marcador de la hiperfunción del SRA, en lugar de como un estímulo de dicha función "per se"<sup>(16)</sup>.

HA también se relaciona con disfunción endotelial<sup>(15)</sup>. La endotelina 1 es una potente sustancia vasoactiva que se libera cuando la

angiotensina II se une a las células endoteliales. Otro mecanismo que podrá contribuir a la liberación de endotelina 1 es la presencia de hipoxia intermitente como en los períodos de apnea durante el sueño. Esto trae como consecuencia vasoconstricción, aumento de la resistencia periférica y con ello hipertensión. Ya que la angiotensina II estimula la síntesis de Endotelina 1, existen 2 posibilidades: o los andrógenos estimulan directamente la producción de endotelina 1, o estimulan al sistema renina-angiotensina, lo cual produce un aumento en la síntesis de dicha sustancia<sup>(16)</sup>.

## Pre y/o Microalbuminuria (PMA/MA) y PCOS

En la población general factores como obesidad, hipertensión, hábito de fumar y edad avanzada se asocian con aumento en la prevalencia de MA.

MA se asocia, además, con el síndrome metabólico y a alrededor del 40% de las mujeres con PCOS se les diagnostica dicho síndrome.

1. La excreción de albúmina en orina (EAO) menor a 30mg/24 horas se asocia a IR, y como ya se ha descrito anteriormente, ésta juega un papel central en el mecanismo patofisiológico del PCOS<sup>(18)</sup>. El mecanismo por el cual IR y EAO se relacionan todavía no está del todo claro. Se ha observado que la insulina produce efectos sobre la EAO tanto a corto como a largo plazo. Se ha demostrado que la inyección súbita de insulina produce un aumento inmediato de la EAO y que un estado crónico de HI puede inducir hiperplasia mesangial<sup>(33)</sup>. Como posibles mecanismos de acción de la insulina sobre la EAO se han propuesto: dilatación en las arterias renales, con el consecuente aumento de la presión intraglomerular y del índice de filtración glomerular, lo cual resulta en el aumento de EAO; y aumento de la permeabilidad vascular<sup>(33)</sup>.

2. IR coexiste además con un cierto grado de disfunción endotelial, lo cual se refleja en la excreción aumentada de albúmina en orina. Paralelamente a esto, ocurre un desmejoramiento de la función miocárdica, lo cual permite utilizar el parámetro EAU como un excelente marcador del grado de disfunción miocárdica<sup>(18)</sup>.

Es importante señalar que la MA puede ser transitoria y revertir espontáneamente en la mitad

de los pacientes afectados. Por eso es importante confirmar el diagnóstico de MA a través de la repetición en la medición de la misma de 3 a 6 meses después del primer diagnóstico<sup>(19)</sup>.

Este trabajo tuvo como objetivo investigar, a través de una revisión sistemática de la literatura actual la presencia de hipertensión y enfermedad macro/microvascular, la cual fue evaluada por la presencia de pre- o microalbuminuria (PMA o MA), en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos (PCOS).

### Métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó siguiendo los principios que rigen el “método de revisión sistemática” (systematic review)<sup>(20)</sup>. Este método es internacionalmente reconocido y utilizado por investigadores de todo el mundo y garantiza que la elección y el análisis de los trabajos de investigación utilizados en esta revisión fueron realizados sistemáticamente y de forma transparente, para que las personas que no han participado en el proceso de revisión, puedan comprobar los resultados de nuestro trabajo.

La búsqueda de materiales se realizó en las siguientes bases de datos:

i) www.bibliotek.dk- utilizando la palabra PCOS, con el objetivo de encontrar material Danés y se encontraron 10 artículos.

ii) PubMed. Utilizamos las siguientes palabras,

- PCOS, de la cual surgieron 7.000 artículos,
- Hipertensión, que dio más de 17.000 artículos,
- Microalbuminuria(MA), dio alrededor de 5.000 artículos.

Luego combinamos las palabras y obtuvimos los siguientes resultados:

- PCOS y hipertensión, 90 artículos
- PCOS y MA, ningún resultado
- Combinación de las palabras PCOS y albuminuria y/o premicroalbuminuria, y ésto dio como resultado un trabajo original y 2 cartas al editor.

La misma búsqueda sistemática se retomó en las bases de datos Embase y Cochrane.

Criterios de inclusión establecidos: Artículos

publicados solamente en bases de datos internacionales, en este caso PubMed y Embase, solo trabajos/investigaciones en humanos y por último se incluyeron las revisiones desde el año 2000 al 2009, las cuales resumen los múltiples hallazgos hasta la fecha actual con respecto a la relación que existe entre PCOS e hipertensión.

A pesar de estos criterios de inclusión, hemos incluido en nuestra revisión 2 trabajos originales realizados en animales, ya que a nuestro criterio eran relevantes para ilustrar la relación entre PCOS e HIPERTENSIÓN.

En la realización de la lista de referencias se utilizó el programa Refworks, donde creamos las siguientes carpetas: una que incluye todos los artículos acerca de PCOS e HIPERTENSIÓN encontrados, otra que incluye los artículos acerca de PCOS y MA, y por último una carpeta que incluye todos los artículos elegidos que hemos incluido en nuestra revisión.

Asumimos que los artículos utilizados en esta revisión son fiables, pero hemos mantenido una posición crítica sobre ellos, ya que incluso un artículo publicado en una revista médica de renombre internacional puede contener resultados que desvían de la realidad.

Nos comportamos de forma objetiva en el análisis de los resultados, y hemos incluido en esta revisión tanto los hallazgos positivos como los negativos, lo cual refleja las numerosas teorías que se han escrito con respecto a este síndrome.

### Resultados

#### 1.PCOS e hipertensión

Los consensos internacionales definen factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) como: hipertensión, edad mayor de 55 años, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), hábito de fumar, dislipidemia y elevada prevalencia familiar de enfermedad Cardiovascular (ECV).

Existen numerosos estudios, entre ellos una revisión realizada en 2004, que demuestran que las pacientes con PCOS tienen elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares y entre ellos hipertensión<sup>(7)</sup>.

Además, se ha demostrado entre estas mujeres aumento en el espesor de la pared (intima-media thickness) y disminución de la elasticidad arterial, lo que justifica aún más el riesgo elevado de desarrollar hipertensión.

Por otro lado, se sabe que estas pacientes presentan una prevalencia de DM2 (10 veces) y síndrome metabólico (SM) (de 2 a 3 veces), más elevada que las mujeres sin el síndrome. Cabe destacar que la prevalencia de SM es de 2 a 3 veces más elevada en pacientes con PCOS que en el grupo de control después de haber ajustado ambos grupos en IMC (Índice de Masa Corporal) y edad<sup>(6)</sup>.

### IMC

Como se ha nombrado bajo el punto fisiopatología, la obesidad juega un papel muy importante en el desarrollo de hipertensión en estas pacientes.

Existen numerosos estudios que señalan a la obesidad y con ello a la IR e HI como causa principal de desarrollo de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), entre ellos hipertensión, en lugar de las alteraciones hormonales que acompañan al PCOS<sup>(24;25;18)</sup>.

Wild y col. en un trabajo original que tuvo como objetivo hacer un seguimiento a largo de plazo de pacientes con PCOS y observar el riesgo de estas de desarrollar enfermedad cardiovascular<sup>(21)</sup> incluyeron la relación aumentada cintura-cadera como un FRCV. La conclusión de este trabajo es que, las mujeres con PCOS presentan mayor prevalencia de FRCV, entre ellos hipertensión y DM2, y accidentes cerebrovasculares no fatales, luego de haber ajustado los casos y controles por edad. Entre el grupo de pacientes y el grupo de control utilizados para este estudio se encontró entre ambos, una diferencia estadísticamente significativa en el IMC, lo cual apoya la teoría de que la elevada prevalencia de hipertensión y DM2 en mujeres con PCOS se debe en parte a la presencia de obesidad. Esta conclusión también es avalada por Dalhgren y col.<sup>(22)</sup>, Talbott y col.<sup>(23)</sup> y un estudio retrospectivo<sup>(24)</sup> realizado por Ramírez y col. en el que se ha demostrado, que las alteraciones en la presión arterial (PA) en las pacientes con PCOS son

muy comunes y que éstas se deben a la asociación de dicho síndrome con obesidad, es decir que las mismas no son específicas de PCOS.

Lo mismo concluyó Barcellos y col.<sup>(25)</sup> cuando estudiaron el efecto del IMC sobre la presión arterial (PA) en pacientes con PCOS. Ellos observaron, tal como esperaban, un significativo y progresivo efecto de la obesidad sobre la PA. Esto se demostró a través de un aumento proporcional de tanto la PA sistólica (PAS) como la PA diastólica (PAD) en relación al aumento de IMC. Se registró aumento de la PAS entre pacientes con sobrepeso y obesas, mientras que la PAD aumentó más marcadamente entre pacientes obesas.

Kosmala y col.<sup>(18)</sup> observaron en el 2007 y 2008 una disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, más bien relacionada con la obesidad e IR que con las demás anormalidades endocrinas que acompañan al PCOS.

Es importante señalar que, por el contrario, Holte y col.<sup>(12)</sup> demostraron elevada prevalencia de hipertensión y HI en pacientes con PCOS en relación al grupo de control después de haber ajustado por IMC e IR en ambos grupos.

La conclusión de este estudio es avalada por Dalhgren y col., que en 1992 encontraron elevada prevalencia de hipertensión y HI en pacientes perimenopausales con PCOS, las cuales se compararon con mujeres sin el síndrome, de la misma edad y con el mismo IMC.

Y para terminar con el punto sobrepeso/obesidad, en una reciente revisión realizada por Dokras en el año 2008<sup>(6)</sup>, se concluye que la hipertensión en pacientes con PCOS se registra comúnmente después de los 30 años de edad, y que la presencia de PCOS es un factor de riesgo para el desarrollo de la misma independiente de la presencia de sobrepeso u obesidad.

### Trastornos menstruales

Por otro lado, se ha propuesto que pacientes con diagnóstico de PCOS que presentan trastornos menstruales (ciclos anovulatorios) tienen prevalencia elevada de factores de riesgo cardiovasculares, entre ellos hipertensión, comparadas con pacientes que presentan el síndrome, pero que tienen ciclos menstruales ovulatorios.

Si uno compara pacientes con oligomenorrea y eumenorrea, el riesgo de infarto de miocardio se duplica en pacientes con oligomenorrea severa<sup>(27)</sup>. De estas pacientes, un 87% se espera que tengan PCOS.

Se ha encontrado también que el riesgo de infarto de miocardio es 7,4 veces más elevado entre mujeres con el síndrome que en mujeres sanas, siendo que ambos grupos presentaban la misma edad e IMC<sup>(26)</sup>.

En contraste con los estudios anteriormente mencionados, Elting y col. i 2001 concluyeron que el riesgo de desarrollar HI, dislipemia e hipertensión en pacientes con PCOS se asocia a obesidad (IMC>27kg/m<sup>2</sup>) y no a las irregularidades menstruales que acompañan el síndrome<sup>(28)</sup>.

### Genética

En cuanto al papel de la genética en el desarrollo de hipertensión entre estas pacientes, se ha demostrado que las pacientes con PCOS que han desarrollado hipertensión tenían elevada prevalencia familiar de dicha enfermedad<sup>(25,28)</sup>.

### Etnicidad

También se ha investigado qué efecto tienen las diferencias étnicas en el desarrollo de hipertensión en pacientes con PCOS. Se ha demostrado que las pacientes afroamericanas son más propensas a desarrollar hipertensión que las pacientes de raza blanca con el síndrome. Entre mujeres latinoamericanas, la prevalencia de hipertensión es más baja, y la de DM2 es en cambio más alta que en las pacientes con PCOS de raza blanca<sup>(29)</sup>.

### Exceso de andrógenos (HA)

En un estudio realizado en Taiwán en 2007<sup>(15)</sup> los autores han demostrado que el HA se asocia a un aumento de la PAS y de la PAD independientemente de la edad, presencia de insulinoresistencia, IMC y dislipemia de estas pacientes con PCOS. Los resultados de esta investigación son significativos, ya que las mujeres asiáticas presentan índices de obesidad menores que las pacientes de otras razas, lo cual resalta el importante papel del HA en el desarrollo de hipertensión, comparado con

el rol de la obesidad e IR.

Perciaccante y col.<sup>(17)</sup> proponen al Sistema nervioso simpático (SNS) como posible vínculo entre HA e hipertensión en las pacientes con PCOS. Ellos basan su conclusión en 2 estudios: uno, que muestra una relación positiva entre el nivel de andrógenos y la actividad simpática, y el otro, una investigación realizada en animales, que demuestra que la testosterona y los otros metabolitos androgénicos inducen IR en los adipocitos.

Como se ha nombrado bajo el punto fisiopatología, el HA:

- Estimula el Sistema Renina-Angiotensina (SRA) en el ovario. Se ha demostrado que al tratar las pacientes con PCOS con Lisinopril, fármaco inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ocurre una marcada reducción de la PA y de los niveles séricos de testosterona, independientemente del nivel de SHBG<sup>(30)</sup>.

- Produce disfunción endotelial y eleva los niveles de endotelina 1, los cuales se encuentran elevados en las pacientes con este síndrome. El tratamiento con metformina (MTF) en dichas pacientes, resultó en un descenso de los niveles séricos de androgenos y endotelina 1<sup>(30)</sup>.

En un estudio realizado en animales en el año 2005, se concluyó, por el contrario, que las ratas con PCOS inducido con estradiol-Valerate sin la presencia de obesidad, IR o HA, desarrollaron hipertensión, hiperactividad del SNS y del eje HPO<sup>(31)</sup>.

### 2.PCOS y Premicroalbuminuria (PMA/MA)

Parte del objetivo de esta revisión era encontrar un trabajo original en el cual se haya investigado el grado de daño vascular que presentan las pacientes con PCOS a través de la presencia de la excreción urinaria de albúmina o MA. En nuestra búsqueda sólo hemos encontrado dos trabajos<sup>(1,33)</sup> en los cuales se ha investigado la prevalencia de MA en este grupo de pacientes.

En el artículo escrito por Patel AA y col.<sup>(1)</sup> se define clásicamente microalbuminuria (MA) como una excreción urinaria de albúmina de 30 a 300 mg/ 24 h y se introduce además el concepto de PMA, la cual se define como una relación albúmina-

creatinina (ACR) mayor a 7mg/g.

Este artículo tuvo como objetivo investigar la relación entre la excreción urinaria de albúmina, es decir la presencia de PMA (ACR >7 mg/g) o MA y Síndrome metabólico (SM) en pacientes con PCOS.

Los resultados de este estudio muestran que la prevalencia de PMA en pacientes con PCOS es de 31,2% contra 35,8% en el grupo de control; y que 30,9% de estas pacientes con PMA y PCOS tienen SM. Además, las pacientes con PCOS y PMA tienen elevada prevalencia de hipertensión y elevada ALAT sérica. La conclusión de dicha investigación fue, entonces, que puede ser útil considerar la presencia de PMA como un signo asociado de SM en pacientes con PCOS, las cuales en este estudio, tenían niveles significativamente elevados de insulina sérica en relación al grupo de control. Ellos encontraron también que la hipertensión y los niveles de ALAT, estaban fuertemente relacionados con la presencia de PMA, lo cual sugiere que tanto MA como PMA entre pacientes con PCOS pueden usarse como marcador de disfunción cardiovascular<sup>(1)</sup>.

Es importante señalar que muchas de estas pacientes tenían, al comenzar la investigación, hipertensión elevado/a IMC y relación cintura-cadera, y todos estos factores pueden por sí mismos, causar elevación en la excreción urinaria de albúmina, la cual, por tal razón, necesariamente no tiene que atribuirse a la presencia del síndrome de ovarios poliquísticos<sup>(19)</sup>.

Con respecto al último artículo publicado en el 2009<sup>(33)</sup>, el cual tuvo como objetivo evaluar la excreción urinaria de albúmina en pacientes con PCOS, normotensas y nodiabéticas, se ha encontrado que 16% y 24% de estas pacientes presentan MA, si se define MA como una EAU > 25µg/mg de creatinina o excreción urinaria de albúmina > 20 µg de albúmina por litro de orina respectivamente. Ellos concluyeron que la relación entre la excreción urinaria de albúmina y la presencia de daño cardiovascular es directamente proporcional y que la evaluación de la misma en presencia de PCOS proporciona relevante información clínica y puede ayudar en la selección apropiada de aquellos pacientes que necesiten un tratamiento más agresivo de

los factores agravantes como por ejemplo HI o borderline hipertensión<sup>(33)</sup>.

### Conclusión y discusión

Las pacientes con diagnóstico de PCOS constituyen una población heterogénea. El mecanismo patogenético de dicho síndrome en pacientes con IMC normal es posiblemente diferente al mecanismo involucrado en pacientes de IMC elevado.

Todos los trabajos revisados en este artículo de revisión muestran que las mujeres con PCOS presentan elevada prevalencia de FRCV como por ejemplo obesidad, DM2, dislipidemia y enfermedad cardiovascular, más precisamente calcificación de las arterias coronarias (CAC), arterioesclerosis subclínica, accidente cerebrovascular no mortal y, por supuesto, hipertensión.

Los FRCV anteriormente nombrados y pre-microalbuminuria están fuertemente asociados al estado de resistencia a la insulina, que es un elemento central en la fisiopatología de este síndrome, junto con el estado de hiperactividad nerviosa simpática y del SRA.

Con respecto al papel que juega la genética en el desarrollo de PCOS, los trabajos actuales señalan que se trata de un síndrome multifactorial y complejo, donde las anormalidades tanto en los genes responsables de la IR e HI, como en los genes que regulan el eje HPO, son fundamentales en el desarrollo de su fenotipo.

Hasta el momento, no se ha establecido, en el plano internacional, una estrategia de diagnóstico y un programa de seguimiento, ni un plan de tratamiento completo para estas pacientes. Cada vez que una mujer es diagnosticada por PCOS, se presentan ante el médico una serie de problemas clínicos, que deben ser tratados<sup>(3)</sup>:

- Hirsutismo, acné y alopecia androgénica.
- Infertilidad y trastornos menstruales.
- DM2 y tolerancia a la glucosa reducida:

trabajos Daneses demuestran que la prevalencia de DM2 en pacientes con este síndrome es 5 veces mayor comparada con pacientes del grupo de control de la misma edad y peso. Trabajos realizados en EE.UU. demuestran una prevalencia de DM2 de 5 al 10%, mientras que se observa

tolerancia reducida a la glucosa en el 40% de las pacientes con PCOS.

- Diferentes formas de enfermedad cardiovascular, como por ejemplo hipertensión, disfunción vascular, CAC, arterioesclerosis subclínica y dislipemia.

- Sobrepeso/obesidad se ve como mínimo en el 30% de estas pacientes.

- Síndrome de Apnea durante el sueño.

- Contenido mineral óseo y osteoporosis: estas pacientes tienen elevado el contenido mineral óseo, lo cual se relaciona con los niveles elevados de testosterona e insulina, en relación a controles del mismo peso y edad. Aún no se establecido si las mujeres con PCOS tienen menor riesgo de desarrollar osteoporosis.

- Riesgo aumentado de hiperplasia de endometrio y cáncer debido a la estimulación continua de estrógenos sobre el mismo.

### **Estrategia diagnóstica inicial y/o programa de seguimiento<sup>(3)</sup>**

El diagnóstico temprano del síndrome, seguido de un completo y efectivo plan de tratamiento tienen consecuencias importantísimas en la vida de estas pacientes.

Por eso es de primordial importancia establecer un plan diagnóstico y un programa de seguimiento para estas pacientes. De esta forma se disminuye el riesgo de desarrollo de SM, enfermedad cardiovascular y con ello hipertensión, DM2 y cáncer de endometrio.

#### **1. Plan de diagnóstico inicial**

- Medición de la PA, IMC, perímetro de cintura y cadera

- Ecografía transvaginal

- Pruebas de Laboratorio: Testosterona total y libre, SHBG, LH, FSH, prolactina, 17-hidroxiprogesterona, glucosa plasmática en ayunas, perfil lipídico en ayunas, TSH.

Estos análisis deben realizarse en fase folicular después de 3 meses de pausa de pastillas anticonceptivas. En casos de amenorrea (ausencia de menstruación mayor a 3 meses) se deben tomar

en el momento conveniente para el médico y el paciente.

#### **2. Programa de seguimiento**

- Peso, IMC

- Perímetro de cintura y cadera

- Medición de la PA

- Estatus lipídico

- Glucosa en ayunas

Estos controles deben realizarse cada aprox. 2 ó 3 años, aunque de forma más seguida en las pacientes que ya han sido diagnosticadas con SM<sup>(3)</sup>, o que se consideran como un grupo de alto riesgo, entre ellas: pacientes con sobrepeso u obesas, sobre todo aquellas con obesidad central, pacientes con historia de diabetes gestacional o DM2 en la familia cercana<sup>(5)</sup>.

También quisiéramos destacar que puede ser importante en algunos casos realizar una consulta cada 3 meses aprox. en el primer año después del diagnóstico del síndrome, no sólo para controlar el tratamiento, sino también para reforzar en dichas pacientes las eventuales modificaciones del estilo de vida (dieta restringida en calorías y actividad física), hasta el momento realizadas.

Como lo hemos mencionado anteriormente, nosotros recomendamos un control estricto de la PA y un monitoreo de la MA en estas pacientes, ya que los mismos proporcionan relevante información clínica acerca de las pacientes y pueden ayudar en la selección apropiada de aquellas que necesiten un tratamiento más agresivo con respecto a HI o a una posible hipertensión borderline.

### **Estrategias de tratamiento<sup>(3)</sup>:**

#### **1. Hiperandrogenismo clínico**

Este se trata normalmente con una terapia de combinación, consistente en:

- Terapia de supresión hormonal, es decir pastillas anticonceptivas, las cuales elevan la concentración sérica de SHBG y con ello inhiben la acción de la testosterona libre en sangre.

- Bloqueo periférico del receptor de andrógenos: Espironolactona, la cual compite con la dihidrotestosterona nivel del receptor.

Recordar que se debe excluir el embarazo antes de comenzar la terapia con esta droga, y además se deben utilizar métodos seguros de anticoncepción. Los niveles de creatinina sérica también se deben chequear periódicamente bajo este tratamiento.

Vitamina A: se puede utilizar en casos severos de acné, los cuales no mejoran con la inhibición de la acción de la testosterona. Utilizar también métodos seguros de anticoncepción. -Se debe recomendar también a estas pacientes el tratamiento cosmético, ya que las drogas anteriores no tienen ningún efecto sobre el crecimiento del vello ya existente.

- Modificaciones del estilo de vida (MEV), como por ejemplo aumento de la actividad física y dieta restringida en calorías.

## 2. Trastornos menstruales y ovulación

Una pérdida de peso del 2 al 7% a través de MEV puede reestablecer, en algunos casos, la ovulación y con ello el embarazo.

Las pastillas anticonceptivas producen ciclos menstruales regulares, lo cual contrarresta la hiperplasia y el riesgo de cáncer de endometrio. Por otro lado, estas píldoras empeoran el estado de resistencia a la insulina y la tolerancia disminuida a la glucosa en estas pacientes, lo cual aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>(5)</sup>.

MEV combinadas con el tratamiento con MTF normalizan los ciclos menstruales en el 50-60% de estas pacientes y aumentan el índice de ovulación.

## 3. Síndrome metabólico, IR e intolerancia a la glucosa

- MEV sumado a una pérdida de peso del 5 al 10% mejoran el perfil metabólico de estas pacientes.

- Tto con MTF:

MTF es una biguanida, cuyo efecto primario es la inhibición en la producción de glucosa y aumento de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Cuando se trata de pacientes con PCOS, la MTF produce: mejoras en los trastornos menstruales, aumenta el índice de ovulación, disminuye el nivel sérico de andrógenos<sup>(6)</sup>,

disminuye el nivel de insulina y el riesgo relativo de desarrollar DM2. Existe, además, un trabajo realizado en pacientes con IMC normal, de edad media, no diabéticas y con moderada hipertensión no tratada, que demuestra que el tratamiento con MTF mejora el perfil metabólico de riesgo, a través de una disminución de los niveles de LDH y TG, baja la PA y aumenta la actividad fibrinolítica<sup>(32)</sup>. En muchos otros estudios se ha concluido lo mismo, excepto el punto de la PA. Lo que permanece aún controversial es si esta disminución en la PA y mejora en el perfil lipídico después del tratamiento con MTF es independiente de la pérdida de peso inicial que acompaña el tratamiento con dicha droga<sup>(5)</sup>.

Si recordamos por un momento las teorías anteriormente nombradas que proponen a la IR como el elemento fisiopatológico central de este síndrome, tendríamos que esperar que las pacientes con PCOS tratadas con MTF tengan menor riesgo de desarrollar SM y con ello hipertensión.

Esto también es válido para la otra teoría que propone al HA como causa primera de este síndrome<sup>(15)</sup>, ya que la MTF también disminuye los niveles séricos de andrógenos en estas pacientes.

- Eventual tratamiento con estatinas y/o tratamiento con drogas antihipertensivas.

Para terminar podemos concluir, que existen numerosos artículos e investigaciones en los que se describe en detalle la alta tasa de incidencia de hipertensión entre las pacientes con PCOS, pero por el contrario, la presencia de microalbuminuria (MA) como marcador de riesgo de enfermedad macro/microvascular, está pobremente descrita. Los escasos artículos encontrados señalan una alta prevalencia de de la misma (16% o 24% dependiendo de los criterios con los que se define MA) y de premicroalbuminuria (PMA) (31,2%) entre estas pacientes. Además, se ha demostrado que la evaluación de la excreción de albúmina en orina en presencia de PCOS proporciona importante información clínica y puede ayudar en la selección apropiada de aquellas pacientes que necesiten un tratamiento más agresivo con respecto a su hipertensión o a una posible hipertensión al límite (borderline).

## Bibliografía

1. **Patel, A..A; Bloomgarden, Z.T.; Futterweit, W.** Premicroalbuminuria in women with polycystic ovary syndrome: a metabolic risk marker. *Endocr Pract* 14:193-200, 2008.
2. **Stein, I.F.; Leventhal, M.L.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.*29:181-91, 1935.
3. **Glintborg, D.; Rungby, J.; Eskildsen P. y col.** Endokrinologisk udredning, behandling og opfølgning af polycystisk ovariesyndrom. *Ugeskrift for Læger*, in press.
4. **Adam, H. Balen; Gerard, S. Conway; Roy Homburg y col.** eds. Polycystic ovary syndrome: a guide to clinical management. ; 2005.
5. **Ehrmann, D.A.** Polycystic ovary syndrome. *New Engl J Med* 352:1223, 1236+1277, 2005.
6. **Nestler, J.E.** Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *New Engl J Med* 358:47-54, 2008.
7. **Lakhani, K.; Prelevic, G.M.; Seifalian, A.M. y col.** Polycystic ovary syndrome, diabetes and cardiovascular disease: risks and risk factors. *J Obstet Gynaecol* 24:613-21, 2004.
8. **Risto, J. Kaaja; Maritta, K. Pöyhönen-Alho.** Insulinen resistance and sympathetic overactivity in women. *J Hypertens* 24:131-41, 2006.
9. **R. Jeffrey Chang; Jerrold J. Heindel; Andrea Dunaif.** Are women with Polycystic ovary syndrome at risk for Cardiovascular disease? I: Informa Health Care, ed. Polycystic ovary syndrome p. 15-36, 2002.
10. **Conway, G.S.; Agraval, R.; Betteridge, D.J. y col.** Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.* 37:119-125, 1995.
11. **Wild, S.; Pierpoint, T.; McKeigue, P. y col.** Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:595-600, 2000.
12. **Holte, J.; Gennarelli, G.; Berne, C. y col.** Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 11:23-8, 1996.
13. **Cibula, D.; Cifkova, R.; Fanta, M. y col.** Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 15:785-9, 2000.
14. **Eltting, M.W.; Korsen, T.J.; Bezemer, P.D. y col.** Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 16:556-60, 2001.
15. **Chen, M.J.; Yang, W.S.; Yang, J.H. y col.** Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension* 49:1442-7, 2007.
16. **Reckelhoff, J.F.** Polycystic ovary syndrome: androgens and hypertension. *Hypertension* 49:1220-1, 2007.
17. **Perciaccante, A.; Fiorentini, A.; Valente, R. y col.** Polycystic ovary syndrome: androgens, autonomic nervous system, and hypertension. *Hypertension* 50:e7; author reply e 8, 2007.
18. **Kosmala, W.; O'Moore-Sullivan, T.M.; Plaksej, R. y col.** Subclinical impairment of left ventricular function in young obese women: contributions of polycystic ovary disease and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3748-54, 2008.
19. **Muthukrishnan, J.; Harikumar, K.V.; Modi, K.D.** Re: Premicroalbuminuria in polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 14:648, 9; author reply 649, 2008.
20. **Critical Reviews Advisory Group (CRAG).** Introduction to Systematic Reviews. SCHARR, 1996.
21. **Wild, S.; Pierpoint, T.; McKeigue, P. y col.** Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:595-600, 2000.
22. **Dahlgren, E.; Janson, P.O.; Johansson, S. y col.** Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective

- population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:599-604, 1992.
23. **Talbott, E.O.; Zborowskii, J.V.; Boudraux, M.Y.** Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol* 56:27-39, 2004.
  24. **Luque-Ramirez, M.; Alvarez-Blasco, F.; Mendieta-Azcona, C. y col.** Obesity is the major determinant of the abnormalities in blood pressure found in young women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2141-8, 2007.
  25. **Barcellos, C.R.; Rocha, M.P.; Hayashida, S.A. y col.** Impact of body mass index on blood pressure levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51:1104-9, 2007.
  26. **Dokras, A.** Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 26:39-44, 2008.
  27. **Solomon, C.G.; Hu, F.B.; Dunaif, A. y col.** Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2013-2017, 2002.
  28. **Elting, M.W.; Korsen, T.J.; Schoemaker, J.** Obesity, rather than menstrual cycle pattern or follicle cohort size, determines hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and hypertension in ageing women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:767-76, 2001.
  29. **Lo, J.C.; Feigenbaum, S.L.; Yang, J. y col.** Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1357-63, 2006.
  30. **Hacihanefioglu, B.; Somunkiran, A.; Mahmutoglu, I. y col.** Effect of hypertension therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 77:526-8, 2002.
  31. **Stener-Victorin, E.; Jedel, E.; Manneras, L.** Acupuncture in polycystic ovary syndrome: Current experimental and clinical evidence. *J Neuroendocrinol* 20:290-8, 2008.
  32. **Landin, K.; Tengborn, L. & Smith, U.** Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *Journal of Internal Medicine* 229:181-187, 1991.
  33. **Antoni, J. Duleba; Ibrahim M. Ahmed.** Predictors of urinary albumin excretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2009 (article in press).