Síndrome de Ovario Poliquístico: ¿aumenta el riesgo cardiometabólico después de la menopausia?

Snigdha Alur-Gupta, MD y Anuja Dokras, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania

Aunque es más conocido por sus secuelas en la fertilidad, las morbilidades dermatológicas, metabólicas y psicológicas asociadas con el síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en ingles), no son bien reconocidas. Esta Menopausia al Día revisa el efecto de PCOS en el riesgo cardiometabólico durante los años reproductivos y la consecuencia de estos hallazgos en mujeres de mediana edad. Se revisan las recomendaciones actuales de detección y manejo.

El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) es el trastorno endocrino más común que afecta a las mujeres en edad reproductiva.[1] Se necesitan dos de estos tres criterios para hacer el diagnóstico: oligomenorrea, hiperandrogenismo clínico o bioquímico, y ovarios de aspecto micropoliquístico en el ultrasonido, lo que resulta en diferentes fenotipos (hiperandrogénicos y no hiperandrogénicos).

Las mujeres con PCOS generalmente tienen una reanudación de la regularidad menstrual y la normalización de los niveles de andrógenos séricos y la morfología ovárica en la cuarta década de la vida. Por lo tanto, se recomienda que el diagnóstico de PCOS en los períodos perimenopáusicos o posmenopáusicos se realice mediante una historia bien documentada.[1] Aunque muchos médicos son conscientes de los efectos del PCOS en la fertilidad, la compleja gama de desafíos metabólicos, dermatológicos y psicológicos asociados y sus implicaciones en la salud de una mujer más allá de los primeros años de maternidad son menos reconocidos. En mujeres en edad reproductiva con PCOS, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) como dislipidemia, hipertensión y obesidad aumentan en prevalencia. Sin embargo, la persistencia de estos factores de riesgo y su efecto sobre los eventos CV en todos los fenotipos de PCOS.

Riesgos cardiometabólicos en mujeres en edad reproductiva con síndrome de ovario poliquístico

Las mujeres jóvenes con PCOS tienen un mayor riesgo de DM tipo 2 (odds ratio [OR], 4,00; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,97-8,10), independientemente de la edad y el índice de masa corporal,[2] con una prevalencia del 2 al 10%, dependiendo de la población estudiada. Estas mujeres también tienen una mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico, una agregación de factores de riesgo que incluyen obesidad, dislipidemia, hipertensión e intolerancia a la glucosa que aumentan el riesgo de DM y ECV. Estos factores de riesgo son especialmente elevados en mujeres jóvenes con el fenotipo hiperandrogénico, lo que sugiere un posible papel perjudicial para los andrógenos.

Algunos estudios longitudinales pequeños han examinado la persistencia del riesgo de ECV antes de la menopausia. En el estudio sobre el desarrollo del riesgo de disfunción coronaria en adultos jóvenes, el mayor riesgo de DM y dislipidemia persistió durante 2 décadas, con una edad de seguimiento de 38 a 50 años[3].

Un metaanálisis de varios estudios pequeños también mostró que los parámetros de la aterosclerosis subclínica, identificados como dilatación mediada por flujo deteriorado y aumento del grosor íntima-media de la carótida, son peores en las mujeres con PCOS.[4] Sin embargo, la edad media en la mayoría de las pacientes en los estudios varió de 20 a 30 años, con muy pocos estudios longitudinales que evaluaran la prevalencia de ECV subclínica en mujeres mayores con PCOS.

¿La mayor prevalencia de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y la aterosclerosis subclínica se traducen en un aumento de los eventos cardiovasculares?

Existen informes mixtos en la literatura, dada la baja prevalencia de ECV en mujeres premenopáusicas. Un gran estudio longitudinal basado en el registro nacional en Dinamarca encontró que las mujeres jóvenes con PCOS (edad media, 29 años; seguimiento, 11 años) tenían más probabilidades de tener factores de riesgo de ECV, incluyendo hipertensión y dislipidemia en comparación con mujeres sin PCOS.[5]

De manera similar, en una gran base de datos de hospitales australianos (mediana de edad de pacientes, 35,8 años), se informó un mayor riesgo de trastorno hipertensivo, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial y venosa en mujeres con PCOS en comparación con aquellas sin PCOS.[6] Sin embargo, las limitaciones de estos estudios incluyen los criterios de diagnóstico utilizados; inclusión de participantes jóvenes relativamente delgadas; y el uso de códigos ICD para identificar resultados compuestos. Por lo tanto, es fundamental seguir a una gran cohorte de mujeres diagnosticadas utilizando criterios contemporáneos durante varias décadas para comprender claramente la persistencia de los factores de riesgo de ECV y el efecto sobre los eventos CV en todos los fenotipos PCOS.

Riesgos cardiometabólicos en mujeres menopáusicas con síndrome de ovario poliquístico

Aunque la mayoría de los síntomas de PCOS mejoran en la cuarta década, la edad en la menopausia puede retrasarse debido a la mayor cantidad de folículos antrales presentes durante los años reproductivos.[7] ¿Cómo afectan estos cambios al riesgo de ECV en la transición de la menopausia y más allá?

En el estudio Women's Health Across the Nation, en todo el país, una historia de oligomenorrea y niveles séricos de testosterona en el tercil más alto (presunto diagnóstico de PCOS) confirieron un mayor riesgo de síndrome metabólico (edad media, 45,8 años), al igual que la testosterona sérica elevada sola, lo cual sugiere que el hiperandrogenismo puede contribuir al riesgo cardiometabólico. En la misma cohorte, aquellas mujeres con PCOS pero sin síndrome metabólico al inicio del estudio desarrollaron síndrome metabólico incidente a una tasa comparable a los controles después de un período de 12 años. Además, no hubo diferencias en el riesgo autoinformado de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular entre los dos grupos.[8] Estos hallazgos sugieren que las mujeres con antecedentes sugestivos de PCOS que no tienen evidencia de un aumento de los factores de riesgo cardiometabólico en los años de perimenopausia pueden tener un riesgo similar de ECV al de los controles.

Algunos otros estudios han examinado la tasa de eventos de ECV en mujeres posmenopáusicas con PCOS con resultados contradictorios. En un metaanálisis que incluye cinco estudios (edad media, más 45 años), el riesgo de accidente cerebrovascular no fatal (OR, 1,94; IC del 95%, 1,19-3,17) y enfermedad coronaria (OR, 1,70; IC del 95%, 0,92-3,11) revela complicaciones en mujeres con PCOS en comparación con los controles.[9] El reciente estudio de Rotterdam, un estudio de cohorte prospectivo de mujeres menopáusicas con presunto diagnóstico de PCOS (edad media, 70 años), no muestra asociación entre los niveles altos de andrógenos y la ECV incidente[10]. Sin embargo, la mayoría de estos estudios tienen varias limitaciones, incluido el diagnóstico presuntivo de PCOS, la evaluación de los andrógenos séricos en el período de perimenopausia y los tamaños pequeños de los estudios. Otras explicaciones propuestas para no identificar un aumento constante en los ECV posmenopáusicos a pesar de la alta prevalencia de factores de riesgo de ECV incluyen el inicio tardío de la menopausia, posiblemente adquirir un efecto protector para ECV, y disminución de las diferencias en comparación con los controles con un aumento de la edad en la población general.

Tamizaje actual y recomendaciones de manejo

La persistencia posmenopáusica de PCOS podría considerarse probable con evidencia

continua de hiperandrogenismo o antecedentes a largo plazo de ciclos menstruales irregulares e hiperandrogenismo en los años reproductivos. Sobre la base de la evidencia de un aumento de los factores de riesgo de ECV en mujeres jóvenes con PCOS, las directrices internacionales recientemente publicadas para PCOS recomiendan la evaluación de los factores de riesgo de ECV individuales y el riesgo global de ECV para estratificar el riesgo a largo plazo en cada visita; independientemente de la edad, se debe realizar un panel de lípidos y una evaluación del estado glucémico en el diagnóstico inicial; si es normal, se recomienda repetir la prueba cada 1 a 3 años, dependiendo de otros factores de riesgo de ECV. La modificación del estilo de vida (preferiblemente multicomponente, incluida la dieta, el ejercicio y la intervención conductual) juega un papel importante en la prevención de secuelas metabólicas y es el tratamiento de primera línea para el PCOS. No se ha demostrado que una dieta específica proporcione una mayor pérdida de peso en PCOS, y los principios generales de alimentación saludable deben seguirse a lo largo de la vida, según las recomendaciones generales de la población. La metformina, un fármaco sensibilizador a la insulina, además de las intervenciones en el estilo de vida, debe considerarse en mujeres con sobrepeso u obesidad.[1] No hay datos sobre el uso de la terapia hormonal, específicamente en mujeres con antecedentes de PCOS, y su efecto sobre el riesgo de ECV.

Conclusión

Las mujeres con PCOS tienen un mayor riesgo de DM tipo 2 y otros factores de riesgo cardiometabólico durante sus primeros años reproductivos, lo que subraya la necesidad de una evaluación y manejo regular de riesgos. Aunque hay una escasez de grandes estudios prospectivos que evalúen el riesgo continuo de ECV, especialmente relacionado con los eventos de ECV después de la menopausia, se recomienda la vigilancia continua de mujeres de mediana edad diagnosticadas previamente con PCOS, especialmente si hay uno o más factores de riesgo de ECV. El seguimiento de cohortes de PCOS bien definido durante períodos más largos es esencial para comprender el efecto de la transición de la menopausia sobre el riesgo cardiometabólico en esta población.

Referencias

1. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-79.
2. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347-63.
3. Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for long-term diabetes and dyslipidemia. *Obstet Gynecol* 2011;117:6-13.
4. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:112-26.
5. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:37.
6. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:911-999. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2502.
7. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2004;19:2036-42.
8. Polotsky AJ, Allshouse AA, Crawford SL, et al. Hyperandrogenic oligomenorrhea and metabolic risks across menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2120-7.
9. Anderson SA, Barry JA, Hardiman PJ. Risk of coronary heart disease and risk of stroke in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;176:486-7.

10. Meun C, Franco OH, Dhana K, et al. High androgens in postmenopausal women and the risk for atherosclerosis and cardiovascular disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1622-30.

Conflicto de intereses

Dr. Alur Gupta y el Dr. Dokras no reportan intereses financieros relevantes.