

PCR ultrasensible en mujeres con síndrome de ovario poliquístico: posible marcador de riesgo cardiovascular

High sensitivity CRP in women with polycystic ovary syndrome: possible cardiovascular risk marker

Alicia Pérez Calvo, Ana Monzó, Sara Fortuño, Gemma Arribas, Trinidad García-Gimeno, Vicente Montañana, Alberto Romeu.

Servicio de Ginecología (Reproducción Humana) del H. U. La Fe de Valencia. Valencia.

Resumen

Introducción: *El Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es uno de los trastornos endocrinológicos más comunes. Comparte varios o la mayoría de los componentes del síndrome metabólico. Se han determinado niveles de PCR ultrasensible significativamente mayores en pacientes afectas de SOP con respecto a un grupo control.*

Objetivos: *1) Comparar los niveles de PCR ultrasensible en un grupo de pacientes afectas de SOP con un grupo control de pacientes que presentaban ciclos ovulatorios. 2) Estudiar las posibles correlaciones entre los niveles de PCR ultrasensible con otros parámetros clínicos o analíticos de riesgo cardiovascular. 3) Analizar el posible papel del sobrepeso sobre los niveles de PCR ultrasensible. 4) Analizar el papel del hiperandrogenismo y de la insulinemia en estas pacientes, observándose la posible relación existente con los niveles de PCR ultrasensible.*

Material y método: *Diseño: estudio prospectivo comparativo de cohortes. Pacientes: 46 pacientes en el Grupo SOP (definido según los criterios de Róterdam) y 49 mujeres en el Grupo Control (ciclos ovulatorios normales, ningún criterio clínico y/o analítico de SOP).*

Ambito: *Servicio de Ginecología (Reproducción Humana) del Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.*

Resultados: *la media \pm SD de la concentración de PCR ultrasensible fue de $4,97 \pm 6,41$ mg/L en el grupo SOP y de $3,5 \pm 6,54$ mg/L en el grupo control, no hallándose diferencias significativas en esta determinación. En el grupo de pacientes afectas de SOP, se observaron valores significativamente mayores en el peso ($p=0,02$), talla ($p=0,026$), IMC ($p=0,003$), cintura ($p=0,009$), cadera ($p=0,008$), y triglicéridemia ($p=0,049$) en mujeres con niveles de PCR ultrasensible > 3 mg/L. Los niveles de SHBG fueron significativamente mayores en mujeres con PCR ultrasensible < 1 mg/L ($p=0,036$). La PCR ultrasensible guardó correlación positiva y con significación estadística con el IMC ($p=0,002$), la cintura ($p=0,008$), la cadera ($p=0,014$), niveles de VLDL-c ($p<0,001$) y con la insulinemia ($p=0,002$). En las pacientes afectas de SOP, se observó una correlación positiva y estadísticamente*

Correspondencia: Dra. Alicia Pérez Calvo
C/Historiador C. Sánchez Albornoz 6, esc 2, pta 6.
46021 Valencia
alicia4444@hotmail.com

significativa entre PCR ultrasensible y VLDL ($p=0,002$), niveles de triglicéidos en sangre ($p=0,009$) e insulinemia ($p=0,003$).

Conclusiones: El presente estudio no permite afirmar que una población no seleccionada de mujeres que presentan SOP muestran niveles elevados de PCR compatibles con riesgo vascular (>3 mg/L). La prevalencia de PCR ultrasensible mayor de 3 en mujeres afectas de SOP duplica a la del grupo control.

Palabras clave: Síndrome de ovarios poliquísticos. PCR ultrasensible. Síndrome metabólico. Riesgo cardiovascular.

Summary

Introduction: The polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common reproductive abnormalities. It shares some or the majority of the components of the metabolic cardiovascular syndrome. Significantly high levels of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) have been found in women with PCOS compared with women from the control group.

Objectives: 1) To compare the levels of hsCRP in a group of PCOS patients with women from the control group who experienced regular menstrual cycles. 2) To study possible correlations between hsCRP levels and other clinical or biochemical cardiovascular risk factors. 3) To analyse the possible impact of excess weight on hsCRP levels. 4) To analyse the impact of hyperandrogenism and insulin concentrations in these patients, taking note of the possible relationship that exists with the levels of hsCRP.

Material and methods: Design: Observational prospective cohorts study. Patients: 46 patients in the PCOS Group (diagnosed according to Rotterdam consensus Group criteria) and 49 women in the Control Group (with regular menstrual cycles and without any clinical or biochemical PCOS criteria) Setting: Gynaecology Unit (Human Reproduction), La Fe University Hospital. Valencia. Spain.

Results: The mean \pm SD of the hsCRP concentration was $4,97 \pm 6,41$ mg/L in the PCOS Group vs. $3,5 \pm 6,54$ mg/L in the control, with no significant differences in this determination. In the group of patients affected by PCOS, significantly higher values in weight ($p=0,02$), height ($p=0,026$), body mass index - BMI ($p=0,003$), waist circumference ($p=0,009$), hip circumference ($p=0,008$), and triglyceride values ($p=0,049$) were found in women with hsCRP levels > 3 mg/L. The levels of SHBG were significantly higher in women with hsCRP levels < 1 mg/L ($p=0,036$). HsCRP levels were significantly correlated to BMI ($p=0,002$), waist circumference ($p=0,008$), hip circumference ($p=0,014$), VLDL-C levels ($p<0,001$) and insulin concentration ($p=0,002$). In patients affected by PCOS, a positive and significant correlation between hsCRP and VLDL-C ($p=0,002$), triglyceride levels ($p=0,009$) and insulin ($p=0,003$) concentration was found.

Conclusions: The present study does not permit to confirm that a non-selected population of women with PCOS have high hsCRP levels like a marker of cardiovascular risk. The prevalence of hsPCR higher than 3 mg/L in women with PCOS is two fold higher compared to the control group.

Key words: Polycystic ovary syndrome. High sensitivity C-Reactive Protein. Metabolic syndrome. Cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), cuya forma más frecuente de presentación es la asociación de hiperandrogenismo y anovulación crónica, es uno de los trastornos endocrinológicos más comunes, que afecta al 5-10% de la población en edad reproductiva (1). Las características clínicas y biológicas son heterogéneas, y

está en discusión si representa un trastorno de etiología o fisiopatología única o existen distintos orígenes. En los últimos años, se ha sugerido que el síndrome de ovarios poliquísticos no sólo es la causa más frecuente de hirsutismo y anovulación, sino que también está asociado a un trastorno metabólico característico, la resistencia a la acción de la insulina, que puede conllevar múltiples complicaciones a largo plazo (2).

Hoy en día, la definición de SOP continua siendo objeto de controversia. (3, 4). El último consenso, adoptado tanto por la Sociedad Europea de Embriología y Reproducción Humana (EHSRE), como por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), definió el SOP de acuerdo con la presencia de dos de los siguientes criterios (5, 6): oligo y/o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, e imagen ecográfica con ovarios de aspecto poliquístico (al menos un ovario con 12 o más folículos de 2 a 9 mm o volumen mayor de 10 ml), en ausencia de otras etiologías: hiperplasia adrenal congénita, tumores productores de andrógenos y síndrome de Cushing.

Las anomalías de este cuadro consisten en un trastorno funcional caracterizado por un exceso de hormonas de carácter androgénico asociado a una situación de anovulación crónica. Existen en el SOP mayores concentraciones circulantes de testosterona, androstendiona, dehidroepiandrosterona (DHA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHAS), 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y estrona (6).

La insulino-resistencia y el hiperinsulinismo secundario se han asociado a diferentes causas de hiperandrogenismo. De estas, tanto por su elevada frecuencia como por las repercusiones a corto y largo plazo, la de mayor impacto es la asociación entre la resistencia a la acción de la insulina y el síndrome de ovarios poliquísticos (7). La concomitancia de ambas alteraciones endocrinas varía desde un 25 a un 60%, dependiendo de factores genéticos, ambientales, así como de la influencia del peso y del método de estudio.

La hiperinsulinemia origina hipertensión y aumenta el riesgo de enfermedad coronaria; existe una relación directa entre las concentraciones plasmáticas de insulina y la presión arterial (8,9). La resistencia a la insulina se asocia además a un aumento de los triglicéridos y reducción de los valores de colesterol HDL, lo que constituye una potente combinación que favorece la enfermedad coronaria (10). La hiperinsulinemia y el SOP también se asocian a una mayor producción de inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1) (11). La alteración de la fibrinólisis puede producir anomalías en el tejido vascular relacionadas con vasculopatía, y el incremento de las concentraciones de PAI-1 guarda relación con un mayor riesgo de enfermedad coronaria.

En relación al peso corporal, las mujeres afectas de SOP con sobrepeso e hiperandrogenismo tienen una distribución característica de la grasa corporal conocida como obesidad central (12). La obesidad corporal central (androide) se asocia a factores de

riesgo cardiovascular, tales como hipertensión y perfiles desfavorables de colesterol y lipoproteínas.

El SOP comparte varios o la mayoría de los componentes del síndrome metabólico, que se manifiesta por obesidad central, resistencia a la insulina, dislipemia y aterosclerosis. De hecho, las mujeres afectas de SOP pueden representar el grupo más amplio de mujeres con alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y/o diabetes (13). La definición más actual de síndrome metabólico la ha ofrecido el Nacional Colesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP III), y consiste en la presencia simultánea de tres o más de las anomalías siguientes: obesidad intraabdominal, intolerancia a la glucosa o diabetes, hipertrigliceridemia, C-HDL bajo e hipertensión arterial (14).

Un predictor independiente de posible desarrollo en el futuro de enfermedad cardiovascular es el nivel sérico de PCR-ultrasensible. Los resultados de la PCR obtenidos del rango de medidas de alta sensibilidad (PCR ultrasensible) pueden servir para identificar personas con riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (15).

El grupo de expertos AHA/CDC ha formulado las siguientes normas para la evaluación del riesgo, atendiendo a los niveles de PCR ultrasensible (16):

RIESGO	PCR ultraS (mg/l)
Bajo	<1.0
Medio	1.0 - 3.0
Alto	>3.0

Existen otras determinaciones, como la homocisteína y la lipoproteína (a), que también constituyen marcadores de riesgo cardiovascular (17). No se conoce la asociación de ambas determinaciones con el SOP.

Partiendo de la hipótesis de que los niveles de PCR ultrasensible en un grupo de pacientes afectas de SOP serían mayores que en un grupo control de mujeres adultas normales, se ha diseñado el presente estudio, cuyos objetivos fueron: 1) Comparar los niveles de PCR ultrasensible en un grupo de pacientes afectas de SOP con un grupo control de pacientes que presentaban ciclos ovulatorios. 2) Estudiar las posibles correlaciones entre los niveles de PCR ultrasensible con otros parámetros clínicos o analíticos de riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, de cohortes, para comparar

los niveles de PCR ultrasensible en un grupo de pacientes afectas de SOP y un grupo control. El síndrome de ovarios poliquísticos se diagnosticó en las pacientes según los criterios de Róterdam.

Ninguna de las pacientes del grupo control fue tratada con anticonceptivos hormonales, aspirina, estatinas, o cualquier otra medicación relacionada, al menos dos meses antes de realizarse la determinación analítica. Ninguna de las pacientes era diabética ni padecía ninguna otra enfermedad en el momento del estudio.

Las pacientes se reclutaron del Servicio de Ginecología (Reproducción Humana) del Hospital Universitario La Fe de Valencia. El grupo control también se seleccionó en la consulta del mencionado Servicio, considerándose como criterio de inclusión que la causa de esterilidad no fuera por anovulación o cualquier criterio diagnóstico de SOP, con ciclos menstruales regulares y ninguna evidencia clínica de hiperandrogenismo. Ninguna de las pacientes presentaba evidencia clínica de infección reciente o infección activa. Se incluyeron 46 pacientes afectas de SOP y 49 pacientes en el grupo control. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la edad.

Se realizó una anamnesis detallada a cada paciente para ver si cumplían criterios diagnósticos clínicos de SOP o criterios de inclusión en el grupo control. Se hizo una valoración antropométrica de las pacientes obteniéndose el peso, la talla y las medidas de cintura y de cadera para obtener su cociente, y el índice de Ferriman basándose en la escala de Ferriman-Gallway.

Se realizó una determinación en 2º-5º día del ciclo de FSH, LH, y prolactina, y una determinación de progesterona en el día 22º del ciclo para confirmar o no ciclo ovulatorio.

Se determinó la PCR ultrasensible en las 46 pacientes con SOP y en las 49 pacientes del grupo control. En el grupo SOP se determinó también glucemia e insulinemia basales, y se calculó el cociente Glucosa/Insulina y el índice HOMA, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA} = (\text{Glucemia}/18 * \text{Insulina}) / 22,5$$

Colesterol total, colesterol fraccionado (HDL- colesterol, LDL- colesterol, VLDL- colesterol), triglicéridos, lipoproteína (a), SHBG y DHAS fueron determinados también, aunque no se realizó su medida en todas las pacientes del grupo SOP (n=40) y del grupo CONTROL (n=40).

Se practicó una analítica ordinaria con bioquímica

y determinación hormonal junto a la PCR ultrasensible en condiciones basales, entre el 2º y el 5º día de un ciclo espontáneo, no llevando las pacientes ningún tratamiento para su causa de esterilidad.

La proteína C reactiva ultrasensible se determinó en laboratorio mediante inmunonefetría con partículas intensificadoras en los sistemas BN (reactivo CardioPhase hsPCR, Dade Behring Mamburg GmbH en EEUU). Los coeficientes de variación para PCR intra- e inter-analizadores fue de 3,1 y 2,5% respectivamente.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS (versión 12.0). Todas las variables analizadas fueron reducidas a sus estadísticos simples, en media aritmética \pm desviación típica para las variables cuantitativas y en tamaño de la muestra y porcentaje para las cualitativas. Para comparaciones entre dos grupos se aplicó el test de t de student. Las comparaciones entre más de dos grupos se realizaron mediante el test de ANOVA, y en caso de observar diferencias estadísticamente significativas, se realizaron comparaciones múltiples mediante el test de Bonferroni. Para analizar posibles diferencias entre variables cualitativas, se realizó el test de 2 y las correlaciones lineales entre parámetros clínicos y/o analíticos se obtuvieron en cada grupo con el test de correlación de Pearson. Se consideró significación estadística cuando los valores de p fueron menores de 0,05.

RESULTADOS

Las mujeres del grupo SOP presentaron un peso, IMC, Ferriman, cintura, cadera, fórmula menstrual y relación LH/FSH significativamente mayores que en el grupo CONTROL. Los niveles de progesterona en la 2ª fase del ciclo fueron significativamente menores en el grupo SOP (Tabla 1).

Se observó un 83,7% de pacientes del grupo control que eran estériles primarias. El 30,4% de las SOP presentaban esterilidad secundaria. Las diferencias en cuanto al tipo de esterilidad no alcanzaron significación estadística (p=0,103)

No hubo diferencias significativas en el resto de parámetros: edad, talla, índice cintura-cadera, años de evolución de la esterilidad, edad de la pareja, menarquia, número de años que usaron anticoncepción, consumo diario de cigarrillos, determinación de FSH, LH y prolactina en el tercer día de ciclo.

La media \pm SD de la concentración de PCR ultrasensible fue de 4,97 \pm 6,41 mg/L en el grupo SOP y de 3,5 \pm 6,54 mg/L en el grupo control, no hallándose

Tabla 1*Características clínicas y analíticas de las pacientes del grupo SOP y del grupo CONTROL*

VARIABLE	GRUPO	TAMAÑO	MEDIA	D. S.	P
PESO (Kg)	Control	49	61,09	10,17	< 0,001
	SOP	46	74,28	18,26	
IMC (Kg/m ²)	Control	49	23,17	3,87	< 0,001
	SOP	46	28,03	6,24	
FERRIMAN	Control	49	5,16	2,67	0,01
	SOP	46	7,26	4,85	
CINTURA (cm)	Control	49	81,84	12,11	0,003
	SOP	46	90,39	15,45	
CADERA (cm)	Control	49	99,53	10,2	0,001
	SOP	46	107,75	13,72	
F. MENSTRUAL (días) CICLO	Control	49	29,33	5,14	< 0,001
	SOP	46	61,41	46,54	
P4 2ª FASE (ng/ml)	Control	49	15,27	4,59	< 0,001
	SOP	46	6,44	7,61	
RELACION LH/FSH	Control	49	0,83	0,53	0,002
	SOP	46	1,59	1,61	

diferencias significativas en esta determinación ($p=0,271$).

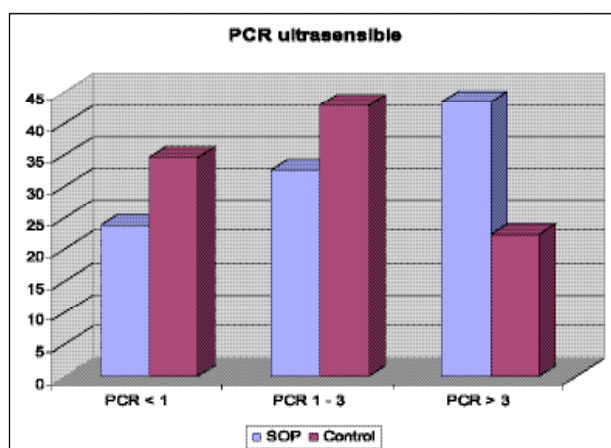
Se subdividió a las pacientes de cada grupo según los niveles de PCR ultrasensible y el menor o mayor riesgo cardiovascular en las siguientes categorías:

- Menor de 1 mg/L: riesgo cardiovascular bajo
- Entre 1 y 3 mg/L: riesgo medio
- Mayor de 3mg/L: riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.

El 34,7% del grupo control presentó niveles de PCR ultrasensible menores de 1, mientras que el grupo SOP presentó estos niveles un 23,9%. Niveles de PCR ultrasensible entre 1 y 3 lo presentaron 42,9% del grupo control y 32,6% del SOP.

Niveles de PCR ultrasensible mayores de 3 se encontraron en el 22,4 % del grupo control y en el 43,5% del grupo SOP. Las diferencias observadas no mostraron significación estadística, aunque el valor de p estuvo cercano a la misma ($p=0,09$). Se objetivó, por tanto, una tendencia en el grupo SOP a valores de PCR ultrasensible mayores que en el grupo control. (Figura 1)

Al comparar las pacientes de ambos grupos, clasificadas atendiendo a los niveles de PCR ultrasensible y su mayor o menor riesgo cardiovascular, se observaron valores significativamente mayores en el peso ($p<0,001$), IMC ($p<0,001$), Ferriman ($p=0,038$), cintura ($p=0,001$), cadera ($p<0,001$), niveles de colesterol total en mujeres con niveles de PCR ultrasensible mayores de 3mg/L ($p=0,037$). El resto de parámetros

**Figura 1**

Pacientes (%) del grupo SOP y del grupo CONTROL según los niveles de PCR ultrasensible y el menor o mayor riesgo cardiovascular

clínicos y analíticos no mostraron diferencias significativas.

En el grupo de pacientes afectas de SOP, se realizó la misma clasificación. Se observaron valores significativamente mayores en el peso ($p=0,02$), talla ($p=0,026$), IMC ($p=0,003$), cintura ($p=0,009$), cadera ($p=0,008$), y trigliceridemia ($p=0,049$) en mujeres con niveles de PCR ultrasensible > 3 mg/L. Los niveles de SHBG fueron significativamente mayores en mujeres con PCR ultrasensible < 1 mg/L ($p=0,036$).

La totalidad de las pacientes fue subdividida en función del IMC en:

- Mujeres con peso normal, cuando el IMC fue menor de 25
- Mujeres con sobrepeso, cuando el IMC varió entre 25 y 30, y
- Mujeres obesas, cuando el IMC fue superior a 30

El 75,5% de las pacientes del grupo control tenían un IMC normal, el 18,4% presentaban sobrepeso y sólo el 6,1% de las pacientes presentaba un IMC mayor de 30. (Figura 2)

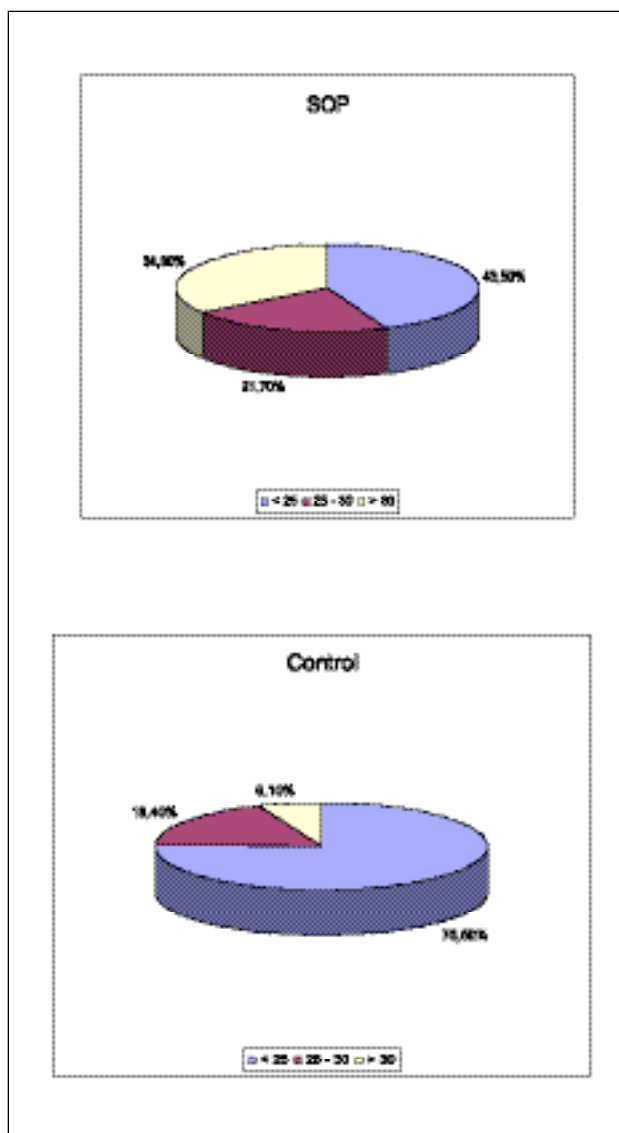


Figura 2

Pacientes (%) de grupo SOP y del grupo CONTROL en función del IMC (IMC <25: normopeso; IMC 25-30: sobrepeso; IMC >30: obesidad)

En el grupo SOP, el 43,5% tenía un IMC normal, 21,7% de las pacientes sobrepeso, y 34,8% de las pacientes afectas de SOP presentaban obesidad. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación a este parámetro (p=0,001).

Ajustadas por el IMC, dividimos a las pacientes en dos grupos:

- IMC menor de 25: normopeso
- IMC mayor de 25: sobrepeso y obesidad.

En las pacientes con un IMC menor de 25, se observó una duración del ciclo menstrual significativamente menor (p=0,002) y menor relación LH/FSH (p=0,034). El número de abortos previos fue significativamente menor (p=0,011). No se observó otras diferencias estadísticamente significativas. Los niveles de PCR ultrasensible fueron similares en ambos grupos (p=0,332). (Tabla 2)

En las pacientes con IMC mayor de 25, hubo diferencias significativas en el IMC (p=0,048), duración del ciclo menstrual (p=0,006), y valores de progesterona en segunda fase (p<0,001).

En ambos subgrupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la determinación de PCR ultrasensible.

Se subdividió a las pacientes según el Índice Cintura Cadera (ICC) en:

- Mujeres con ICC < 0,85.
- Mujeres con ICC > 0,85.

Las pacientes con ICC > 0,85 mostraron diferencias significativas en los valores de PCR ultrasensible: $5,65 \pm 7,44$ mg/L (p=0,002)

En el estudio de correlación bivariante de Pearson se obtuvo los siguientes hallazgos:

En mujeres afectas de SOP, el IMC guardó una correlación positiva con significación estadística y con un alto coeficiente de correlación con la cintura (p<0,001), cadera (p<0,001), PCR ultrasensible (p=0,002) e ICC (p=0,009), y negativa con la progesterona de segunda fase de ciclo (p=0,048).

La PCR ultrasensible guardó correlación positiva y con significación estadística con el IMC (p=0,002), la cintura (p=0,008) y la cadera (p=0,014). El ICC presentó una correlación positiva y estadísticamente significativa con la cintura (p<0,001) y el IMC (p=0,009), y una correlación negativa con la progesterona en segunda fase de ciclo (p=0,001).

El estudio de correlación de Pearson entre PCR ultrasensible y otras determinaciones analíticas (colesterol total, HDL-c, LDL-c, VLDL-c, trigliceridemia, lipoproteína A, glucemia, insulinemia, SHBG y DHAS), en el grupo global de pacientes, mostró que

Tabla 2
Niveles de PCR ultrasensible (mg/L) según el IMC (kg/m²).

IMC < 25					
VARIABLE	GRUPO	TAMAÑO	MEDIA	D.S.	P
PCR (mg/L)	Control	37	3,26	7,19	0,332
	SOP	20	1,66	1,41	
IMC > 25					
VARIABLE	GRUPO	TAMAÑO	MEDIA	D.S.	P
PCR (mg/L)	Control	12	4,24	4,03	0,168
	SOP	26	7,52	7,56	

la PCR ultrasensible guardaba correlación positiva con un alto coeficiente de correlación y con significación estadística con los niveles de VLDL-c ($p < 0,001$) y con la insulinemia ($p = 0,002$).

En las pacientes afectas de SOP, se analizó la relación con estos marcadores de riesgo cardiovascular. Así se observó una correlación positiva y estadísticamente significativa entre PCR ultrasensible y VLDL ($p = 0,002$), niveles de triglicéridos en sangre ($p = 0,009$) e insulinemia ($p = 0,003$). Con el resto de variables no se observó correlación significativa. La insulinemia guardó correlación positiva y con significación estadística con VLDL ($p < 0,001$), PCR ultrasensible ($p = 0,003$), triglicidemia ($p = 0,007$), siendo negativa con los niveles de SHBG ($p = 0,038$). Se observó correlación positiva y significativa entre los valores de PCR ultrasensible y el HOMA ($p = 0,002$) (Tabla 3)

DISCUSIÓN

En el presente estudio se planteó como objetivo principal comparar los niveles de PCR ultrasensible

en un grupo de pacientes afectas de SOP con un grupo control de pacientes que cursan con ciclos ovulatorios y no presentaban hirsutismo.

Cabe señalar que, aun cuando alguno de los hallazgos del estudio practicado apoyan la hipótesis inicial y pueden considerarse de interés en el marco de la salud de las pacientes que presentan anovulación crónica hiperandrogénica, algunas limitaciones del propio estudio deben ser comentadas:

- * Quizás, la muestra analizada debería ampliarse y ello podría mejorar los resultados y poner de manifiesto algunos otros rasgos diferenciales entre la población de estudio y la población control.
- * El diagnóstico de SOP en sí mismo es controvertido, y ello constituye una limitación insalvable.
- * Quizás el grupo control, aunque seleccionado para evitar la inclusión de mujeres SOP en este grupo, presenta algún sesgo por tratarse de pacientes estériles y no mujeres normales tomadas al azar.

No obstante, los resultados observados apoyan la ampliación del estudio evitando aquellas limitaciones arriba señaladas.

Tabla 3
Marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes afectas de SOP. Análisis de correlación de Pearson.

SOP								
PCR (mg/L)	Pearson	PCR	LDL-C	VLDL-C	Trigl.	INSULINA	HOMA	SHBG
	p			0,88	0,535	0,483	0,504	
Colest T (mg/dL)	Pearson		0,958	0,687	0,704			
	p		<0,001	0,041	<0,001			
INSULINA (UI/ml)	Pearson	0,483		0,948	0,543			-0,353
	p	0,003		<0,001	0,007			0,038
Lipoprot(a) (mg/dl)	Pearson		-0,713					
	p		0,031					

Aunque en la muestra estudiada los niveles de PCR ultrasensible globalmente no muestran diferencias significativas entre el grupo de pacientes afectas de SOP y el grupo control, el valor de p estuvo cercano a la misma ($p=0,09$). Se objetivó, por tanto, una tendencia en el grupo SOP a valores de PCR ultrasensible mayores que en el grupo control.

Al subdividir a las pacientes según los niveles de PCR ultrasensible, y de esta manera, atendiendo al menor o mayor riesgo cardiovascular (18,19), se observaron diferencias significativas en parámetros clínicos (peso, IMC, cintura, cadera) que también están asociados, en mayor o menor medida, a enfermedad cardiovascular de manera aislada (20).

En cambio, al ajustar a las pacientes por el IMC, factor independiente de enfermedad cardiovascular, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la determinación de PCR ultrasensible a nivel global. No obstante, en el grupo de pacientes afectas de SOP, el IMC guardó una correlación positiva con significación estadística con los niveles de PCR ultrasensible ($p=0,002$).

También se observó que las pacientes SOP con ICC mayor de 0,85, factor independiente de enfermedad cardiovascular, presentaban niveles significativamente mayores de PCR ultrasensible ($p=0,002$) con respecto a las pacientes del grupo control.

En este estudio se observó que la PCR ultrasensible guardaba correlación positiva y significativa con la insulinemia en el grupo de pacientes afectas de SOP. Se ha observado que las pacientes que padecen este síndrome presentan insulino-resistencia junto con hiperinsulinismo asociado. El HOMA (homeostasis model assessment), utilizado para valorar la resistencia a la acción de la insulina, también guardó correlación positiva con los niveles de PCR ultrasensible.

También se ha observado que los niveles de insulina guardan correlación negativa y significativa con los niveles de SHBG.

Aunque todavía es un tema que está en discusión, parece ser que las mujeres afectas de SOP, sin ningún otro tipo de enfermedad crónica, pueden tener un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular comparado con mujeres con ciclos menstruales regulares de similar edad e IMC (21-24). Muchas pacientes afectas de SOP tienen un perfil lipídico adverso y una prevalencia aumentada de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitas tipo 2 e hipertensión (22, 25, 26). Estas mujeres además pueden tener un aumento de enfermedad aterosclerótica subclínica, como se sugiere por los mayores niveles de calcificaciones que presentan y mayor grosor de la capa íntima-media carotí-

dea (21, 27). Dahlgren et al (28) calcularon, usando un modelo de análisis de riesgos, que las pacientes con SOP tienen de cuatro a siete veces mayor riesgo de infarto de miocardio comparadas con mujeres controles ajustadas por edad. Birdsall et al (29) estudiaron la asociación entre SOP y enfermedad coronaria en 143 mujeres, con edad inferior a 60 años, llevando a cabo cateterización cardiaca. SOP fue detectado en el 42% de las pacientes, y en aquellas pacientes afectas de SOP se observaba más frecuentemente graves estenosis (mayores del 50%) en el segmento arterial coronario, y patología cardiaca más severa que en mujeres sin SOP. A través de un análisis de regresión multivariante, la extensión y la severidad de enfermedad arterial coronaria se ha asociado independientemente con SOP ($p=0,032$) como se asoció la historia familiar de isquemia cardiaca ($p=0,022$) (30). Aunque la asociación entre SOP y enfermedad cardiovascular se ha sugerido repetidamente en varios artículos (22,31-33), no se ha comprobado todavía esta cuestión (30, 34).

Boulman et al (35) estudiaron también los niveles de PCR ultrasensible en mujeres con SOP como posible marcador de enfermedad cardiovascular. En su trabajo, los valores de PCR ultrasensible eran significativamente mayores en el grupo de pacientes con SOP que en el grupo control ($p<0,001$), sugiriendo estos hallazgos que las mujeres afectas de SOP pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular. Artículos previos consideraban punto de corte valores de PCR ultrasensible mayores de 5mg/L; como en estudios más recientes establecen que valores mayores de 3 mg/L se correlacionan con enfermedad cardiovascular, buscamos niveles de PCR ultrasensible por encima de este último punto de corte.

Más aún, un estudio prospectivo reciente, en un grupo de mujeres con irregularidad menstrual, 80% de las cuales fue atribuida a SOP, ha relacionado aquella con un riesgo aumentado de mortalidad por enfermedad coronaria (30).

En varios estudios previos (35, 36) se han observado diferencias significativas entre los niveles de PCR ultrasensible de pacientes SOP con respecto al grupo control. Recientemente se ha publicado un artículo (37), en el que se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de PCR ultrasensible en mujeres afectas de SOP comparadas con mujeres con ciclos menstruales regulares, ajustadas según IMC. Las pacientes con SOP también mostraron mayores niveles de insulina plasmática. En cambio, no hubo diferencias significativas en las concentraciones de fibrinógeno. En nuestro estudio no se

observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCR ultrasensible, estudiándose un total de 96 pacientes, 46 mujeres con SOP y 49 mujeres en el grupo control. Probablemente esta discrepancia se debe bien a defectos metodológicos, bien a la selección de las pacientes incluidas.

La concentración media de PCR ultrasensible en el grupo de pacientes afectas de SOP fue mayor que en el grupo control, tanto en las pacientes con un IMC normal (<25), como un IMC anormal (>25), aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística, quizás por un tamaño insuficiente de la muestra.

En el estudio Nacional Health and Nutrition Examination Survey III, el síndrome metabólico se observó en el 23,7% de 1887 mujeres de raza caucásica (22, 38). En nuestro grupo control, la prevalencia de mujeres con niveles de PCR ultrasensible mayor de 3 mg/L es de 22, 4%, prevalencia muy similar a la de dicho estudio.

En el presente trabajo no se midieron los niveles de andrógenos en todas las pacientes y en todas las mujeres del grupo control, porque en publicaciones anteriores no se observó ninguna correlación entre niveles de PCR ultrasensible y niveles de testosterona (36), o entre testosterona y perfil lipídico o concentración de lipoproteínas en pacientes afectas de SOP (39,40). De igual manera, en las mujeres, la producción de andrógenos no se correlacionó con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular (36). Se midieron los niveles de SHBG en (44) pacientes afectas de SOP, y se observó que los niveles de SHBG guardaban correlación negativa y significativa con los niveles de insulina.

Medimos los niveles de insulina en 35 pacientes afectas de SOP. Aunque Kelly et al (36) observaron que, ajustando a las pacientes según sensibilidad a la acción de la insulina, los niveles de PCR ultrasensible no mostraron diferencias entre los grupos, en nuestro estudio observamos que la PCR ultrasensible guarda correlación positiva y significativa con la insulinemia en el grupo de pacientes afectas de SOP.

Con nuestros resultados, y basándonos en publicaciones anteriores (35, 36) podemos pensar que las diferencias no fueron estadísticamente significativas por el insuficiente tamaño muestral. Aunque no se alcanzó significación estadística, estuvimos próximos a ella. Estudios posteriores con un tamaño muestral adecuado podrán determinar si la PCR ultrasensible es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular en las mujeres afectas de SOP, y por tanto, actuar en consecuencia.

Las pautas de tratamientos estarán dirigidas a dis-

minuir los niveles de PCR ultrasensible (como lo son la dieta, el abandono del hábito tabáquico, control de la tensión arterial, bajas dosis de aspirina, metformina, y posiblemente estatinas) (23, 39, 41) y probablemente serán más agresivos en aquellas pacientes con niveles altos de PCR ultrasensible, como sugirieron recientemente Glueck et al (22) y Boulman et al (35). Por supuesto, la aplicabilidad y la eficiencia de esta hipótesis espera los resultados de futuros estudios clínicos a largo plazo.

Por tanto, puede concluirse que el presente estudio no permite afirmar que una población no seleccionada de mujeres que presentan SOP muestran niveles elevados de PCR compatibles con riesgo vascular. Verosímilmente, determinadas mujeres que presentan SOP y que se caracterizan, entre otras cosas por valores de ICC > 0,85, IMC superior a 25 y valores de HOMA mayores a 3,2, presentan niveles de PCR anormalmente elevados y compatibles con riesgo cardiovascular elevado. Niveles circulantes elevados de insulina se asocian a valores elevados de PCR. En consecuencia, disminuir la resistencia a la insulina debe ser un objetivo primordial en el manejo clínico de una mujer afecta de SOP.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Asís R.:** Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of southeastern United States; a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3078-3082
2. **Franks S.:** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-861.
3. **Azziz R.:** Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 2005; May; 83(5): 1343-6
4. **Azziz R.:** PCOS: a diagnostic challenge. *Reprod Biomed Online*. 2004 Jun;8(6):644-8. Review.
5. **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). *Hum Reprod*. 2004 Jan; 19(1): 41-7.
6. **Legro R.:** Diagnostic Criteria in Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med*. 2003 Aug; 21(3): 267-75
7. **Sozen I, Arici A.:** Hyperinsulinism and its interaction with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv*. 2000 May; 55(5):321-8
8. **Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM.:** Insulin

resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3574.

9. **Reaven GM, Lithell H, Landsberg L.:** Hypertension and associated metabolic abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New Engl J Med* 1996; 334: 374.
10. **Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PH, Stern MP.:** Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715.
11. **Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs H.:** Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1996; 45:623.
12. **Peiris AN, Sothmann MS, Aiman EJ, Kissebah AH.:** The relationship of insulin to sex hormone binding globulin: role of adiposity. *Fertil Steril* 1989; 52: 69.
13. **Mather KJ, Kwan F, Corenblum B.:** Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73: 150-6.
14. **Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP).** Expert Panel of Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19):2486-97
15. **Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N.:** C-reactive protein and other markers of inflammation in the predictor of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-843
16. **Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al.:** Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
17. **Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai, N.:** Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-5
18. **Ridker PM.:** Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease: detection and prevention. *Circulation* 2003. 107: 363-369
19. **Ridker PM, Buring Je, Cook NR, Rifai N.:** C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-397.
20. **Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith Jr SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F.:** Centers of Disease Control and Prevention, American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Center for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511
21. **Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy II PF, Fitzpatrick LA.:** Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2562-2568
22. **Glueck CJ, Papanna P, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L.:** Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52:908-915.
23. **Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H.:** Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 200; 52:595-600
24. **Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS.:** Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil* 2000; 3:101-105.
25. **Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick DS.:** Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:111-133
26. **Wild RA.:** Polycystic ovary syndrome: a risk for coronary artery disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 35-43.
27. **Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson Jr SK.:** Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial result from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1224-1229.
28. **Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A.:** 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* 1992; 71:599-604.
29. **Birdsall MA, Farquhar CM, White HD.:** Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126: 32-35.
30. **Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Manson JE.:** Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2013-2017
31. **Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick DS.:** Cardiovascular risk

- in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:111-133
32. **Glueck CJ, Papanna P, Wang P, Gildenberg N, Sieve-Smith L.:** Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52:908-915.
 33. **Legro RS.:** Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24:302-12
 34. **Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H.:** Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 200; 52:595-600
 35. **Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld Z.:** Increased C-reactive Protein Levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *The journal of Clinical Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2160-2165.
 36. **Kelly C, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N.:** Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2354-2455
 37. **Nasiek M, Kos-Kudia B, Ostrowska Z, Marek B, Kudla M, Sieminska L, Kajdanjuk D, Foltyn W, Zemczak A.:** Acute phase proteins: C-reactive protein and fibrinogen in young women with polycystic ovary syndrome. *Pathophysiology* 2007 May; 14 (1): 23-8.
 38. **Ford ES, Wayne HG, Dietz II W.:** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-359
 39. **Stadtmauer LA, Wong BC, Oehninger S.:** Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? Benefits of insulin sensitizing drugs in polycystic ovary syndrome: beyond ovulation induction. *Hum Reprod* 2002; 17: 3016-3026.
 40. **Pirwani I, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N.:** Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 447-454
 41. **Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS.:** Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4649-4654.