



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**Hospital Juárez de México**

***“COMPORTAMIENTO FAMILIAR DEL SÍNDROME DE  
OVARIO POLIQUÍSTICO”***

**Tesis**

**Que para obtener el título de especialista en:  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA**

**Dr. Juan Emmanuel Terrón Arriaga**

**DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN**  
**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**  
**DIRECTORA DE TESIS**



**MÉXICO DISTRITO FEDERAL**  
**NOVIEMBRE 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

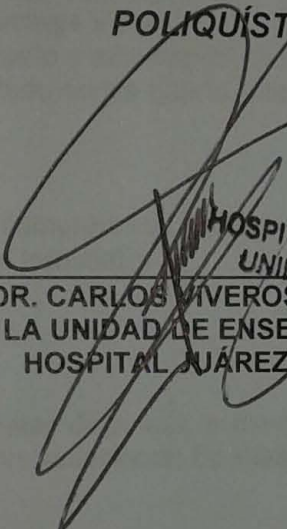
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

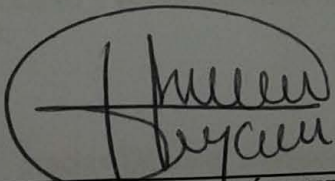
## AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE TESIS:

**"COMPORTAMIENTO FAMILIAR DEL SÍNDROME DE OVARIO  
POLIQUÍSTICO"**



  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS  
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



DR. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE  
LA REPRODUCCIÓN HUMANA  
DIVISION DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
ASESOR Y REVISOR DE TESIS

## DEDICATORIAS

### **A DIOS:**

Por la vida, la salud y la familia que me ha dado. Gracias por iluminar mi pensamiento para nunca desistir de mis metas.

### **A MI PADRES:**

**Dr. Alfonso Terrón Padua (q.p.d.)**

**MD. Ma. Guadalupe Arriaga Vega**

Con todo mi amor, respeto y admiración. Gracias por ser el digno ejemplo de toda la vida; el camino recorrido nunca habría sido posible sin ustedes.

### **A FRIDA:**

Por tu tiempo, amor y comprensión. Gracias por escucharme y alentarme cuando sentía que el camino se terminaba.

### **A MI HERMANA:**

**Rosa Margarita**

Gracias por siempre estar dispuesta a brindarme tiempo y apoyo durante todos estos años de formación profesional. Tu inteligencia y carácter son únicos.

### **A MI MAESTRA:**

**Dra. Imelda Hernández Marín**

Por brindarme la oportunidad de ser mejor. Gracias por enseñarme que la puntualidad, la responsabilidad y el conocimiento son el marco que define el tipo de médico que quiero ser.

### **A MIS PROFESORES:**

Con toda mi admiración, gracias Dr. Juan Jiménez Huerta, Dr. Sergio Téllez, Dr. Carlos Salazar, Dr. Felipe Camargo, Dr. Enrique Rodríguez.

### **A MIS COMPAÑEROS:**

**Ana, Diana, Raúl, Luisito y David**

Gracias por el tiempo y el conocimiento compartidos.

### **AL HOSPITAL JUÀREZ DE MÈXICO:**

Gracias por el cobijo y los recursos brindados durante mi formación profesional.

## INDICE

Resumen.....	5
Marco Teórico.....	6
Planteamiento del Problema.....	19
Pregunta de investigación.....	19
Justificación.....	20
Objetivos del estudio.....	21
Hipótesis.....	22
Materiales y Método.....	23
Resultados.....	28
Discusión.....	36
Conclusiones.....	39
Referencias Bibliográficas.....	40
Anexos.....	42

## RESUMEN:

**Introducción:** El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es considerado una patología de rasgo hereditario autosómico dominante, de baja penetrancia y de expresión variable que guarda una fuerte relación familiar y que predispone al desarrollo de alteraciones endócrinas y metabólicas en pacientes y familiares. Lamentablemente, las alteraciones genéticas, están sujetas a una marcada variabilidad étnica y geográfica, por lo que los resultados de estudios realizados en diferentes grupos étnicos no pueden ser extrapolados a nuestra población.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia de las enfermedades endócrinas y metabólicas asociadas al SOP, presentes entre los familiares de pacientes diagnosticadas con dicha enfermedad en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México.

**Material y Métodos:** Previa autorización del comité de enseñanza, investigación y ética del Hospital Juárez de México, se procedió a recabar datos de 125 pacientes y 100 de sus familiares, que cumplieron con los criterios de inclusión y que acudieron al servicio de Biología de la Reproducción Humana a partir del 01 de Marzo del 2013.

La información fue recabada mediante:

- Historia clínica y cuestionario previamente diseñados que evaluaron los antecedentes familiares de importancia.
- Determinación sérica de los niveles de glucosa, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicéridos y del riesgo cardiovascular en pacientes y familiares.

La información fue tabulada y se realizará análisis estadístico mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Se empleó estadística de regresión lineal simple para comparar variables independientes y las correlaciones de datos con distribución Gaussiana se realizaron con la prueba de Pearson, considerando para todas estas un valor de p significativo menor de 0.05 con un intervalo de confianza de 95 %.

**Resultados:** El hirsutismo como dato de hiperandrogenismo se encontró en mayor prevalencia que lo reportado por estudios en población caucásica (31% VS 22%); las madres y las hermanas de las pacientes resultaron ser los familiares más afectados. La alopecia y el acné como datos de hiperandrogenismo son condiciones poco frecuentes; la alopecia fue observada en 15% de los padres y 14% de los hermanos de pacientes con SOP. El acné se manifestó con mayor prevalencia entre las hermanas de paciente estudiadas (26%).

Desde el punto de vista metabólico, el presente estudio determinó una mayor prevalencia del sobrepeso y obesidad entre los familiares de pacientes con SOP; 11% más que el referido para la población general (85 VS 74%). Una vez evaluados los niveles de glucosa y de lípidos de familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico, el hallazgo de mayor interés resultó ser una alta prevalencia de hipoalfalipoproteinemia (73%), que coexistía con niveles de colesterol superiores a 100mg/dL en 57% de la población estudiada. Por tanto, al hacer el análisis de correlación para los parámetros bioquímicos obtenidos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y sus familiares, fue posible encontrar una relación positiva, estadísticamente significativa en el incremento del riesgo cardiovascular de pacientes y sus familiares ( $r = 0.47$ ;  $p = 0.050$ ;  $n = 100$ ).

## **II. MARCO TEÓRICO:**

### **DEFINICION**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), la alteración endócrina más común entre las mujeres en edad reproductiva, es considerado un trastorno endocrino-metabólico de etiología multifactorial. <sup>(1)</sup>

A partir de su descripción en 1935 por Irving Stein y Michael Leventhal en su trabajo titulado: “Amenorrea asociada con ovario poliquístico bilateral”, fueron parcialmente dilucidados los criterios diagnósticos: trastornos menstruales, hirsutismo e infertilidad. <sup>(2)</sup> Desde entonces, clásicamente ha sido definido como una afección heterogénea asociada con elevación de andrógenos y disfunción ovárica en mujeres en edad reproductiva, que puede o no asociarse a poliquistosis ovárica. <sup>(3)</sup>

Otros investigadores la han definido como una alteración endocrino-metabólica caracterizada por disfunción ovulatoria causada por hiperandrogenismo, hiperandrogenemia o ambos. <sup>(4)</sup>

Sin embargo, aunque no forman parte de las definiciones clásicas del síndrome de ovario poliquístico, estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte asociación con la presencia de obesidad, resistencia a la insulina y trastornos en el perfil de lípidos. <sup>(5)</sup>

### **PREVALENCIA**

Estudios multicéntricos han demostrado una prevalencia mundial del síndrome de ovario poliquístico que varía entre el 5 y el 10% de las mujeres en edad fértil, lo que lo convierte en la causa más común de infertilidad de origen ovárico, secundario a anovulación. <sup>(6)</sup>

Aunque los mecanismos que asocian la obesidad con el síndrome de ovario poliquístico no han sido plenamente dilucidados, estudios longitudinales han demostrado que el incremento en la adiposidad visceral guarda una estrecha relación con una mayor resistencia a la insulina, lo que exacerba las anomalías reproductivas y metabólicas del síndrome de ovario poliquístico. <sup>(7)</sup> Por tanto, el incremento en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad (73% de la población nacional), recientemente reportado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2012, <sup>(8)</sup> permite suponer que la prevalencia de este síndrome y de los desórdenes metabólicos y endócrinos asociados, se incrementará rápidamente en los próximos años.

## **ETIOPATOGENIA**

La etiología del síndrome de ovario poliquístico es multifactorial y compleja, y en su aparición y desarrollo influyen factores genéticos y ambientales, cuya interrelación es aún objeto de estudio. El escenario más probable es una herencia poligénica sujeta a una influencia ambiental marcada, derivada de factores como la dieta, el sedentarismo y el estilo de vida.

Para entender la etiología del síndrome de ovario poliquístico, es importante destacar que este es un síndrome y no una enfermedad, lo que implica que, en su espectro, se incluyen trastornos de etiología diversa que coinciden en un fenotipo común característico; es decir, no todas las pacientes que cursan con síndrome de ovario poliquístico tienen el mismo origen causal. De hecho, estudios que han procurado la identificación de las alteraciones genéticas condicionantes del síndrome, lo han señalado como un rasgo hereditario dominante de baja penetrancia cuya expresión es variable y depende de factores como el estilo de vida y la etnia. <sup>(9)</sup>



Entre los factores actualmente descritos se encuentran:

### **FACTORES GENETICOS**

Al igual que en otras enfermedades metabólicas de etiología compleja y multifactorial, la existencia de antecedentes familiares para este síndrome sugiere que existe una predisposición genética a padecer el síndrome de ovario poliquístico; sin embargo, aun entre los estudios más representativos de la posible causalidad genética, no existe un consenso que señale el o los principales genes responsables.

Mientras algunos estudios consideran una etiología poligénica, otros plantean la posibilidad de que la alteración sea secundaria a la mutación de un gen único, e incluso sugieren el modelo mendeliano como la forma de transmisión de la alteración.<sup>(10)</sup>

Una de las posibles causas de dicha falta de consenso radica en que el síndrome de ovario poliquístico supone una anomalía genética (probablemente localizada en 19p13.3), que afecta las vías de transducción de señales que controlan la expresión de diferentes grupos de genes, con la consecuente variabilidad en la forma de presentación clínica.<sup>(9)</sup>

Algunos estudios han evaluado la relación existente entre genes específicos y el desarrollo de síndrome de ovario poliquístico, sin embargo la ausencia de consenso entre los criterios de selección de las pacientes, los reducidos grupos de estudio y la poca reproducibilidad de los mismos han limitado la posibilidad de generalizar el conocimiento obtenido de estos. Entre los más representativos se encuentra:

OBJETO DE ESTUDIADO	CONOCIMIENTO ADQUIRIDO
<b>Gen CYP17</b>	Codifica 17-alfa hidroxilasa y 17-20 liasa. Inicialmente identificado como posible factor causal. Estudios de seguimiento lo han descartado
<b>Gen CYP11A</b>	Codifica la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol y condiciona hiperandrogenemia secundaria y síndrome de ovario poliquístico
<b>Gen CYP21</b>	Codifica la 21-hidroxilasa, enzima responsable de la hiperplasia suprarrenal congénita. Estudios recientes han demostrado una prevalencia significativa en mutaciones de este gen en grupos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico que mostraron respuestas normales de 17 $\alpha$ hidroxiprogesterona durante la prueba con ACTH.
<b>Receptor de andrógenos</b>	Estudios han demostrado un incremento significativo en la frecuencia de los alelos largos del exón I, en los receptores androgénicos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
<b>Calpaina-10</b>	Proteasa de la cisteína asociada a mayor susceptibilidad de desarrollar DM2. Ha sido asociada con mayor incremento en los niveles de insulina de pacientes afroamericanas y un riesgo relativo mayor de padecer síndrome de ovario poliquístico.

Fuente: Amato P. The genetics of polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2004; 18: 707–718.

Pese a los estudios experimentales realizados en laboratorio, el mayor aporte de la inferencia causal asociada a la herencia, está determinada por los reportes de estudios descriptivos realizados en familias de pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Dichos estudios han demostrado una prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en hermanas de pacientes previamente diagnosticadas con la enfermedad, que oscila entre 24 y 41%.<sup>(10)</sup> Además, otro 22% tiene hiperandrogenismo sin disfunción menstrual y la resistencia a la insulina se transmite en estas familias en asociación con el exceso androgénico representado por elevación de testosterona circulante.<sup>(11)</sup>

Otros estudios han demostrado que los varones de estas familias presentan una mayor resistencia a la insulina cuando se les compara con varones de familias sin mujeres con síndrome de ovario poliquístico.<sup>(12)</sup> Sin embargo, no hay que olvidar que factores ambientales, como la dieta y el ejercicio físico influyen en las enfermedades endocrino-metabólicas complejas y dependen del aprendizaje recibido en el entorno familiar.

Además, existen mecanismos de herencia no genética que pueden ser especialmente importantes en el síndrome de ovario poliquístico. Una de las teorías actuales establece la posibilidad de que determinados daños durante la gestación pueden producir un retraso en el crecimiento intrauterino y dar lugar a un recién nacido con bajo peso para la edad gestacional.<sup>(13)</sup> Estos niños presentarían una predisposición en el futuro a presentar resistencia a la insulina, alteraciones del metabolismo de carbohidratos, hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico en la edad adulta.<sup>(13)</sup>

Sin embargo, el escenario más probable en la etiología del síndrome de ovario poliquístico, es que exista una predisposición genética sometida a una importante influencia ambiental. Variantes genéticas interactúan con factores ambientales de aparición relativamente reciente (el sedentarismo, la sobrealimentación y el aumento de la esperanza de vida) y dan lugar a la aparición conjunta de enfermedades metabólicas complejas como el síndrome de ovario poliquístico, la obesidad, la diabetes y la enfermedad cardiovascular.

Entre otras muchas variantes genómicas, se han estudiado aquellas relacionadas con la resistencia a la insulina, la obesidad, la diabetes tipo 2, la síntesis, la secreción, el transporte y la acción de los andrógenos, y la enfermedad cardiovascular, sin que hasta la fecha se hayan obtenido resultados concluyentes acerca de cuáles son los genes responsables de la herencia de dichas condiciones médicas.

## **FACTORES AMBIENTALES**

Como ya se ha comentado, los factores ambientales desempeñan un papel decisivo en la etiología del síndrome de ovario poliquístico y actúan como amplificadores en muchos casos de la mayor capacidad de síntesis y secreción androgénica de estas pacientes.

Entre los factores ambientales, destacan:

La hipótesis planteada por Barker y Osmond que propone que los niños sometidos a malnutrición durante la vida fetal presentan una programación permanente de la función metabólica que induce un fenotipo ahorrador que les predispone a desarrollar resistencia a la insulina tras el nacimiento, con sus consecuencias metabólicas y cardiovasculares posteriores.<sup>(14)</sup> Existen datos experimentales derivados de amplias series de trabajos que apoyan la participación de este mecanismo en formas de hiperandrogenismo infantil y juvenil.

Adicionalmente, la obesidad es considerada el factor ambiental que desempeña el papel más destacado en el síndrome de ovario poliquístico; se considera que alrededor del 50% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico son obesas,<sup>(15)</sup> por lo que al tener en cuenta que la prevalencia actual en México del sobrepeso y la obesidad es del 73%, podríamos considerar que un futuro no muy lejano 1 de cada 2 mujeres obesas que acudan a la consulta por infertilidad podrían cursar con la enfermedad.

## FISIOPATOLOGIA DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El defecto primario del síndrome de ovario poliquístico parece residir en una capacidad aumentada de secretar andrógenos en el ovario y posiblemente en la glándula suprarrenal, de etiología aún desconocida. Sobre este actúan diversos factores desencadenantes, entre los que destacan la hiperinsulinemia derivada de la resistencia a la insulina y la obesidad.

El defecto primario del síndrome del ovario poliquístico es una secreción androgénica excesiva. Hasta la fecha, la única hipótesis acerca de la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico que se apoya en datos científicos obtenidos a escala molecular, es la que explica esta condición médica como una forma de hiperandrogenismo femenino funcional derivada de una secreción androgénica exagerada por el ovario y la suprarrenal. Estudios realizados en células de la teca de ovarios de mujeres con antecedente del síndrome, y de controles no hiperandrogénicas con antecedente de ooforectomías bilateral por diversos motivos; han demostrado que tras mantener estas células tecales en cultivo primario, privándolas por tanto de cualquier influencia externa que pudieran haber recibido antes del cultivo, las células provenientes de mujeres con SOP presentaban, al compararlas con las provenientes de mujeres no hiperandrogénicas, una capacidad exagerada de secretar andrógenos,<sup>(16)</sup> lo que demuestra que el hiperandrogenismo ovárico es el defecto central primario del síndrome de ovario poliquístico.

En estudios posteriores, se ha descrito que las células tecales provenientes de pacientes con síndrome de ovario poliquístico expresan de forma aumentada las enzimas CYP11A, CYP17 y 17bHSD2,<sup>(17)</sup> causantes de la síntesis de andrógenos y los mecanismos moleculares que explican los orígenes de la hipersecreción androgénica en estas células. Aunque parece probable que un defecto similar ocurra en las glándulas suprarrenales, aún no se dispone de esta demostración.

Factores desencadenantes:

En esta capacidad exagerada de sintetizar y secretar andrógenos actúan diversos factores facilitadores que pueden contribuir, o incluso desencadenar el síndrome de ovario poliquístico en mujeres predispuestas. Además del hiperinsulinismo resultante de la resistencia a la insulina, que probablemente sea el desencadenante más común en estas pacientes,<sup>(18)</sup> se ha descrito un síndrome de ovario poliquístico desencadenado por exceso de insulina en mujeres con insulinoma y en pacientes con DM tipo 1 tratadas con dosis suprafisiológicas de insulina.<sup>(19)</sup>

Adicionalmente, algunas citocinas secretadas por el tejido adiposo, y en concreto el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), pueden desempeñar un papel importante en el hiperandrogenismo y la disfunción ovárica, pues además de inducir resistencia a la insulina, el TNF- $\alpha$  influye en el eje reproductivo, e induce cambios similares a los presentes en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, ya que estimula la proliferación y la esteroidogénesis en células tecales, facilita los efectos de la insulina y del IGF-1 de forma dependiente de la dosis.<sup>(20)</sup> Mucho más conocido y debatido es el papel que las alteraciones en la secreción de gonadotropinas desempeña en el síndrome de ovario poliquístico. La frecuencia de los pulsos de hormona luteinizante (LH) está aumentada en el síndrome con independencia de la presencia o la ausencia de obesidad, aunque sólo en mujeres delgadas se suele detectar una elevación en las concentraciones basales de esta hormona, ya que sólo en ellas aumenta la amplitud de los pulsos. Aunque, sin duda, estas alteraciones en la secreción de LH contribuyen al hiperandrogenismo ovárico del SOP, la regulación alterada de la secreción de gonadotropinas parece secundaria a la disminución en las concentraciones de progesterona sérica resultantes de la oligoovulación de estas pacientes.

### ***Papel de la resistencia a la insulina en el síndrome del ovario poliquístico:***

El papel de la resistencia a la insulina en la fisiopatología del SOP se ha estudiado exhaustivamente, y posiblemente constituye el factor desencadenante de este síndrome mejor conocido y con mayores implicaciones terapéuticas.

La resistencia a la insulina, mediante el hiperinsulinismo compensador, facilita la aparición del síndrome de ovario poliquístico, ya que la insulina ejerce una serie de acciones que aumentan las concentraciones circulantes de andrógenos y su biodisponibilidad por los tejidos diana. Entre estas acciones, destacan la facilitación de la secreción ovárica de andrógenos mediada por LH, la secreción de andrógenos suprarrenales mediada por corticotropina (ACTH), así como la reducción en la síntesis y secreción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), que aumenta la fracción libre de la testosterona circulante y facilita su paso a los tejidos diana. Considerando que la insulina favorece el hiperandrogenismo por estos mecanismos, se puede postular que, en cualquier situación clínica en la que exista hiperinsulinemia, es más probable que se manifieste un hiperandrogenismo, lo que explica la asociación de la resistencia a la insulina con el síndrome de ovario poliquístico. De forma similar, en cualquier mujer con ésta condición médica, en quien se reduzca la resistencia insulínica y las concentraciones circulantes de insulina se podrá obtener una mejoría del cuadro hiperandrogénico, sin que se pueda deducir de esta respuesta favorable la existencia previa de resistencia a la insulina en estas mujeres.<sup>(2)</sup>

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

Debido a que bajo el fenotipo del síndrome de ovario poliquístico coexisten pacientes con mecanismos etiopatogénicos diferentes, no ha sido posible crear un solo consenso que satisfaga a ginecólogos, biólogos de la reproducción, endocrinólogos y demás especialistas interesados en el estudio de esta patología.

Con la intención de crear un lenguaje común, desde su descripción inicial y hasta la fecha han existido diferentes propuestas consideradas como criterios diagnósticos; sin embargo las tres más representativas son las que se enlistan a continuación:

	Consenso del Instituto Nacional de Salud (EUA; 1990)	Consenso de Rotterdam (2003).	Consenso de la Sociedad para el exceso de andrógenos en SOP (2009).
	Oligomenorrea / Anovulación	Oligomenorrea / Anovulación	Oligomenorrea / Oligoovulación y/o poliquistosis ovárica (USG)
	Hiperandrogenismo clínico o bioquímico	Hiperandrogenismo clínico o bioquímico	Hiperandrogenismo clínico o bioquímico
		Poliquistosis ovárica en el USG	
Considerar:	Excluir otras causas de hiperandrogenismo	Necesarios 2 de los 3 criterios para hacer el dx.	Necesarios los dos criterios y excluir otras causas de hiperandrogenismo

Fuente: Hernández VM, Rosas MH, Zárate A. Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. Ginecol Obstet Mex 2010;78(11):612-616.

## MANIFESTACIONES CLINICAS:

Las manifestaciones clínicas del síndrome de ovario poliquístico pueden ser divididas en:

- Manifestaciones de hiperandrogenismo
  - Hirsutismo
  - Acné
  - Alopecia
  - Seborrea



- Manifestaciones de disfunción ovárica
  - Opsomenorrea
  - Amenorrea
  - Infertilidad
  
- Manifestaciones metabólica
  - Resistencia a la insulina (Presencia de acantosis nigricans o puntuación > de 2.5 en el modelo de evaluación de Homeostasis).
  - Obesidad
  - Diabetes Mellitus 2
  - Dislipidemias

**Distribución porcentual de las principales manifestaciones clínicas del síndrome de ovario poliquístico**

Hirsutismo.	60%
Anovulación	80%
Opsomenorreas	45%
Amenorrea	26%
Acné	24%
Obesidad	50%
Infertilidad	

Fuente: Azzis R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. Fertil Steril 2005;83(5):1343-6.

**TRATAMIENTO:**

El tratamiento debe ser integral; sus objetivos son regular los ciclos menstruales, mejorar la fertilidad, disminuir las molestias ocasionadas por el exceso de andrógenos y corregir los trastornos metabólicos acompañantes.

En las pacientes que desean embarazarse, los antiestrógenos como el citrato de clomifeno, actúan bloqueando los receptores de estrógenos en la hipófisis

provocando un incremento en la producción de FSH con el subsecuente estímulo en el desarrollo de uno o más folículos dominantes e induciendo la ovulación. Este tratamiento se ofrece a las mujeres que buscan embarazarse y debe llevarse un seguimiento ultrasonográfico para descartar el probable desarrollo de múltiples folículos. Con este tratamiento se estiman índices de concepción del 40% tras seis meses.<sup>(21)</sup> El tratamiento del hirsutismo combina la remoción mecánica del vello y diversos fármacos que se dividen en: anticonceptivos orales, antiandrógenos (espirolactona, flutamida, finasterida), análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas de liberación prolongada, y glucocorticoides.<sup>(22)</sup>

Las intervenciones dirigidas a modificar la alimentación y el ejercicio son la línea inicial de tratamiento en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico con sobrepeso y obesidad. Se ha demostrado que la reducción de peso a través de modificación en el estilo de vida logra mejorar las alteraciones metabólicas y también se ha observado una mejoría en la restauración de los ciclos menstruales, en la función ovulatoria y en la fertilidad. En forma general, las recomendaciones alimentarias para pacientes con síndrome de ovario poliquístico incluyen el consumo regular de vegetales y frutas y la reducción del consumo de las calorías provenientes de grasas saturadas y el de las calorías totales. En cuanto a la actividad física se han observado beneficios metabólicos con la realización regular de ejercicio aeróbico y de resistencia en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Como tratamientos coadyuvantes han mostrado mejorar algunos componentes del síndrome; los medicamentos para la reducción de peso, como el orlistat, y la cirugía bariátrica en las mujeres con obesidad mórbida ( $IMC \geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) ha ofrecido beneficios metabólicos y sobre la fertilidad.<sup>(23)</sup>

A pesar de su asociación, no todas las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen síndrome metabólico, por lo que es importante confirmar o descartar el diagnóstico en todas las pacientes, con la finalidad de tratar los

factores de riesgo y prevenir las enfermedades cardiovasculares en quienes padecen síndrome metabólico. La metformina se ha convertido en un fármaco fundamental en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, ya que además de sus conocidos efectos para mejorar la resistencia a la insulina y varios trastornos asociados disminuyen el riesgo de diabetes y las concentraciones de marcadores de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, restaura los ciclos menstruales y mejora la fertilidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.<sup>(24)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

Pese a que el síndrome de ovario poliquístico, una enfermedad con rasgo hereditario dominante de expresión variable, es considerado la endocrinopatía más común entre mujeres en edad reproductiva; a la fecha, no existen estudios realizados en población mexicana que determinen la prevalencia de posibles alteraciones endócrinas y metabólicas asociadas al síndrome de ovario poliquístico y presentes entre familiares de individuos con tal diagnóstico. Por tanto, es necesario conocer el comportamiento familiar de las endocrinopatías y las alteraciones metabólicas que coexisten en ésta enfermedad, a fin de identificar individuos en riesgo y áreas de oportunidad para el tratamiento.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuál es la prevalencia de alteraciones endócrinas y metabólicas asociadas al síndrome de ovario poliquístico, presentes entre los familiares de pacientes previamente diagnosticadas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México?

## **JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:**

El síndrome de ovario poliquístico es considerado como una patología de rasgo hereditario autosómico dominante, de baja penetrancia y de expresión variable que guarda una fuerte relación familiar y que predispone al desarrollo de alteraciones endócrinas (disfunción ovárica e hiperandrogenismo) y metabólicas (Diabetes Mellitus 2, Obesidad, Hipertensión, Dislipidemias e incremento en el riesgo cardiovascular), de las pacientes y sus familiares. Estudios realizados en población caucásica han demostrado un incremento significativo en la incidencia de dichas enfermedades entre familiares de pacientes diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico. <sup>(10)</sup>

Lamentablemente, las alteraciones genéticas, están sujetas a una marcada variabilidad étnica y geográfica, por lo que los resultados de estudios realizados en diferentes grupos étnicos no pueden ser extrapolados a nuestra población.

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:**

### **Objetivo General.**

Conocer la prevalencia de las enfermedades endócrinas y metabólicas asociadas al síndrome de ovario poliquístico, presentes entre los familiares de pacientes diagnosticadas con dicha enfermedad en el servicio de Biología de la Reproducción Humana.

### **Objetivos Particulares.**

1. Determinar la prevalencia de rasgos clínicos de Hiperandrogenismo entre los familiares de pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico:
  - a. Hirsutismo
  - b. Acné
  - c. Alopecia
  
2. Determinar la prevalencia de datos clínicos de disfunción ovárica entre las familiares de pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico:
  - a. Opso-amenorrea
  
3. Determinar la frecuencia de alteraciones metabólicas asociadas al síndrome de ovario poliquístico, presentes entre los familiares de pacientes previamente diagnosticadas.
  - a. Obesidad
  - b. Diabetes Mellitus 2
  - c. Dislipidemias
  
4. Determinar el perfil epidemiológico de las pacientes tratadas en el servicio por síndrome de ovario poliquístico: edad, peso, talla, índice de masa corporal, índice cintura cadera.

5. Determinar si existe correlación entre los fenotipos del síndrome de ovario poliquístico hallados en nuestro servicio y la frecuencia de aparición de alteraciones endócrinas o metabólicas entre sus familiares.

**HIPOTÉISIS:**

La prevalencia de alteraciones endócrinas (hiperandrogenismo u oligoanovulación) y metabólicas (Obesidad, DM2 y dislipidemias) asociadas al síndrome de ovario poliquístico se encuentran con mayor frecuencia entre los familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico, que en la población general.

**HIPOTÉISIS NULA (H<sub>0</sub>):**

La prevalencia de alteraciones endócrinas (hiperandrogenismo u oligoanovulación) y metabólicas (Obesidad, DM2 y dislipidemias) asociadas al síndrome de ovario poliquístico no se encuentran con mayor frecuencia entre los familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico, que en la población general.

## MATERIALES Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO: Estudio unicéntrico, ambispectivo, observacional, descriptivo y transversal.

UNIVERSO DE ESTUDIO: Familiares de pacientes diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico bajo los criterios del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, Rotterdam o de la Sociedad para el exceso de andrógenos y que hayan sido interrogadas mediante historia clínica en el servicio de Biología de la Reproducción Humana en el periodo comprendido entre el 01 de Marzo del 2013 y el 28 de Febrero del 2014.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Fórmula para el cálculo del tamaño de muestra:

$$n = \frac{[z^2 * p (1-p)]}{d^2}$$

Dónde:

n: Tamaño de la muestra

p: Frecuencia esperada del valor de estudio.

z: Índice de confianza

d: Error esperado

Considerando que la prevalencia del síndrome de ovario poliquístico entre la población general es del 9%,<sup>(\*)</sup> y que lo que se busca son condiciones clínicas asociadas a dicha patología, se tomó éste valor para el cálculo de la p (frecuencia esperada del valor de estudio).



Adicionalmente, buscando que el estudio tenga un índice de confianza (z) del 95%, que corresponde según tablas estadísticas a un valor de 1.96; y que el error esperado constituya el 5% (d=0.05), se infiere lo siguiente:

$$n = \frac{(1.96)^2 * (0.09 (1-0.09))}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{(3.84) * [(0.09) (0.91)]}{0.0025}$$

$$n = \frac{(0.3144)}{0.0025}$$

$$n = 125 \text{ pacientes}$$

### METODOLOGIA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Previa autorización del comité de enseñanza, investigación y ética del Hospital Juárez de México, se procedió a recabar datos de 125 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión según interrogatorio realizado durante la consulta de primera vez en el servicio de Biología de la Reproducción Humana a partir del 01 de Marzo del 2013 y hasta completar el tamaño de muestra.

La información fue recabada mediante:

- Historia clínica y cuestionario previamente diseñado que evalúa los antecedentes familiares de importancia.
- La revisión del expediente clínico para la obtención de datos como el peso, la talla, el índice de masa corporal y el fenotipo del síndrome de ovario poliquístico de cada paciente incluida en el estudio.
- En familiares de pacientes que desearon participar en el estudio:
  - Exploración física para determinar peso, talla, índice de masa corporal y la presencia o ausencia de hiperandrogenismo (según escala de Ferriman Gallwey).

- Determinación sérica de los niveles de glucosa, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicéridos y del riesgo cardiovascular.

Fueron recabados en la hoja recolectora previamente diseñada, los siguientes datos.

Para las pacientes:

- Generales: Nombre, número de expediente, edad.
- Somatometría: Peso, talla, IMC, índice cintura cadera.
- La presencia o ausencia de datos clínicos de hiperandrogenismo: Acné, alopecia, hirsutismo (Ferriman Gallwey).
- Antecedentes personales de disfunción ovárica: Opso-amenorrea.
- Datos personales de alteraciones metabólicas asociadas al síndrome de ovario poliquístico: Resistencia a la Insulina, presencia de dislipidemia y riesgo cardiovascular aumentado
- Concentraciones de andrógenos circulantes y hallazgos ultrasonográficos a fin de determinar el fenotipo y la posible relación de estos con alteraciones endocrinas o metabólicas en sus familiares.

Familiares

- Generales: Nombre, edad y parentesco con la paciente.
- Somatometría: Peso, talla e índice de masa corporal.
- Determinación sérica de la concentración de glucosa, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicéridos y del riesgo cardiovascular.

Finalmente, fue tabulada la información obtenida y se realizó análisis estadístico mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión:

- Para variables ordinales: media y rangos.
- Para variables nominales: frecuencia y porcentaje.

Se empleará estadística de regresión lineal simple para comparar variables independientes y las correlaciones de datos con distribución Gaussiana se realizaron con la prueba de Pearson, considerando para todas estas un valor de p significativo menor de 0.05 con un intervalo de confianza de 95 %.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Criterios de inclusión:

1. Pacientes diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico bajo los criterios del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, Rotterdam o de la Sociedad para el exceso de andrógenos.
2. Pacientes que fueron interrogadas mediante historia clínica en el servicio de Biología de la Reproducción Humana a partir del 01 de Marzo del 2013 y hasta completar el tamaño de la muestra.
3. Familiares de primer, segundo y tercer grado de consanguinidad que desearon participar en el estudio.

Primer grado: Padres o hijos.

Segundo: Hermanos, abuelos o nietos.

Tercer: Tíos, sobrinos o primos.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no desearon participar en el estudio.
2. Pacientes sin historia clínica completa
3. Pacientes que desconocían todo tipo de antecedentes familiares.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
1) Edad	Tiempo de vida de una persona desde su nacimiento hasta el momento actual	Independiente, Cuantitativa, Continua	Años
2) Índice de Masa Corporal	Peso por metro cuadrado de superficie corporal	Independiente, Cuantitativa, Ordinal	<u>Bajo peso</u> : < 18 Kg/m <sup>2</sup> <u>Peso normal</u> : 18 - 24,9 Kg/m <sup>2</sup> <u>Sobrepeso</u> : 25 - 29,9 Kg/m <sup>2</sup> <u>Obesidad</u> : > 30 Kg/m <sup>2</sup>
3) Índice cintura cadera	Relación que guarda el perímetro abdominal, sobre la circunferencia en la cadera.	Independiente, Cuantitativa, Continua	0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2 ....
4) Acné	Inflamación crónica de la unidad pilosebácea producida por retención del sebo, de predominio en cara y tórax; caracterizada por comedones, pápulas y pústulas.	Dependiente, Cualitativa, Ordinal	Presente o ausente
5) Alopecia	Tricopatía secundaria al probable incremento de los andrógenos circulantes que se caracteriza por pérdida repetida del pelo, por lo general sectorial, que deja áreas sin cabello principalmente en piel cabelluda.	Dependiente, Cualitativa, Ordinal	Presente o ausente
6) Hirsutismo	Presencia de vello en la mujer en zonas andrógeno dependientes o propias del varón. Será evaluada de acuerdo a la escala de Ferriman Gallwey (para pacientes) y como presente o ausente para los antecedentes familiares	Dependiente, Cuantitativa, Continua (paciente)  Cualitativa, Ordinal (familiares)	Ferriman Galley: 6, 7, 8, ...  Presente o ausente
7) Opsomenorrea	Ciclos menstruales mayores de 35 días	Dependiente, Cualitativa, Ordinal	Presente o ausente
8) Amenorrea	Ausencia de la menstruación por un periodo equivalente a tres ciclos menstruales previos	Dependiente, Cualitativa, Ordinal	Presente o ausente
9) Infertilidad	Incapacidad para lograr la gestación tras un año de vida sexual con fines reproductivos y sin el antecedente de empleo de anticonceptivos	Dependiente, Cualitativa, Ordinal	Presente o ausente
10) Acantosis nigricans	Dermatosis caracterizada por lesiones hiperqueratóticas, hiperpigmentadas con hiperpapilomatosis en zonas de flexión	Dependiente, Cualitativa, Ordinal	Presente o ausente
11) Resistencia a la insulina.	Endocrinopatía caracterizada por pérdida de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina.	Dependiente, Cuantitativa, Continua	HOMA > 2.5
12) Dislipidemia	Alteración endocrina caracterizada por incremento en la concentración de colesterol o triglicéridos, que condiciona un aumento en el riesgo cardiovascular	Dependiente, Cualitativa, Ordinal	Presente o ausente

## RESULTADOS

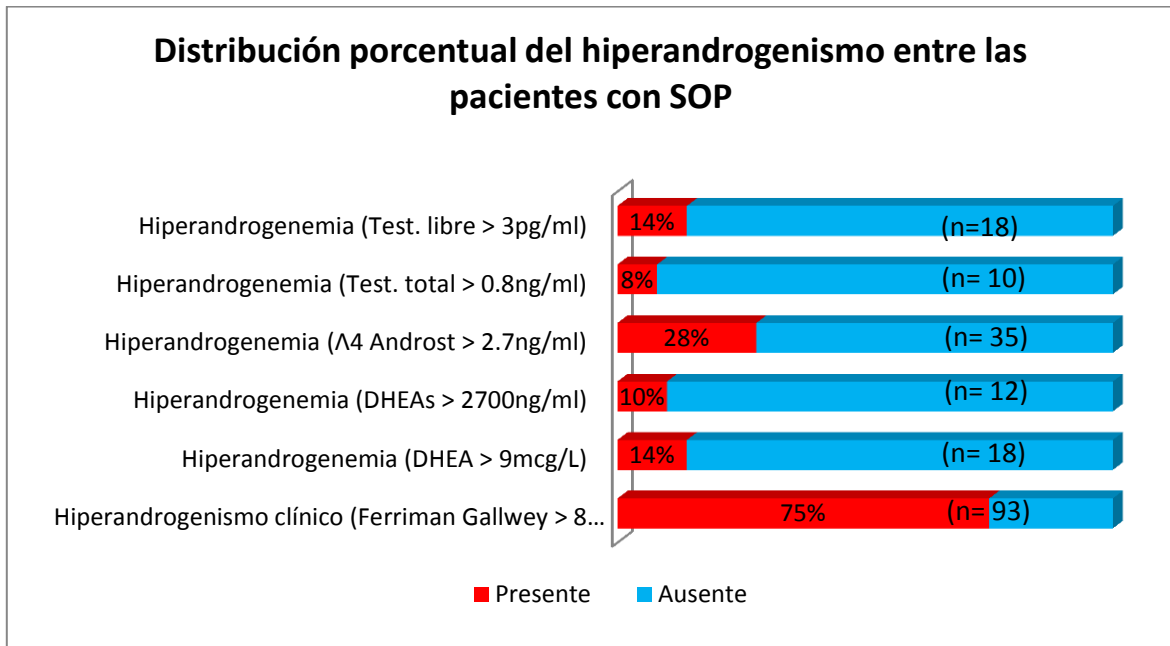
Este estudio incluyó a 125 pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico y a 100 de sus familiares que ingresaron al servicio de Gineco-endocrinología del Hospital Juárez de México del 01 de Marzo del 2013 al 28 de Febrero del 2014. Las características generales de las pacientes diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico se muestran en el cuadro 1.

<b>Variables</b>	<b>Media y Rangos</b>
Promedio de edad (años)	25.8 (13-43)
Mediana para la edad (años)	25
Promedio IMC (kg/m <sup>2</sup> SC)	<b>29.37</b> (19.2-44.1)
Promedio para la cintura (cm)	93.2 (68-128)
Promedio para la cadera (cm)	103.1 (81-145)
Índice cintura cadera	<b>0.89</b> (0.7-1.5)
Glucosa (mg/dL)	88.29 ± 10.95
Insulina	15 ± 8.2
Resistencia a la insulina: HOMA	<b>3 ± 0.5</b>
Colesterol total (mg/dL)	167.47± 33.64
Triglicéridos (mg/dL)	135.88 ± 47.85
HDL (mg/dL)	<b>47.24 ± 13.10</b>
LDL (mg/dL)	<b>101 ± 31.86</b>
Riesgo cardiovascular (Colesterol/HDL)	3.81 ± 1.37
n= 125 pacientes	

Cuadro 1

*Comportamiento Clínico del Síndrome de Ovario Poliquístico entre las pacientes estudiadas:*

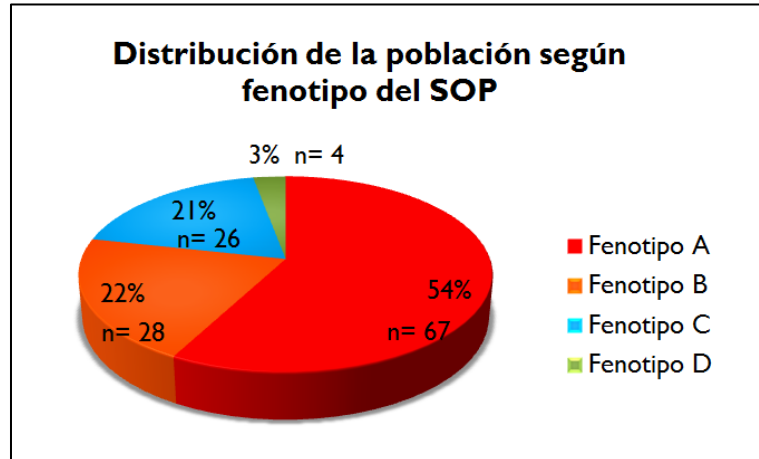
- La presencia de hirsutismo, determinado mediante un puntaje según la escala de Ferriman Gallwey mayor o igual a 8, se encontró en 75% de las pacientes diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico. La hiperandrogenemia se confirmó en 54% de las pacientes (n=67), con predominio de  $\Delta$ 4 androstenediona en 28% de las pacientes (n=35). Gráfica 1



Gráfica 1.

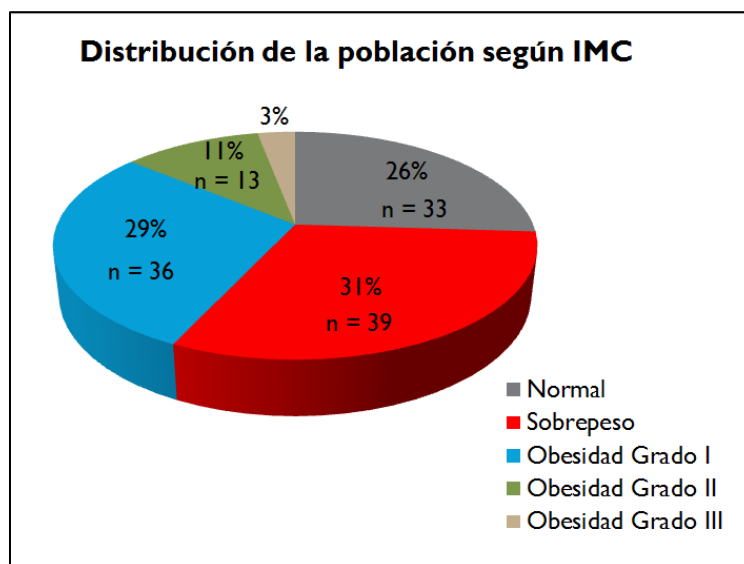
- La disfunción ovulatoria, caracterizada por ciclos de opsomenorrea o amenorrea, se encontró en 87% de la población estudiada (n=109). El hallazgo de un patrón poliquístico durante el estudio ultrasonográfico fue corroborado en 73% de la población estudiada (n= 92).

- Al distribuir la población según los fenotipos del síndrome de ovario poliquístico, el de mayor prevalencia fue el fenotipo A con 54% de la población y n= 67. Gráfica 2



Gráfica 2.

- El sobrepeso y la obesidad representaron el desorden metabólico más común entre las pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Entre ambos representan 74% de la población. Gráfica 3



Gráfica 3

- La prevalencia del resto de desórdenes metabólico entre las pacientes con síndrome de ovario poliquístico se enlistas en el cuadro 2.

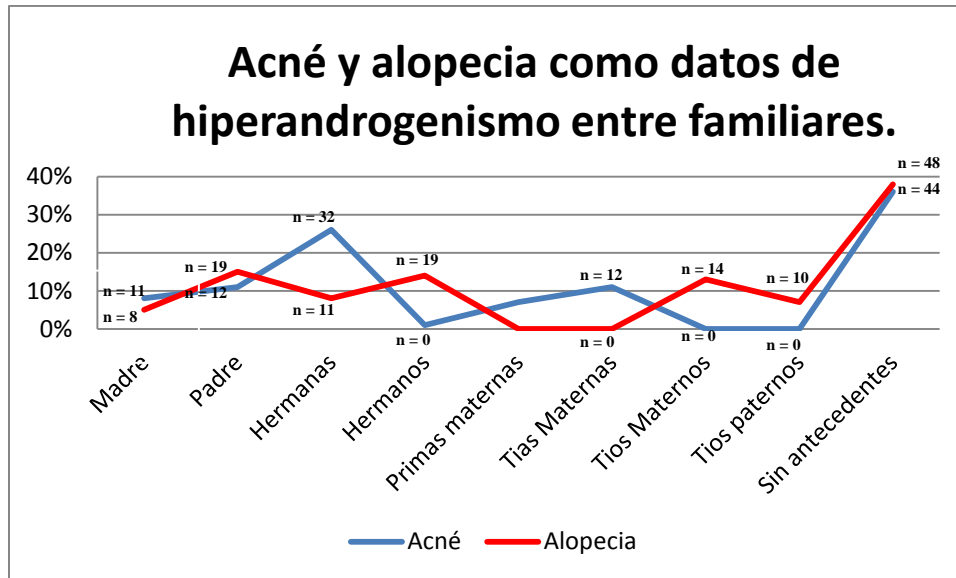
<b>Prevalencia de desórdenes metabólicos entre pacientes con SOP</b>	
<b>Variables</b>	<b>Porcentaje y DE</b>
Resistencia a la insulina (HOMA: $\geq 2.6$ )	<b>51.2% (n = 64)</b>
Hipercolesterolemia (Col T $>200\text{mg/dL}$ )	14% (n = 17)
Hipertrigliceridemia ( $>150\text{mg/dl}$ )	44% (n = 55)
Hipoalfalipoproteinemia (HDL-c $< 50\text{mg/dL}$ )	<b>67% (n = 84)</b>
Colesterol LDL $> 100\text{mg/dL}$	<b>70% (n = 88)</b>
Riesgo cardiovascular $\geq 4.5$ (Col T/HDL-c)	<b>35% (n = 44)</b>
n= 125 pacientes	

Cuadro 2

*Prevalencia de alteraciones endócrinas y metabólicas asociadas al síndrome de ovario poliquístico, presentes entre sus familiares.*

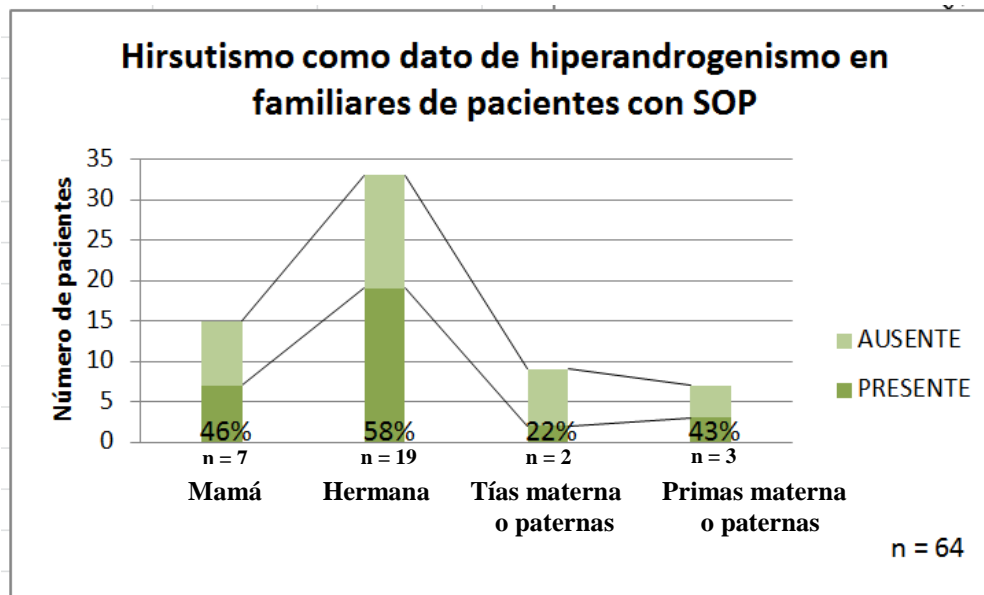
- Durante el interrogatorio directo a las pacientes con síndrome de ovario poliquístico se documentó que el acné y la alopecia como datos de hiperandrogenismo entre sus familiares, son parámetros poco frecuentes. La alopecia fue referida en 15% de los padres (n = 19), con un comportamiento similar entre los hermanos de las pacientes que participaron en el estudio. En cambio, el acné como dato de hiperandrogenismo entre los familiares de pacientes con SOP fue más común entre las hermanas; 26% de las pacientes refirieron tener al menos una hermana con acné (n = 32). En la gráfica 4 se muestra la distribución porcentual de las pacientes que refirieron tener algún familiar con acné o alopecia.





Gráfica 4

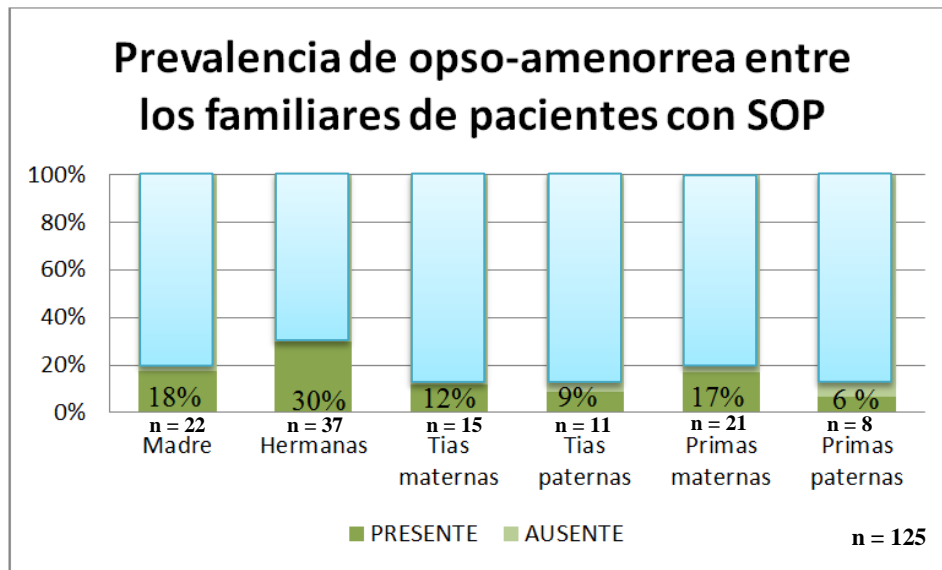
- El subgrupo formado por 100 familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico incluyó 64 individuos del género femenino. Tras la evaluación del crecimiento del vello terminal según la escala de Ferriman Gallwey, se determinó una prevalencia mayor de hirsutismo entre las hermanas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Gráfica 5



Gráfica 5

- La disfunción ovulatoria entre los familiares, caracterizada por ciclos de opsomenorrea o amenorrea y documentada mediante interrogatorio directo, fue más frecuente entre la madre y las hermanas de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. El 30% de las hermanas (n = 37) y el 18% de las madres (n=22), contaban con antecedentes de opsomenorrea.

Gráfica 6



Gráfica 6

- El diagnóstico de obesidad (incluyendo grado I, II y III) fue establecido en el 52% del subgrupo de familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico (n=52). Al integrar a los familiares con sobrepeso, la prevalencia de sobrepeso-obesidad en la población de estudio se elevó a 85% (n=85)
- La prevalencia de desórdenes metabólicos encontrados en el subgrupo de 100 familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico se enlista en el cuadro 3. Setenta y tres por ciento de los familiares estudiados presentaron hipoalfalipoproteinemia, 57% cursaron con colesterol LDL mayor de 100mg/dL, y la coexistencia de un perfil proaterogénico con un riesgo cardiovascular aumentado según índice de Castelli se observó en 47%.

<b>Prevalencia de desórdenes metabólicos entre familiares de pacientes con SOP</b>	
<b>Variables</b>	<b>Porcentaje</b>
Antecedente de DM2 en la población estudiada	<b>40%</b> (n = 125)
Hallazgo de prediabetes	12%
Hallazgo de hipercolesterolemia (Col T >200mg/dL)	28%
Hallazgo de Hipertrigliceridemia (>150mg/dl)	47%
Hallazgo de Hipoalfalipoproteinemia (HDL-c < 50mg/dL)	<b>73%</b>
Hallazgo de Colesterol LDL > 100mg/dL	<b>57%</b>
Riesgo cardiovascular $\geq 4.5$ (Índice de Castelli)	<b>47%</b>
n= 100 pacientes	

Cuadro 3

Al realizar análisis de correlación para los parámetros bioquímicos obtenidos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y sus familiares se obtuvieron los resultados enlistados en el cuadro 4.

<b>Análisis de correlación entre parámetros bioquímicos obtenidos de pacientes con SOP y sus familiares</b>				
<b>Parámetro</b>	<b>SOP</b>	<b>Familiares</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>IMC</b>	29.52 ± 6.65	30.01 ± 4.88	0.11	0.653
<b>Glucosa</b>	88.29 ± 10.95	92.36 ± 12.75	-0.39	0.119
<b>Colesterol</b>	167.47 ± 33.64	182.06 ± 38.14	0.02	0.922
<b>HDL</b>	47.24 ± 13.10	44.45 ± 6.89	0.10	0.687
<b>LDL</b>	101.99 ± 31.86	112.09 ± 31.47	-0.13	0.596
<b>Triglicéridos</b>	135.88 ± 47.85	161.27 ± 73.67	0.31	0.222
<b>Índice de Castelli</b>	3.81 ± 1.37	4.14 ± 0.93	0.47	0.050

Cuadro 4

- El índice de correlación no mostró relación directa entre las variables como el índice de masa corporal, la glucosa o cada uno de los análisis del perfil de lípidos evaluados de forma independiente; sin embargo, el impacto de la franca hipoalfalipoproteinemia y de la alta concentración de lipoproteínas de baja densidad observadas tanto en las pacientes como en sus familiares, incrementa en ambos grupos el riesgo cardiovascular y guardan una relación estadísticamente significativa ( $r = 0.47$ ;  $p = 0.050$ ;  $n = 100$ ).

## DISCUSIÓN:

El síndrome de ovario poliquístico, la alteración endócrina más frecuente entre las mujeres en edad reproductiva, no solo debe ser motivo de interés por su ya bien conocido impacto sobre la fertilidad.

Este estudio, en congruencia con lo demostrado en estudios anteriores realizados en población mexicana por Hernández-Marín, López-Rivero y De La Jara-Díaz,<sup>2,25</sup> demuestra nuevamente una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad (74%), con incremento en la adiposidad visceral entre pacientes jóvenes (promedio de edad: 25.8 años) con síndrome de ovario poliquístico. El promedio encontrado para el Índice de Masa Corporal fue de 29.37, con índice cintura cadera promedio de 0.89. Adicionalmente, en el presente estudio fue demostrada una mayor prevalencia de hipoalfalipoproteinemia (67%), con colesterol HDL promedio de 47.24 que se reflejó en riesgo cardiovascular aumentado, según índice de Castelli, para el 35% de la población estudiada.

Con respecto a los hallazgos sugestivos de hiperandrogenismo, la presencia del hirsutismo, determinado mediante un puntaje en escala de Ferriman Gallwey mayor de 8, fue encontrada en 75% de las pacientes estudiadas. Dicha prevalencia guarda relación con lo descrito en el Consenso sobre aspectos de salud en la mujer con síndrome de ovario poliquístico realizado por la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (70%).<sup>7</sup>

En cambio, la disfunción ovulatoria, caracterizada por ciclos de opsomenorrea o amenorrea, se encontró con mayor prevalencia que lo referido en estudios previos. A diferencia de lo publicado por Azzis, 87% de las pacientes incluidas en el estudio refirieron presentar ciclos de opsoamenorrea o amenorrea; 15% más que los hallados en población caucásica.<sup>15</sup>

Shroff y colaboradores, basados en los criterios de Rotterdam, determinaron que al distribuir la población según el fenotipo del síndrome de ovario poliquístico, el más común resulta ser el A (Hiperandrogenemia, hirsutismo, disfunción ovulatoria y poliquistosis ovárica).<sup>26</sup> En el presente estudio, el fenotipo con mayor prevalencia fue el A, presente en 54% de la población estudiada.

Cuando se analizó la información correspondiente a un subgrupo de 100 familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico, los datos obtenidos resultaron en prevalencias mayores que las referidas por estudios previos realizados en población caucásica. Legro y colaboradores encontraron datos clínicos de hiperandrogenismo (hirsutismo) que se asociaron a niveles elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona solo en 22% de los familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico.<sup>11</sup> En el presente estudio se determinó en 31 familiares (31%) la presencia de hirsutismo, siendo los grupos más afectados el de familiares de primer grado del sexo femenino (58% de las hermanas y 46% de las madres que participaron).

Del mismo modo, la disfunción ovulatoria documentada por ciclos de opsomenorrea o amenorrea entre familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico, fue más prevalente entre las hermanas y las madres (30 y 18% respectivamente).

Desde el punto de vista metabólico y ajeno a lo esperado según la prevalencia del sobrepeso y la obesidad reportada por la Encuesta Nacional de Salud en 2012,<sup>8</sup> los familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico presentaron dichas condiciones en 11% más que lo reportado a nivel nacional. 85% de los familiares que ingresaron en el estudio presentaban sobrepeso u obesidad.

Una vez evaluados los niveles de glucosa y de lípidos de familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico, el hallazgo de mayor interés resultó ser una alta prevalencia de hipoalfalipoproteinemia (73%), que coexistía con niveles de

colesterol superiores a 100mg/dL en 57% de la población estudiada. Por tanto, al hacer el análisis de correlación para los parámetros bioquímicos obtenidos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y sus familiares, fue posible encontrar una relación positiva, estadísticamente significativa en el incremento del riesgo cardiovascular de pacientes y sus familiares ( $r = 0.47$ ;  $p = 0.050$ ;  $n = 100$ ).

La limitación de recursos para la realización del presente estudio no permitió evaluar la posible asociación de insulinoresistencia o niveles séricos de andrógenos entre los pacientes y sus familiares.

## CONCLUSIONES

Es necesario considerar el carácter poligénico del síndrome de ovario poliquístico, con la finalidad de identificar individuos en riesgo y áreas de oportunidad para ofrecer tratamientos médicos.

El aprendizaje de malos hábitos recibido en el entorno familiar, condicionan la expresión variable del síndrome de ovario poliquístico.

Las enfermedades metabólicas como el sobrepeso, la obesidad, las dislipidemias y posiblemente la resistencia a la insulina son más prevalentes entre los familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad, con incremento en el riesgo cardiovascular de familiares y pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Se sugiere realizar estudios prospectivos más grandes en donde se incluya la evaluación de niveles séricos de insulina y de andrógenos para ofrecer mayor peso estadístico.



## REFERENCIAS

1. Galindo GCG, Vega Arias MJ, Hernández MI, Ayala AR. Mecanismo de acción de los agentes sensibilizantes de insulina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex* 2007; 75: 148-54.
2. López-Rivero LP, Hernández-Marín I, Pascacio-Sarmiento H, Gordillo-Méndez K, Cadena-Alfaro GN, Madrid-Zavala RM. Correlación insulinoresistencia e hiperandrogenismo, hiperandrogenemia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80(1):30-35
3. Guzick DS. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet & Gynecol* 2004;103:181-193.
4. Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism biochemical criteria. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;2(20):177-191.
5. Rupal S. Risk of metabolic complications in the PCOS base don the Rotterdam criteria. *Fertil and Steril*. 2007; 88: 1389-1395.
6. Chang RJ. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:713-717.
7. Bart CJM Fauser, Basil C Tarlatzis, Robert W Rebar, Richard S Legro y col. Consenso de los aspectos de la salud de las mujeres en el síndrome de ovario poliquístico; *Revista del Climaterio* 2012;15(86):43-96
8. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012; Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública.
9. Amato P. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004; 18: 707–718.
10. Zhiping Hu. The role of Family history in clinical symptoms and therapeutic outcomes of women with polycystic ovary syndrome. *Int Journ of Gyn and Obst*. 2010; 108: 35-39
11. Legro RS et al. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2134-8.
12. Yildiz BO et al. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2031-6.
13. Ibáñez L et al. Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J Endocrinol Invest*. 1998;21:558-66.
14. Barker DJ et al. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 301:259-62.
15. Azzis R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 2005;83(5):1343-6.
16. Nelson VL et al. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol*. 1999;13:946-57.

17. Wickenheisser JK et al. Differential activity of the cytochrome P450 17alpha- hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2304-11.
18. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774- 800
19. Codner E et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2250-6.
20. Roby KF et al. Effects of tumor necrosis factor-alpha in vitro on steroidogenesis of healthy and atretic follicles of the rat: theca as a target. *Endocrinology.* 2000;126:2711-8.
21. Hamilton-Fairley D et al. Anovulation. *BMJ* 2003;327:546- 549.
22. Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(5):294- 300.
23. Moran LJ et al. Therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *Sem Reprod Med.* 2008;26(1):85-92.
24. Lord JM et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:1-6.
25. De la Jara Díaz y col. Síndrome de Ovario Poliquístico. *Rev Mex Biol Rep.* 2011;4: 51-62.
26. Shroff R et al. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes base on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* 2007;88:1389- 1395.

## ANEXOS:



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN  
PROTICOLO: "COMPORTAMIENTO FAMILIAR DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO"  
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Número de expediente: \_\_\_\_\_ Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_

Debido a que el síndrome de ovario poliquístico en una enfermedad de causas metabólicas y endócrinas que generalmente son secundarias a la expresión en un grado variable de alteraciones genéticas, estamos interesados en saber cuál es la prevalencia de dichas alteraciones entre sus familiares; por tanto, con la finalidad de identificar individuos en riesgo y áreas de oportunidad para el tratamiento, es que solicitamos su colaboración para llenar en forma breve y clara la siguiente información:

1) ¿Tiene usted algún familiar con acné?

SI	
NO	

¿QUIÉN O QUIENES?

--

2) ¿Tiene usted algún familiar con importante caída de cabello en la coronilla o las entradas de la frente?

SI	
NO	

¿QUIÉN O QUIENES?

--

3) ¿Tiene usted algún familiar del sexo femenino con crecimiento excesivo de cabello en regiones del bigote, la barba, el pecho, el abdomen, la espalda o las piernas?

SI	
NO	

¿QUIÉN O QUIENES?

--

4) ¿Tiene usted algún familiar del sexo femenino con retrasos en la duración del ciclo menstrual o antecedente de síndrome de ovario poliquístico?

SI	
NO	

¿QUIÉN O QUIENES?

--

5) ¿Tiene usted algún familiar del sexo femenino con antecedente de infertilidad a quien le hayan diagnosticado síndrome de ovario poliquístico?

SI	
NO	

¿QUIÉN O QUIENES?

--

6) ¿Tiene usted algún familiar con piel oscura y gruesa en el cuello, axilas o ingles?

SI	
NO	

¿QUIÉN O QUIENES?

7) ¿Tiene usted algún familiar con obesidad?

SI	
NO	

¿QUIÉN O QUIENES?

8) ¿Tiene usted algún familiar con diabetes o a quien le hayan dicho que es "prediabético"?

SI	
NO	

¿QUIÉN O QUIENES?

9) ¿Tiene usted algún familiar con colesterol o triglicéridos altos?

SI	
NO	

¿QUIÉN O QUIENES?

10) ¿Tiene usted algún familiar con antecedentes de infartos al corazón?

SI	
NO	

¿QUIÉN O QUIENES?

NOTA: Mediante la firma de éste documento usted autoriza el manejo de la información, con la única finalidad de realizar un estudio de carácter epidemiológico que pretende conocer la prevalencia de alteraciones endócrinas y metabólicas entre los familiares de pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico diagnosticadas en el servicio de Biología de la Reproducción del Hospital Juárez de México.

El resto de su información está protegida bajo lo dispuesto por los artículos 3 fracción I, 15, 40 y 43 fracción III de la Ley Federal de Protección de Datos Personales, así como por lo dispuesto en la Norma Oficial Mexicana: NOM-004-SSA3-2012, para el manejo y resguardo de su expediente clínico.

**Nombre:** \_\_\_\_\_ **Firma:** \_\_\_\_\_