



11217
87

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

*FRECUENCIA DE HIPERANDROGENISMO CLINICO
EN FAMILIARES EN PRIMER GRADO DE PACIENTES
CON SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO*

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

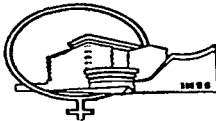
PRESENTADA POR:

GISELLA LUQUE CLAVEL

TUTOR: M. EN C. CARLOS MORAN VILLOTA
UNIDAD DE INVESTIGACION EN MEDICINA
REPRODUCTIVA

COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD
COORDINACION DE EDUCACION E INVESTIGACION
EN SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL



MEXICO, D. F. MAYO 2003

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"

TESIS CON
FALLA DE COPIEN

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Lugar donde se realizó la presente tesis, ya que ha sido la parte más importante en mi formación como profesional de la salud.

A las Pacientes del Hospital

Gracias a ellas, he podido aprender a ser un médico con criterios, a realizar mi tesis y a ser más humana.

Al Dr. Carlos Morán Villota

Gracias por su paciencia y su tiempo, por la dedicación a su profesión y por todo lo que me ha enseñado durante este tiempo, que ha enriquecido mi vida profesional.

A todos mis maestros del Hospital

Gracias por toda la enseñanza impartida durante mi residencia, por las vivencias y convivencias con ustedes.

A mis amigos y compañeros

Claudia, Fabiola, Juanca, Lisandro, Jaime, Claudia, Olga, Paty, Adriana, y a todos los que incondicionalmente me ayudaron durante mi vida de residente y para lograr esta tesis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

A mis padres, Gema y Elías

Por el ejemplo, amor y comprensión que me han brindado en todos los momentos de mi vida.

A mi abuelita

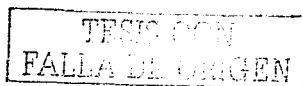
Por ser ejemplo de dedicación y entrega.

A mis Hermanos, Gema y Elías

Por su apoyo incondicional y su cariño.

A Ricardo

Por estar siempre conmigo.



TITULO

FRECUENCIA DE HIPERANDROGENISMO CLINICO EN FAMILIARES EN
PRIMER GRADO DE MUJERES CON SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5

INDICE

Resumen	1
Summary	2
Marco teórico.....	3
Objetivo	6
Hipótesis	7
Planteamiento del problema.....	8
Material y métodos.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	12
Conclusión.....	16
Anexos.....	17
Referencias.....	23

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de hiperandrogenismo clínico en familiares de primer grado de mujeres diagnosticadas con el síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Material y Métodos: En un periodo de 16 meses, entre 1º de septiembre de 2001 y el 31 de diciembre de 2002, se capturaron 75 pacientes a quienes se les realizó un interrogatorio dirigido sobre sus madres y hermanas en relación con datos de hiperandrogenismo. El diagnóstico de SOP en las pacientes fue establecido por evidencia clínica de hirsutismo e historia de trastornos menstruales como oligomenorrea, y la exclusión de enfermedades relacionadas como síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, hipotiroidismo e hiperplasia suprarrenal tardía.

Resultados: De las 75 pacientes ingresadas al estudio, se excluyeron 11 pacientes por presentar hiperprolactinemia. Se excluyeron 3 medias hermanas por parte materna, sin excluir a las dos mamás. De las 64 pacientes con SOP que se incluyeron, hubo 14 pacientes sin hermanas, 20 con una hermana, 10 con 2 hermanas, 10 con 3 hermanas, 4 con 4 hermanas, 2 con 5 hermanas, una con 6 hermanas, una con 9 hermanas y 2 con medias hermanas, las cuales se excluyeron. En total se capturaron 111 hermanas de pacientes con SOP. Se encontró que 24 (22%) hermanas tenían hirsutismo, 7 (6%) trastornos menstruales del tipo oligomenorrea y 6 (5%) hirsutismo y trastornos menstruales. Con relación a las madres, se informó de 4 (6%) con hirsutismo, 5 (8%) con trastornos menstruales y 2 (3%) con hirsutismo y trastornos menstruales. Sumando los resultados de los datos de hirsutismo y trastornos menstruales, se obtuvo un total de 37 (33%) hermanas y 11 (17%) de las madres probablemente afectadas con hiperandrogenismo.

Discusión: Se encontró que existe un incremento 3 veces mayor en la prevalencia de hiperandrogenismo en hermanas de pacientes con SOP y casi el doble de datos de hiperandrogenismo en las madres con relación a lo reportado en la población general (10%). Por esta razón, los resultados que se observaron en este estudio indican que existe una mayor frecuencia de hiperandrogenismo en familiares de pacientes con SOP que en la población general.

Conclusión: El 33% de las hermanas y el 17% de las madres de pacientes con SOP están afectadas con datos de hiperandrogenismo, lo cual indica la existencia de un factor genético en el SOP.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUMMARY

Objective: To determine the frequency of clinical hyperandrogenism in first degree relatives of women diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Material and Methods: During a period of 16 months, from 1st September 2001 to 31st December 2002, 75 patients were retrieved to answer a questionnaire directed on hyperandrogenism data on their mothers and sisters. The diagnosis of PCOS was established by findings of hirsutism and history of menstrual dysfunction as oligomenorrhea, and the exclusion of related disorders as Cushing syndrome, hyperprolactinemia, hypothyroidism and non-classic adrenal hyperplasia.

Results: Of the 75 patients studied, 11 patients were excluded due to hyperprolactinemia. Three middle sisters were excluded, without excluding their mothers. Of the 64 patients included, there were 14 patients without sisters, 20 with one sister, 10 with 2 sisters, 10 with 3 sisters, 4 with 4 sisters, 2 with 5 sisters, 1 with 6 sisters, 1 with 9 sisters and 2 with middle sisters that were excluded. In total it was obtained 111 sisters of patients with PCOS. Of all sisters of patients, it was found that 24 (22%) had hirsutism, 7(6%) had oligomenorrhea and 6 (5%) had both hirsutism and menstrual dysfunction. With respect to the 64 mothers, 4 (6%) were reported with hirsutism, 5 (8%) with menstrual dysfunctions and 2 (3%) with both hirsutism and menstrual dysfunction. Taking into account all the results of hirsutism and menstrual dysfunction, it was observed a total of 37 (33%) sisters and 11 (17%) mothers probably affected with hyperandrogenism.

Discussion: We have observed a three-fold increment in hyperandrogenism prevalence in sisters, and almost a two-fold increment of hyperandrogenism in mothers of patient with PCOS that reported in the general population (10%). For this reason, the results of the present study indicate a higher hyperandrogenism frequency in relatives of patient with PCOS than in general population.

Conclusion: Thirty-three percent of the sisters and 17% of mothers of patient with PCOS have symptoms of hyperandrogenism, suggesting the existence of a genetic factor in PCOS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCO TEORICO

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más común que afecta a las mujeres en edad reproductiva, aproximadamente entre el 4 y el 7% de la población general¹. El SOP es la causa más frecuente de hiperandrogenismo, con una variabilidad entre 50 y 80% en diferentes estudios². Los síntomas principales son hirsutismo, oligomenorrea o amenorrea, obesidad y trastornos de la fertilidad; sin embargo, todos estos síntomas no necesariamente deben estar presentes para hacer el diagnóstico. En una reunión de expertos sobre SOP, auspiciada por los Institutos de Salud de los Estados Unidos (NICHD) se definió que para hacer el diagnóstico de SOP, una mujer debe tener evidencia de hiperandrogenismo clínico (hirsutismo o acné) o hiperandrogenemia y disfunción ovulatoria, descartando otras patologías como la hiperprolactinemia, síndrome de Cushing e hiperplasia suprarrenal tardía³. Los hallazgos ultrasonográficos que fueron por algún tiempo el principal signo para el diagnóstico del SOP son inespecíficos porque aproximadamente 20% de las pacientes con esta morfología ovárica al ultrasonido son asintomáticas⁴. Por otra parte, los ovarios en el SOP tienen diferentes apariencias morfológicas al ultrasonido y en muchos estudios se ha encontrado hasta un 30% de pacientes con SOP y morfología ovárica normal³. El hiperandrogenismo se puede detectar por exploración física o por pruebas endocrinas. Las características clínicas más frecuentes del hiperandrogenismo son

el hirsutismo y el acné. Teniendo en cuenta las pruebas hormonales de laboratorio, el hiperandrogenismo se caracteriza por elevación de la testosterona (T) libre o T total, androstendiona (A) o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)⁵. Varias investigaciones realizadas sugieren que el incremento en la secreción de andrógenos ováricos está causada por patrones anormales de liberación de gonadotropinas⁵. Existen dos características endocrinas del SOP que son el incremento de la concentración de hormona luteinizante (LH) y la hiperinsulinemia⁷. Se sugiere que el exceso de LH e insulina operan independientemente y a la vez estimulan al ovario a una producción excesiva de andrógenos. El incremento de LH puede causar hiperandrogenismo y anormalidad en el desarrollo folicular. Algunas mujeres con hiperinsulinemia tienen niveles de LH normales y viceversa, lo cual hace pensar a algunos investigadores que existen dos subtipos específicos de SOP^{8, 9}.

El SOP ha sido ampliamente identificado por tener un componente genético, y la mayor evidencia viene de varios estudios realizados en familiares de pacientes con este síndrome¹⁰⁻¹², los cuales revelan una mayor prevalencia de hiperandrogenismo en familiares que en la población general¹⁰. Existen varios modelos genéticos que pudieran explicar las causas del SOP: 1) un modelo Mendeliano de un solo gen, donde la patología se desarrolla como resultado de una mutación específica en la acción de la insulina, gonadotropinas o de los esteroides, 2) un modelo "multifactorial", el cual sugiere que el defecto viene de un conglomerado de anormalidades genéticas que se presentan por separado, y 3) un

modelo de expresión variable de un solo gen, que explica que el SOP está causado por el defecto de un gen mayor que se transmite al 50% de la progenie¹³. Sin embargo, los estudios con familiares en primer grado de pacientes con SOP no han apoyado definitivamente un patrón mendeliano o un modelo mixto de herencia¹¹. Otros estudios han tratado de identificar un fenotipo de los parientes masculinos de las pacientes con SOP, proponiendo un mecanismo de herencia autosómico dominante con poca penetrancia¹⁴.

No se debe descartar el factor ambiental. Se ha encontrado en algunos trabajos que la resistencia a la insulina es mayor en pacientes latinoamericanas con SOP que en las mujeres blancas de Estados Unidos¹⁵. Sin embargo, estos hallazgos no coinciden con otros estudios realizados en los países latinoamericanos de origen⁵.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO

Determinar la frecuencia de hiperandrogenismo clínico en familiares en primer grado de mujeres diagnosticadas con SOP, comparadas con la población general.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS

Las madres y hermanas de pacientes con SOP tienen mayor frecuencia de hiperandrogenismo que la población general y esta frecuencia es similar a la informada en otras poblaciones.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SOP tiene un componente genético y otro ambiental. Existen trabajos en donde se ha observado con métodos de entrevista y estudios hormonales que los familiares en primer grado (madres y hermanas) de mujeres con SOP tienen mayor frecuencia de hiperandrogenismo que la población general. La transmisión genética del SOP aún no se conoce. Se han postulado varios genes candidatos, pero dada la complejidad de la enfermedad, puede ser multifactorial. Además, se desconoce si el factor ambiental aumenta el riesgo para el SOP. La frecuencia del SOP varía entre diferentes poblaciones y además en México no se conoce ni la frecuencia de SOP ni la de familiares afectados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

En un período de 16 meses comprendido entre el 1° de septiembre de 2001 y el 1° de enero 2003 en el Departamento de Biología de la Reproducción y la Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva del Hospital "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se estudiaron 75 pacientes con sintomatología de hiperandrogenismo. A todas las pacientes se les realizó una historia clínica y examen físico completo para corroborar los criterios de SOP.

Se definió SOP de acuerdo a las recomendaciones del consenso preliminar de la conferencia auspiciada por NIH de abril de 1990, que sugiere para el diagnóstico de SOP se incluya en orden de importancia: a) hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia, b) oligo-ovulación, y c) exclusión de otros trastornos conocidos tales como Síndrome de Cushing, hiperprolactinemia o hiperplasia suprarrenal no clásica o tardía³.

Para evaluar el hiperandrogenismo se cuantificó el hirsutismo utilizando el método modificado de Ferriman-Gallwey, que consiste en evaluar la cantidad de vello en 9 zonas corporales, asignando a cada una un valor entre 1 y 4 puntos; se consideró hirsutismo cuando el valor total fue igual o mayor a 8¹⁶. Se consideró oligoovulación cuando hubo ciclos menstruales mayores de 35 días ó menores de 25 días. Se registró el peso y la talla para calcular el índice de masa corporal (IMC), el cual se clasificó según lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{17, 18}.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se realizaron pruebas de laboratorio como prolactina, pruebas de función tiroidea y 17 hidroxiprogesterona (17-HP) para descartar hiperprolactinemia, hipotiroidismo e hiperplasia suprarrenal no clásica, respectivamente.

Los criterios de inclusión para las pacientes con SOP fueron: edad de 20 a 35 años, hiperandrogenismo y oligoovulación. Una vez realizado el diagnóstico de SOP se procedió a investigar los datos correspondientes a las madres y hermanas. Los criterios de exclusión correspondieron a alteraciones endocrinas como hiperprolactinemia, alteraciones en la función tiroidea e hiperplasia suprarrenal tardía. No se incluyeron las medias hermanas por cualquiera de los progenitores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RÉSULTADOS

Se ingresaron 75 pacientes con SOP al estudio, con mediana para la edad de 29 años y un intervalo de 21 a 35 años. Once pacientes se excluyeron del estudio por presentar hiperprolactinemia. Los hallazgos clínicos de las pacientes con SOP se indican en la tabla 1. De las 64 pacientes incluidas en el estudio, 14 no tuvieron hermanas, 20 tuvieron una hermana, 10 tuvieron dos hermanas, 10 tuvieron 3 hermanas, 4 tuvieron 4 hermanas, 2 tuvieron 5 hermanas, una tuvo 6 hermanas y una tuvo 9 hermanas. Se excluyeron 3 medias hermanas de 2 pacientes con SOP, pero si se incluyeron las 2 mamás.

Los hallazgos clínicos de hiperandrogenismo en las madres y las hermanas de las pacientes con SOP se muestran en la tabla 2.

De las 111 hermanas de pacientes con SOP, 24 (22%) tuvieron hirsutismo, 7 (6%) oligomenorrea, y 6 (5%) oligomenorrea e hirsutismo. En total se encontró 37 (33%) hermanas con datos de hiperandrogenismo. Del total de 64 madres de pacientes con SOP, 4 (6%) tuvieron hirsutismo, 5 (8%) oligomenorrea, y 2 (3%) hirsutismo y oligomenorrea, en total se encontró 11 (17%).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

Los resultados en este estudio están de acuerdo con la hipótesis de que los familiares en primer grado de pacientes con SOP tienen mayor frecuencia de hiperandrogenismo que la población general. Los porcentajes encontrados en las hermanas (33%) y en las madres (17%) son mayores que los datos de hiperandrogenismo reportados en la población general (10%). Aunque los datos de hirsutismo son semejantes a uno de los estudios previos¹⁹ y superiores a los valores encontrados en otros estudios^{11, 20}, el hallazgo de oligoovulación y de la combinación de hirsutismo y oligoovulación son menores que los encontrados en estudios anteriores^{11, 19, 21}. Sin embargo, dado que solo se hizo interrogatorio indirecto es muy probable que haya un subregistro de información.

En los estudios previos sobre hiperandrogenismo en madres y hermanas de pacientes con SOP se han encontrado frecuencias variables de afectación (Tabla 3, 4 y 5). Es importante mencionar que los datos de hiperandrogenismo corresponden en su mayor parte al SOP², pero este no es la única causa de ellos. Por ejemplo, el hirsutismo detectado en las hermanas y mamás de las pacientes con SOP, puede deberse a hirsutismo idiopático ó a otras endocrinopatías como la hiperprolactinemia, hipotiroidismo e hiperplasia suprarrenal tardía, ya que solo se descartaron estas enfermedades en las pacientes pero no se estudiaron las familiares. La oligomenorrea también puede deberse a otras causas diferentes al hiperandrogenismo, como la obesidad, hiperprolactinemia y disfunción

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

gonadotrópica. Por esta razón, una gran proporción de casos de oligomenorrea detectados pueden deberse a estas otras causas. Tal vez habría más seguridad en el origen fisiopatológico del hirsutismo y oligomenorrea cuando se presentan juntos, porque lógicamente existe mayor probabilidad que sean consecuencia del hiperandrogenismo. En México no hay trabajos sobre prevalencia de hiperandrogenismo, ni tampoco de SOP en la población general. En otras poblaciones donde se han realizado estos estudios se ha encontrado una frecuencia alrededor del 5% ¹.

En este trabajo se observaron frecuencias menores de hirsutismo y oligoovulación en las madres y hermanas de pacientes con SOP a lo encontrado en estudios previos^{10, 11, 19-22}. Estos resultados pueden deberse a lo siguiente: 1) que la frecuencia de SOP en la población mexicana sea menor, lo cual es poco probable; 2) que dado el diseño del estudio, únicamente por interrogatorio a la paciente con SOP sobre su madre y sus hermanas, sin una valoración directa a sus familiares, exista un subregistro de pacientes con hiperandrogenismo, lo cual es plausible; 3) que la muestra no haya sido representativa de la población de pacientes con SOP, aunque el número es similar al de algunos estudios previos; 4) que los criterios diagnósticos hayan sido más completos en otras poblaciones, lo cual es cierto dado que en algunos estudios se realizó exploración física y estudios hormonales a los familiares^{11, 20}; ó 5) que el componente genético sea menor en la población mexicana comparado con otras poblaciones, lo cual es poco probable.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En este estudio no se puede determinar si existe un tipo de herencia mendeliana o de varios genes ya que no fue proyectado para ese objetivo. Este trabajo tiene similitud con otros estudios previamente publicados (Tabla 3, 4 y 5), con el objeto principal de determinar la existencia de SOP en familiares en primer grado como el realizado por Kashar-Miller y colaboradores¹¹ en donde se observó un 32% de hermanas y 24% de madres con datos de hirsutismo e irregularidades menstruales. Otro trabajo publicado con diseño similar, cuyo objetivo fue la prevalencia del SOP, encontró hirsutismo en el 22% de las hermanas y el 25% de las mamás, y anovulación en el 30% de las mamás, pero curiosamente no reportó anovulación en las hermanas del grupo de pacientes estudiadas¹⁹.

Aunque en este estudio se está hablando de 111 hermanas por parte de ambos progenitores, puede existir la posibilidad de que algunas de ellas sean hijas de otro padre, como se determinó en el estudio realizado en población mexicana para determinar el HLA para trasplante de riñón, donde se encontró que existía una discrepancia de paternidad en el 3.1% y de maternidad en el 3.1%²³

Esta tesis puede considerarse como un trabajo preliminar para detectar síntomas de hiperandrogenismo en las familiares de las pacientes con SOP. La enseñanza que deja este estudio es que el método del interrogatorio indirecto a las pacientes con SOP, tiene limitada utilidad en la población mexicana. Una recomendación para la continuación del estudio sería verificar los datos de hiperandrogenismo por medio de un interrogatorio directo a las familiares, sin olvidar que el mejor método es la evaluación clínica y el estudio hormonal. Otra

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

recomendación importante para la continuación del estudio, sería conocer la prevalencia de SOP en la población mexicana. Esto daría la posibilidad de hacer verdaderas comparaciones entre los signos y síntomas de las pacientes con SOP y la población general y entre los familiares de pacientes con SOP y los del grupo control.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSION

El 33% de las hermanas y 17% de las madres de pacientes con SOP están afectadas con datos de hiperandrogenismo, similar a lo encontrado en otras poblaciones, lo que indica la existencia de un factor genético en el SOP.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE CUBIERN

Tabla 1. Hallazgos clínicos encontrados en 64 pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos

Signos	No pacientes	%
Hirsutismo	64	100
Oligomenorrea	17	27
Amenorrea	47	73
Infertilidad	61	95
Acné	24	38
Obesidad	30	47
Acantosis Nigricans	14	22

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Datos de hiperandrogenismo en madres y hermanas de pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Signos/ Síntomas	Madres (n=64)		Hermanas (n=111)	
	Nº	%	Nº	%
Hirsutismo	4	6	24	22
Oligomenorrea	5	8	7	6
Hirsutismo y Oligomenorrea	2	3	6	5
Total	11	17	37	33

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Tabla 3. Estudios sobre hiperandrogenismo en familiares de pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Autor	No. De pacientes	Cuestionario	Examen	Hormonas
Lunde et al ^a	132	Si	Si	No
Kahsar-Miller et al ^b	195	Si	Si	Si
Mao et al ^c	139	Si	No	No
Dahan et al ^d	67	Si	No	No

^aGynecol Obstet Invest 1989;28:23-30

^bFertil Steril 2001;75:53-8

^cChung Hua Hsueh Chuan Hsueh Tsa Chih 2001;18:21-3

^dFertil Steril 2002;78:S218

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 4. Estudios sobre hiperandrogenismo en madres de pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Autor	Nº madres evaluadas	Hirsutismo		Oligoovulación		Hirsutismo/ Oligoovulación	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Lunde et al. ^a	132	17	13	16	12	6	5
Kahsar-Miller et al. ^b	78	5	6	8	10	19	24
Mao et al. ^c	---	---	---	---	---	---	37
Dahan et al. ^d	---	---	25	---	30	---	---

^aGynecol Obstet Invest 1989;28:23-30

^bFertil Steril 2001;75:53-8

^cChung Hua Hsueh Chuan Hsueh Tsa Chih 2001;18:21-3

^dFertil Steril 2002;78:S218

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 5. Estudios sobre hiperandrogenismo en hermanas de pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Autor	Nº hermanas evaluadas	Hirsutismo		Oligoovulación		Hirsutismo/ Oligoovulación	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Lunde et al. ^a	129	8	6	19	15	9	7
Kahsar-Miller et al. ^b	50	1	2	6	12	16	32
Mao et al. ^c	---	---	---	---	---	---	33
Dahan et al. ^d	---	---	22	---	---	---	---

^aGynecol Obstet Invest 1989;28:23-30

^bFertil Steril 2001;75:53-8

^cChung Hua Hsueh Chuan Hsueh Tsa Chih 2001;18:21-3

^dFertil Steril 2002;78:S218

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kashar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
2. Morán C, Tapia MC, Hernández E, Vázquez G, García Hernández E, Bermúdez JA. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994;25:311-4.
3. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: toward a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, editors. *PCOS*. Boston, MA, Blackwell Scientific Publications, 1992;377-84.
4. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries: a common findings in normal women. *Lancet* 1988;1:870-2.
5. Romaguera J, Moran C, Díaz-Montes T, Hines G, Cruz R, Azziz R. Prevalence of 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. *Fertil Steril* 2000;74:59-62.
6. Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocr* 1970;30:435-42.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;84:613-21.
8. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55:1057-61.
9. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58:487-91.
10. Legro R. Polycystic ovary syndrome. Phenotype to genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;28:379-96.
11. Kahsar-Miller M, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75:53-8.
12. Colilla S, Cox N, Ehrmann D. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2027-31.
13. Kahsar-Miller M, Azziz R. The development of the polycystic ovary syndrome: family history as a risk factor. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9:55-58.
14. Legro RS. Is there a male phenotype in polycystic ovary syndrome families? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1307-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes* 1993;42:1462-8.
16. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-30.
17. WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series No. 854. Geneva, WHO, 1995.
18. Moran C, Hernández E, Ruiz JE, Fonseca ME, Bermúdez JA, Zarate A. Upper body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:1-5.
19. Dahan MH, Nguyen SL, Abu I, Patel K, Yoo R, Chang J. Rates of polycystic ovary syndrome (PCOS) symptoms in relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2002;78:S218
20. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28:23-30
21. Mao W, Li M, Chen Y, Lu C, Wang Y, Zhang X, Qiao J, Wang A. Study on the mode of inheritance for familial polycystic ovary syndrome. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 2001;18:21-3.
22. Azziz R, Kahsar-Miller M. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1303-06.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

23. Giménez-Scherer JA, Arellano J, Zavala C, Vázquez L, López Osuna M, Kretschmer R. Incongruent parenthood in a Mexican mestizo population as determined by HLA typing. Arch Invest Med 1991;22:95-100.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN