

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL ESPAÑOL

OBESIDAD MODERADA Y ESTERILIDAD

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. ALEX ANTONIO RICO PADRÓN

ASESOR DE TESIS

DR. EN C.M. EFRAÍN VÁZQUEZ BENÍTEZ

MÉXICO D.F. 2010



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.

DR. ALFREDO SIERRA UNZUETA

Jefe de Enseñanza e Investigación

DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO

Profesor Titular del Curso de
Especialización en Ginecología y Obstetricia

AGRADECIMIENTOS

A Dios por escuchar mis oraciones y guiarme por el camino correcto.

A mis padres por su amor y apoyo incondicional.

A mis hermanas por creer siempre en mí.

A Perla, que nos ha enseñado una lección de vida y a pesar de su enfermedad nunca ha perdido el entusiasmo por el aprendizaje.

A Diego, el mejor regalo que me ha dado Dios.

A mis maestros, gente extraordinaria que supo sembrar en mi con habilidad y paciencia la semilla del conocimiento.

Especial agradecimiento a mi maestro el Dr. Efraín Vázquez Benítez quien no sólo me enseñó el arte de la ginecología, si no también el de ser mejor individuo día con día.

INDICE

INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN.....	5
MARCO TEORICO	6
FISIOPATOLOGÍA DEL CONTROL DEL PESO	10
NEUROFISIOLOGÍA DE LA ALIMENTACIÓN	12
SEÑALES AFERENTES DE INGESTIÓN DE ALIMENTOS	13
CONTROLADORES CENTRALES NEUROTRANSMISORES.....	16
MECANISMOS HORMONALES EFERENTES	18
EL SÍNDROME DE LOS OVARIOS POLIQUÍSTICOS	19
MATERIALES Y MÉTODOS	21
RESULTADOS:	22
CONCLUSIONES.....	25
GRÁFICAS.....	27
BIBLIOGRAFÍA	39

INTRODUCCIÓN

La obesidad puede definirse como una enfermedad compleja, multifactorial, que resulta de la interacción entre el genotipo y el medio ambiente. Sin embargo, en la actualidad aún se desconoce con exactitud cómo y por qué ocurre.

Se ha propuesto que es el resultado de la integración de varios factores cómo: medio ambiente, cultura, fisiología, metabolismo y genética.

La obesidad tiene consecuencias significativas para el sistema reproductor. Los estudios epidemiológicos parecen demostrar que el sobrepeso contribuye a alteraciones menstruales, infertilidad y pobres resultados del embarazo.

Altos porcentajes de grasa corporal son causa conocida de infertilidad femenina. Se ha estimado que 6% de infertilidad primaria en la cual la disfunción ovulatoria está presente resulta de excesivo bajo peso y otro 6% de excesivo sobrepeso.¹

La obesidad afecta la respuesta al tratamiento de la fertilidad y la tasa de embarazos. De acuerdo a un estudio realizado por Clark y cols. la pérdida de peso llevó a tasas más elevadas de ovulación y/o embarazo espontáneo. Así la pérdida de peso deberá de ser considerada como primera opción para mujeres infértiles con sobrepeso.²

Según Tortoriello y cols. la hiperleptinemia sin resistencia a la insulina o incrementada por dieta grasa per se , gradualmente induce resistencia a la leptina a nivel central, incrementa el tono del neuropéptido Y a nivel hipotalámico y finalmente causa hipogonadismo hipotalámico.³

En un estudio realizado se reportó que mujeres con índice de masa corporal (IMC) mayor de 27 Kg/m² tuvieron un riesgo de infertilidad ovulatoria de 3.1 comparado con un grupo de referencia con IMC de 20 a 24.9 Kg/m² .Mujeres con un IMC de 25 a 26.9 Kg/m² no tuvieron un aumento significativo en infertilidad ovulatoria.⁴ Mas aún el sobrepeso y la obesidad al principio de la edad adulta parece incrementar el riesgo de problemas menstruales, hipertensión en el embarazo y subfertilidad.⁵

JUSTIFICACIÓN

En el contexto actual de la Medicina basada en evidencias, poca información puede encontrarse que tenga la solidez necesaria para ser aceptada como hecho demostrado, por lo tanto resulta interesante retomar este asunto como tema de revisión actual.

MARCO TEORICO

Las primeras representaciones de seres humanos obesos se remontan a figurillas de piedra donde se observa una silueta femenina marcadamente redonda, como la venus de Willendorf.⁶

Cuando menos desde Hipócrates (Aforismo 46, sec. V), pasando por los tratados de ginecología clásicos y los especializados en infertilidad que pudieran considerarse “modernos” (de 1950 a la fecha) , en revisiones y cursos , así como en el consenso tácito de la mayoría de quienes tratan pacientes estériles, siempre se ha considerado a la obesidad como un factor que influye negativamente en la capacidad reproductiva , tanto en el varón como en la mujer.⁷ Sin embargo, en la historia del arte, casi siempre las imágenes de mujeres embarazadas o púerperas son representadas como damas que hoy juzgaríamos como obesas.

Obesidad Simple: desde la base misma de referencia, que generalmente ha sido el estudio poblacional realizado a fines del siglo XIX y publicado en 1912 y renovado en 1969 por la aseguradora “Metropolitan Life “, ha sido impugnada según los conceptos actuales como sesgada y tendiente a que sus cifras supuestamente óptimas para el peso de la población sana sean más elevadas de lo que hoy consideramos normal. Por temporadas se ha considerado como obesidad un peso que rebase el 10 a 20% sobre el peso ideal. La insatisfacción percibida al respecto llevó al cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC: peso / talla al cuadrado) que hoy usamos ampliamente, pero aún así , hay variaciones importantes en la clasificación de los casos individuales , pues algunos autores consideran como límite máximo para la mujer la cifra de 27 , en tanto que otros establecen el límite en 25 ; es fácil entender que estas variabilidades de límites puedan hacer imposible la comparación entre estudios supuestamente similares. Por otra parte, la prevalencia indudablemente creciente de la obesidad tiene relación directa con la edad y alcanza su máximo en edades post-reproductivas.

Desde el punto de vista clínico, la obesidad puede ser hipertrófica, hiperplásica y mórbida. De acuerdo a un artículo publicado por el New England Journal of Medicine del año 2002 se define un IMC normal de 18.5 a 24.9 , 34% de la población tiene sobrepeso (IMC de 25 a 29.9%) y otro 27% es obeso (IMC mayor de 30).⁸

El informe de la OMS en antropometría física (1995) y su primer informe en obesidad (OMS, 2000) propusieron una clasificación de bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad.⁹

En México la norma oficial para el manejo integral de la obesidad, establece la existencia de obesidad en adultos cuando existe un IMC mayor de 27 y en una población de talla baja cuando este IMC es mayor de 25. La talla baja en mujeres adultas se considera menor de 1.50 m y para el varón adulto, menor de 1.60 m.

La prevalencia global de obesidad para varones y mujeres a nivel nacional se informó de 21.4%. Cuando se dividió al país por regiones la mayor prevalencia de obesidad se encontró en la región norte (24.7%), seguida por la región sur (21.7%) y las regiones centro y metropolitana, que comprende a la Ciudad de México y 10 municipios del Estado de México, las cuales mostraron, ambas, la misma prevalencia de 19.4%.¹⁰

La obesidad también se ha dividido en leve, moderada y severa de acuerdo al IMC. En el año 2001 la Gaceta Médica de México publicó un artículo sobre obesidad en que dividió obesidad leve del 30 a 31.9 Kg/m², obesidad moderada de 32 a 34.9 Kg/m² y la obesidad grave mayor de 35 Kg/m².

En la publicación de la Organización Panamericana de la Salud (2000) se hace énfasis en que esta tendencia ascendente de la obesidad y el sobrepeso forman parte del proceso global de transición demográfica y epidemiológica que experimentan los países de la región.¹¹

En Estados Unidos de acuerdo a los estudios NHES I (National Health Examination Survey), el número de personas con sobrepeso y obesidad se ha incrementado. En varones la obesidad aumentó un 10% en 1960 a 19.7% en 1994 y en mujeres por arriba del 20%¹². En Canadá más del 50% de los adultos tiene un IMC de 25 Kg/m² o más. Según reportes recientes de la OMS, a nivel global existen unos 250 millones de personas obesas, es decir, un 7% de la población mundial.

La prevalencia de la obesidad ha incrementado en muchos países del mundo, con una tasa de prevalencia en los Estados Unidos de aproximadamente 20% al principio del siglo XXI.

Hay una mayor incidencia de obesidad en mujeres que en hombres, probablemente debido a factores hormonales, genéticos y psicológicos. Uno de los tres países con mayor obesidad y sobrepeso en el mundo, por encima incluso de los Estados Unidos, es México. La tasa de sobrepeso en mujeres entre 12 y 45 años es de 30.8%, mientras que 21.7% clasifican como obesas (IMC mayor a 30 Kg/m^2).¹³

Dos de los factores ambientales que acompañan los cambios en el estilo de vida que podrían justificar las proporciones epidémicas que ha tomado la obesidad son la sobreingesta calórica y la sedentarización del estilo de vida.

Se calcula que de 40 a 70% de las variaciones relacionadas a los fenotipos de obesidad en los humanos se debe a factores hereditarios. Las formas más frecuentes de obesidad en los humanos se le atribuyen a la interacción de múltiples genes, factores ambientales y conductuales.¹⁴

Obesidad de causa endocrina o neuroendocrina: ha sido muy popular la idea de que la obesidad está muy relacionada con las glándulas endocrinas, muy particularmente el tiroides, y a su tenor se han cometido infinidad de atropellos terapéuticos. Si es verdad que la patología tiroidea, particularmente el hipotiroidismo, se acompaña frecuentemente de infertilidad (aproximadamente el 10% de los casos anovulatorios) pero no a través de la obesidad, sino del desequilibrio en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario-endometrio que causa por sí el hipotiroidismo.

La obesidad atribuida al tiroides, es más bien edema (mixedema). En la enfermedad y síndrome de Cushing, así como en el síndrome de Achar- Thiers que se atribuyen al exceso de glucocorticoides, es centrípeta y se acompaña de otros problemas de homeostasis que por su amenaza a la vida de la paciente hacen pasar a segundo término el problema de la infertilidad; por lo demás, su prevalencia en la población es muy baja. La que acompaña a la Diabetes suele comenzar cerca de la menopausia, cuando ya pasó la época reproductiva y, aquí también, la influencia directa sobre el funcionamiento ovárico es muy discutible, en tanto que se considera más bien a la gestación como un detonante para la manifestación de la diabetes. Síndromes congénitos, que son de muy baja frecuencia como los tumores del ángulo pontocerebeloso (Frohlich), el de Prader-Willy y otros poco comunes también

plantean problemas en los que la infertilidad pierde importancia. La que acompaña al síndrome de ovarios poliquísticos merece consideración aparte.¹⁵

FISIOPATOLOGÍA DEL CONTROL DEL PESO

La obesidad como simple sobrepeso, parece tener poca influencia en la reproducción. Lo que sí parece importante, según las ideas en curso es la distribución topográfica del tejido adiposo, siendo de trascendencia la acumulación a nivel del abdomen, ya que en esta región es menos activa la lipoproteína lipasa, pero sobre todo, por el hecho de que esto incluye a la grasa intraabdominal y visceral cuya sangre venosa drena directamente al hígado, donde se metabolizan e inactivan productos de dicho tejido, particularmente una hormona de ingreso relativamente reciente a la constelación endocrina que es la leptina, cuya función mejor conocida es la de frenar al centro hipotalámico del apetito, pero más recientemente ha sido encontrada en el folículo ovárico y ha sido involucrada en los mecanismos de la ovulación.¹⁶

Tradicionalmente se consideró que el papel fundamental de los adipocitos era el de almacenar energía, los ácidos grasos se liberarían cuando los requerimientos energéticos lo demandaran. Sin embargo, hoy en día ha quedado de manifiesto que el papel metabólico del tejido adiposo blanco, es complejo.¹⁷

La visión de la fisiopatología de la obesidad también ha variado drásticamente ya que hoy en día se considera de una complejidad mayor, más que un simple paradigma entre un desequilibrio entre el consumo de energía y su gasto. En esta complejidad se incluye la constitución genética del género humano que, de reflejar en su inicio una historia de relativa carencia de alimentos, se ha venido transformando en una época de fácil acceso a ellos, así como de exceso en su ingestión.

Cuando el consumo de energía excede al gasto, este se acumula y los adipocitos crecen produciendo en respuesta, niveles alterados de una gran cantidad de señales de péptidos y nutrientes que son responsables de esta enfermedad.¹⁸

Almacenamiento energético: el metabolismo de la grasa depende de los requerimientos de energía y está regulado por las señales neuronales, hormonales y por los nutrientes. Al adipocito se le puede ver como un tipo de órgano endocrino. Se ha encontrado un número de péptidos secretorios en las células grasas, por ejemplo: leptina, angiotensinógeno, factor de necrosis tumoral, interleucina-6, adiposina, adiponectina y resistina. Es probable que la

mayoría de estos factores tengan una función paracrina o autocrina y que otros tengan una función endocrina.¹⁹

NEUROFISIOLOGÍA DE LA ALIMENTACIÓN

El papel del Sistema Nervioso Central, particularmente el hipotálamo, ha sido por largo tiempo reconocido en el control del apetito. Se ha identificado plenamente la presencia de dos centros cerebrales (núcleo arcuato y paraventricular) involucrados en estos mecanismos. El centro de la saciedad está localizado en el hipotálamo ventromedial. Se piensa que el centro del apetito se encuentra en el hipotálamo lateral. Ambos centros están influenciados por una variedad de vías nerviosas aferentes y eferentes.

En el SNC y en su periferia se producen una variedad de hormonas estimulantes y supresoras del apetito, así como neurotransmisores.

Algunas de las neurohormonas estimulantes del apetito de interés reciente incluyen el neuropéptido-Y (NPY), las orexinas, la hormona concentradora de melanina (MCH), las endorfinas, la galanina, al ácido gamma-aminobutírico (GABA), y la hormona relacionada con el agutí.

Los reguladores negativos del apetito incluyen la leptina, bombesina, el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), las citocinas, la hormona liberadora de corticotropina (CRH), colecistocinina (CCK), cocaína, el transcriptor regulador de anfetamina (CART) y la hormona estimulante de alfa-melanocito (alfa-MSH).²⁰

Los sistemas endocrinos clave para la regulación del peso están formados por el eje hipotálamo, hipófisis, el sistema de leptina, la insulina, el neuropéptido Y, el SNC y las hormonas reguladas por la leptina.²¹

Señales Aferentes de Ingestión de Alimentos

Colecistocinina: es un péptido secretado desde el duodeno que en presencia de alimentos reduce la ingestión de estos.

Leptina: la identificación del gen **Ob** y el descubrimiento de su proteína que codifica (leptina), es una hormona derivada de los adipocitos, la cual es esencial para la regulación del peso corporal (leptina del griego leptos = delgado).²²

La leptina circula como un monómero en el plasma y su estructura cristalina indica que es un miembro de la familia de las citoquinas.²³ La leptina puede circular libre o unida a proteínas. Los datos disponibles indican que la pérdida de peso lleva a una disminución de la leptina. Conversamente, un incremento en la adiposidad lleva a un incremento en el nivel de leptina y a un estado de balance de energía negativo.²⁴

En la ausencia de leptina o en la presencia de antagonistas de la misma, los animales fallan a restringir su ingesta de alimentos y se vuelven masivamente obesos. Algunos estudios indican que el neuropéptido Y es un componente importante de la respuesta biológica a los bajos niveles de leptina y al ayuno.²⁵

La leptina se secreta en forma circadiana y pulsátil con elevaciones nocturnas, además posee un patrón organizado de pulsaciones con un promedio de 32 pulsos por día y cada pulso dura 33 minutos. La vida media de la leptina es de 24.9 +/- 4.4 minutos determinada por la depuración renal.

La leptina actúa ligándose a sus receptores, los cuales se encuentran localizados en forma central y periférica. Los receptores centrales se localizan en el núcleo arcuato, los paraventriculares, el hipotalámico ventromedial, lateral y dorsomedial y modulan las actividades de los sistemas nervioso simpático y parasimpático expresando uno o más neuropéptidos y neurotransmisores, los cuales por complejos mecanismos regulan la ingesta alimentaria y el gasto energético.

La leptina ejerce su efecto antiobesidad de manera central. El hipotálamo es el centro nervioso para la regulación del balance energético. En ayuno extremo los niveles de leptina e insulina caen y los niveles de glucocorticoides se elevan. Estos cambios también estimulan la producción

del neuropéptido Y, este se sintetiza en el núcleo arcuato del hipotálamo, estimula el apetito y favorece la síntesis y almacenamiento de grasa.

Algunos estudios sugieren que hay un sistema de transporte saturable por la leptina. La eficacia reducida del transporte de leptina al cerebro en obesas podría proveer un mecanismo de resistencia a la leptina. Los posibles lugares de resistencia a la leptina incluyen los de transporte a través de la barrera hematoencefálica, mutación en los receptores de leptina y defectos post-receptor.²⁶

De acuerdo a estudios efectuados se sugiere que el contenido de grasa corporal es regulado por retroalimentación negativa cuyo centro es el hipotálamo. La leptina funciona como una señal aferente en éste sistema. Algunas hormonas también modulan la expresión del gen **Ob** como son: insulina, glucocorticoides, FNT e IL – 1.²⁷ Un número de neurotransmisores y neuropéptidos han sido reportados como responsables de alterar la ingesta de comida y el peso corporal cuando son administrados por vía intraventricular.

Es probable que la leptina active algunas de esas moléculas que reducen la ingesta de alimentos e inhiben aquellas que la incrementan. La concentración de leptina en la circulación periférica es 4 veces más alta en individuos obesos comparados con delgados.²⁸ Las mujeres tienen aproximadamente 40% niveles más altos de leptina que los hombres en cualquier nivel de adiposidad.²⁹

Esta diferencia sexual no está relacionada a las hormonas sexuales o a la distribución de la grasa, pero posiblemente a diferencias en la regulación hipotalámica de la producción de leptina.

Aunque la leptina fue originalmente considerada a ser “una hormona anti – obesidad”, el papel de la leptina es actualmente visto en un espectro más amplio e incluye regulación de múltiples ejes hipotálamo – hipófisis.³⁰

La fertilidad y el embarazo requieren de una adecuada nutrición y reservas de energía. Los estados de severa deprivación alimentaria (estilo de vida, bailarinas de ballet, anorexia nerviosa) y la obesidad son asociados con anormalidades en el sistema reproductor.³¹ Las concentraciones de estrona y estradiol se elevan en relación a la ganancia de peso, por lo tanto, la deprivación de alimentos es asociado con un decremento en el nivel de

estrógenos y amenorrea en mujeres.³² Así, es evidente que el balance energético juega un papel significativo en la función reproductiva y la fertilidad.

Las variaciones minuto a minuto de los niveles de leptina son también asociados significativamente con niveles séricos de LH y estradiol en mujeres normales; indicando que la leptina podría contribuir a los niveles fisiológicos y ritmicidad de las hormonas reproductivas.³³

El descubrimiento de receptores de leptina en el cerebro y el ovario sugiere que la leptina podría actuar centralmente para alterar la función hipotalámica y/o hipofisiaria y que la leptina podría promover la función ovárica a través de acciones directas en el folículo ovárico.³⁴

De acuerdo a un estudio realizado por Brzechffa y cols. en el cual demuestran que los altos niveles de leptina son también asociados con infertilidad.³⁵ Altos niveles de leptina podrían interferir con la capacidad del folículo dominante para producir estradiol, esto es por inhibir la producción de andrógenos y disminuir la capacidad de aromatización de las células de la granulosa.^{36,37}

Además, la leptina suprime significativamente la producción de estradiol inducida por LH. Esos hallazgos son consistentes con una acción endocrina de la leptina en el ovario humano con posibles implicaciones en la reproducción femenina tanto en la salud como en la enfermedad.

Controladores Centrales Neurotransmisores

Serotonina: modula tanto la cantidad de alimentos como la selección de macronutrientes.

Histamina: reduce la ingestión de alimentos en el hipotálamo ventromedial.

Receptores adrenérgicos: la noradrenalina puede estimular la ingestión de alimentos si actúa en los receptores alfa2-adrenérgicos en el núcleo paraventricular o ventromedial.

Ácido gama-aminobutírico: es el único aminoácido neurotransmisor involucrado en la regulación de la ingestión de alimentos. Puede estimular o inhibir la alimentación, dependiendo de donde actúe.

Neuropéptidos: el neuropéptido Y es un péptido de 36 aminoácidos sintetizado por cuerpos celulares en el núcleo arcuato del hipotálamo y transportado por los axones al núcleo paraventricular en donde se encuentran las más altas concentraciones. Es un estimulante central del apetito muy potente.

Proteína relacionada con el agutí (AGRP): es una proteína de 132 aminoácidos que se encuentra primariamente en el núcleo arcuato y es un estimulador del apetito. La expresión del AGRP aumenta con el ayuno. La supresión de ingestión de alimento producida por la leptina puede ser bloqueada por AGRP.

Sistema de Melanocortina: las melanocortinas son péptidos que se derivan del precursor polipeptídico de la proopiomelanocortina. Parece ser que desempeña un papel importante en la regulación del apetito, y estudios genéticos sugieren que pudiera ser fundamental en el desarrollo de la obesidad humana.

Orexinas: también llamadas hipocretinas, son una familia novedosa de neuropéptidos que se producen en el hipotálamo lateral. La orexina A y la B incrementan la ingestión de alimentos.

Opioides: los receptores opioides regulan la alimentación y la ingestión de grasas. Tanto los receptores opioides mu y kappa pueden afectar la ingestión de alimentos.

Mecanismos Hormonales Eferentes

Las concentraciones de insulina plasmática son proporcionales al volumen del adipocito. La insulina gana acceso al sistema nervioso central a través de un sistema de transporte saturable y reduce la ingestión de alimentos inhibiendo la expresión de Neuropéptido Y, realzando los efectos anoréxicos de la colecistocinina e inhibiendo la recaptación neuronal de noradrenalina.

Hormona de crecimiento: aumenta el gasto energético y la pérdida de grasa.

Angiotensinógeno: este también se sintetiza en el tejido adiposo, se transforma en angiotensina I y luego en angiotensina II que induce la diferenciación de los adipocitos y la producción de prostaciclina. La expresión de angiotensinógeno aumenta después de los alimentos en los sujetos obesos. Esta evidencia ha llevado a postular la posible existencia de un sistema local de renina-angiotensina en el tejido adiposo, que regularía el crecimiento y diferenciación de los adipocitos, angiogénesis, termogénesis, resistencia a la insulina e hipertensión.

Interleucina-6: es una citosina proinflamatoria que se expresa en los adipocitos, las concentraciones sistémicas de IL-6 se correlacionan con el IMC. La IL-6 junto con el factor de necrosis tumoral –alfa induce la pérdida de tejido graso durante la caquexia, probablemente a través de la disminución de la lipoproteín-lipasa, además se han relacionado con la resistencia a la insulina en sujetos obesos.

Adiponectina: es una hormona peptídica derivada del tejido adiposo. La adiponectina disminuye la resistencia a la insulina descendiendo el contenido de triglicéridos en el músculo y el hígado en ratones obesos.³⁸

Resistina: la resistina es una liga importante entre una masa grasa aumentada y la resistencia a la insulina. En una línea celular del adipocito, la resistina inhibe la captación de insulina estimulada por la captación de glucosa y los anticuerpos en contra del aumento en el transporte de glucosa en estas células por la resistina, lo que sugiere que la resistina endógena tiene efectos autocrinos.³⁹

EL SÍNDROME DE LOS OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Aunque existe el síndrome de ovarios poliquísticos en mujeres delgadas, la regla es que se acompañe de obesidad, y es un capítulo aparte dentro de la problemática multicausal del propio síndrome, estableciéndose un círculo vicioso entre sobrepeso y anovulación. En éste caso, un mecanismo importante por el cual el tejido adiposo influye en el área reproductiva es por su capacidad de aromatización que le permite transformar testosterona y androstenodiona en estrona, la cual influye disarmónicamente en la liberación hipotalámica de la GnRH y de las gonadotropinas pituitarias provocando predominio de la LH. Si se agrega el hecho de que frecuentemente se acompaña de hiperandrogenismo y resistencia a la insulina (que también intervienen en la regulación de la ovulación), se manifiesta a veces como acantosis nigricans, aparte muchas alteraciones de la homeostasis endocrina, incluyendo la elevación plasmática de la leptina y a veces con alteración génica de los receptores de la misma que acompañan al síndrome, se tiene el bosquejo del abigarrado y multifacético problema en que sí, la adiposidad, es punto central del conjunto al grado de que con frecuencia la reducción de peso a base de dieta y ejercicio puede romper el círculo vicioso y restaurar la capacidad reproductiva de la mujer así afectada.⁴⁰

Previos estudios han mostrado que los niveles séricos de leptina están elevados en una significativa sub – población de mujeres anovulatorias con síndrome de ovario poliquístico (SOP), sugiriendo que un elevado nivel de leptina podría afectar adversamente la función ovárica. Los resultados de los estudios de Zachow y cols. Demuestran que la leptina puede directamente alterar el aumento de la síntesis de estradiol por las células de la granulosa. Esos datos elevan la posibilidad que altos niveles de leptina podrían contribuir a la infertilidad en algunas mujeres con síndrome de ovario poliquístico por contrarrestar los efectos sensibilizantes del IGF-1 en el folículo dominante.⁴¹

La mujer con SOP y con resistencia a la insulina tiene significativamente niveles más altos de leptina que controles de resistencia a la insulina sin SOP de similar IMC.

El sistema de regulación del ovario en relación a la insulina parece participar en la regulación de la función ovárica normal, incluyendo la iniciación de la pubertad y de la ovulación, y éste sistema está alterado en

ciertos estados patológicos, los cuales incluyen Diabetes Mellitus tipos 1 y 2, obesidad, anormalidades reproductivas asociadas con pérdida de peso e inanición, SOP y estados de resistencia extrema a la insulina.⁴²

Según Marin – Papunen y cols. En su estudio sugieren que el tratamiento con metformina restaura la función ovárica en algunas mujeres obesas con SOP, parece disminuir la concentración sérica de leptina en esas pacientes. Esto sugiere que los efectos de la metformina podrían al menos parcialmente ser mediados por leptina.⁴³

La resistencia a la insulina acarrea hiperinsulinemia y ésta conduce a un exceso de producción de andrógenos en el ovario, lo cual distorsiona el equilibrio diencéfalo-hipófisis-ovario. Este es uno de los mecanismos por las que se explican las manifestaciones del síndrome de los ovarios poliquísticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para explorar el fenómeno de sobrepeso en relación a la reproducción, se hizo un estudio retrospectivo tendiente a explorar la prevalencia del mismo en pacientes cuya causa inicial de consulta era infertilidad y ver si los resultados se correlacionaban con el advenimiento del embarazo.

Se evaluaron 251 pacientes en forma retrospectiva, las cuales se seleccionaron al azar de la consulta externa privada del año 1953 al 2003.

El criterio de inclusión fue deseo de embarazo sin haber logrado el mismo durante 1 año o más sin protección anticonceptiva.

A todas las pacientes incluidas se les realizaron estudios de esterilidad para descubrir el factor de esterilidad involucrado, los cuales consistieron de: espermatobioscopia directa, prueba de Hunher, laparoscopia diagnóstica, biopsia de endometrio o determinación de progesterona sérica, prueba de Rubin, histerosalpingografía en casos de duda, ultrasonido pélvico y gráfica de temperatura basal.

El tratamiento de las pacientes consistió en la corrección del o los factores involucrados.

RESULTADOS:

De las 251 pacientes estudiadas se registró un rango de IMC de 15.81 a 41.91 con una mediana de 24.27.

De acuerdo al IMC se formaron 2 grupos de estudio. El primer grupo constituido por 144 pacientes (57.4%) registró un IMC menor de 25 Kg/m² con un rango de variación de 15.81 a 24.98 y una mediana de 22.39.

El segundo grupo constó de 107 pacientes (42.6%) y registró un IMC mayor de 25 Kg/m² con un rango de variación de 25.07 a 41.91 y una mediana de 27.65.

La edad de las pacientes estudiadas tuvo un rango de 15 a 41 años con una mediana de 29 años.

Del total de pacientes estudiadas 154 (61.32%) cursaban con esterilidad primaria y 97 (38.6%) con esterilidad secundaria.

Del primer grupo se registraron 99 pacientes (68.75%) con esterilidad primaria y 45 pacientes (31.25%) con esterilidad secundaria.

En el segundo grupo, 56 pacientes (52.32%) con esterilidad primaria y 51 pacientes (47.68%) con esterilidad secundaria.

Del primer grupo, quienes cursaron con esterilidad secundaria, 25 pacientes (55.5%) tenían antecedentes de 1 o más abortos; del segundo grupo 40 pacientes (70.43%) tenían antecedentes de uno o más abortos.

De las 251 pacientes evaluadas, 227 (90.4%) cursaban con su primer matrimonio y 24 pacientes (9.56%) en su segundo matrimonio. Así mismo se registró un rango de tiempo de esterilidad de 1-15 años con una mediana de 2 años.

Del total de pacientes, 136 (54.07%) de ellas presentaron un factor único de esterilidad; y 115 (45.93%) presentaron combinación de 2 o más factores.

Los factores de esterilidad únicos involucrados en estas pacientes fueron: Factor masculino 8 pacientes (3.18%), factor cervical 7 pacientes (2.78%). Factor uterino 6 pacientes (2.30%), factor tubario 16 pacientes (6.37%), anovulación 86 pacientes (34.27%) y deficiencia lútea 29 pacientes (11.55%).

En el primer grupo de estudio ($IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$) el factor masculino se diagnosticó en 3 pacientes (2.08%), el factor cervical en 7 (4.86%), el factor uterino en 6 (4.16%), el factor tubario en 11 (7.63%), anovulación en 40 (27.77%), deficiencia lútea en 20 (13.88%), constituyendo estos como factores únicos de esterilidad en un total de 87 pacientes (60.41%) y 57 pacientes (39.6%) con la combinación de 2 o más factores de esterilidad.

En el segundo grupo ($IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$) se diagnosticó factor masculino en 5 pacientes (4.67%), factor cervical en ninguna, factor uterino en 6 (5.60%), factor tubario en 5 (4.67%), anovulación en 46 (42.99%), deficiencia lútea en 9 (8.41%), constituyendo así 71 pacientes (66.36%) con un factor único de esterilidad y 36 pacientes (33.64%) con la combinación de 2 o más factores de esterilidad entre los cuales se incluye la anovulación en 27 pacientes de dichas combinaciones (75%).

Después del tratamiento por esterilidad, en el total de las pacientes se lograron 131 embarazos (52.20%), no se logró embarazo en 112 pacientes (44.6%) y abandonaron el tratamiento 8 pacientes (3.18%). De los embarazos logrados hubo un total de 49 partos (37.4%), 48 cesáreas (36.64%) y resultó el embarazo en aborto en 17 pacientes (12.97%). En 17 embarazos logrados (12.97%), se desconoce el resultado del mismo ya que no llevaron seguimiento con nosotros.

En el primer grupo se lograron un total de 79 embarazos (54.86%), de los cuales 28 terminaron por parto (35.44%), 27 cesáreas (34.17%) y 13 abortos (16.45%), con 11 embarazos (13.92%) sin seguimiento del mismo; en 60 pacientes (41.66%) no se logró el embarazo y 5 pacientes (3.4%) abandonaron el tratamiento. La ganancia de peso de las pacientes que lograron embarazo tuvo un rango de 8 a 20 kg. con una mediana de 11 kg. El peso de los recién nacidos tuvo un rango de 2200 a 4250 gramos con una mediana de 3090 gramos. La mediana de la puntuación de Apgar fue de 8/9.

En los embarazos logrados en las pacientes con $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ se presentaron como complicaciones: embarazo gemelar en ninguna paciente, embarazo molar en 2 pacientes (2.53%), 2 recién nacidos con malformaciones (2.53%) de las cuales una fue hidrocefalia y la otra mielomeningocele, preeclampsia en 1 paciente (1.26%) y diabetes gestacional en 2 pacientes (2.53%)

En el segundo grupo se lograron 52 embarazos (48.60%), de los cuales 21 terminaron por parto (40.38%), 21 cesáreas (40.38%) y 4 abortos (7.69%), 6 embarazos (11.53%) no tuvieron seguimiento. No se logró embarazo en 52 pacientes (48.60%) y 3 pacientes (2.8%) abandonaron el tratamiento. La ganancia de peso de las pacientes que lograron embarazo tuvo un rango de 5 a 17 kg. Con una mediana de 10 kg. El peso de los recién nacidos tuvo un rango de 2350 a 3800 gramos con una mediana de 3107.5 gramos. La mediana de la puntuación de Apgar fue de 8/9; se presentó sólo un caso de Apgar 2/5.

En los embarazos logrados en las pacientes con $IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$ se presentaron como complicaciones: embarazo gemelar en 2 pacientes (3.8%), embarazo molar en ninguna paciente, 1 recién nacido con malformaciones (1.92%) la cual fue malformación cardiaca, preeclampsia en 5 pacientes (9.6%) y diabetes gestacional en 2 pacientes (3.8%)

CONCLUSIONES

Los mecanismos por los cuales la obesidad afecta la fertilidad son complejos y aún no son completamente entendidos; un papel importante parece ser jugado por la presencia de una condición de hiperandrogenismo funcional e hiperinsulinemia, lo cual acompaña al estado de resistencia a la insulina.

En las mujeres con SOP, la obesidad abdominal podría ser corresponsable para el desarrollo de hiperandrogenismo y anovulación crónica asociada, a través de mecanismos que, primariamente involucran la sobreestimulación mediada por insulina de la estereidogénesis ovárica y disminuye la concentración sérica de la globulina fijadora de hormonas sexuales. Por esos mecanismos, la obesidad también podría favorecer la resistencia a la ovulación inducida por clomifeno o gonadotropinas.

Más aún, como ya se mencionó, la leptina es implicada en la regulación de la fertilidad y parece ser un factor permisivo para la pubertad.

En el presente estudio se trató de demostrar si la obesidad influye en la tasa de embarazos, resultado del mismo y complicaciones en pacientes estériles.

Para la demostración de lo anterior se tomaron 2 grupos de pacientes que inicialmente acudieron a consulta con el diagnóstico de esterilidad ya sea primaria o secundaria. Como factor esencial para la división de ambos grupos se consideró el IMC, tomando como referencia IMC igual o mayor a 25 para considerar con sobrepeso a la paciente.

Las pacientes en el grupo 2 (IMC > de 25) tenían antecedente de mayor tasa de abortos que las pacientes con IMC < de 25.

Más aún, la tasa de anovulación en pacientes con IMC > de 25 como factor de esterilidad es mayor que en pacientes con IMC < de 25.

En esta revisión las pacientes consideradas con un IMC < de 25 tuvieron una tasa de embarazo de 54.86%, comparadas con las pacientes con sobrepeso y obesidad quienes tuvieron una tasa de embarazo de 48.38%.

Según la evaluación estadística en donde se empleó la prueba de t de Student para 2 grupos independientes, no hubo diferencia en la tasa de embarazos entre las 2 poblaciones estudiadas después del diagnóstico del factor o factores de esterilidad y corrección del o los mismos. ($p > 0.05$)

Es de llamar la atención que en el grupo de $IMC < 25$ que logró embarazo la tasa de abortos fue mayor en comparación con el grupo de $IMC > 25$. En lo que respecta a la ganancia de peso durante el embarazo y peso del recién nacido fueron muy similares en ambos grupos.

Las complicaciones del embarazo como diabetes gestacional en ambos grupos fue muy similar a la reportada en la literatura mundial, así como la incidencia de malformaciones en el recién nacido. Solamente es de notar la incidencia elevada de trastornos hipertensivos asociados al embarazo en las pacientes con sobrepeso.

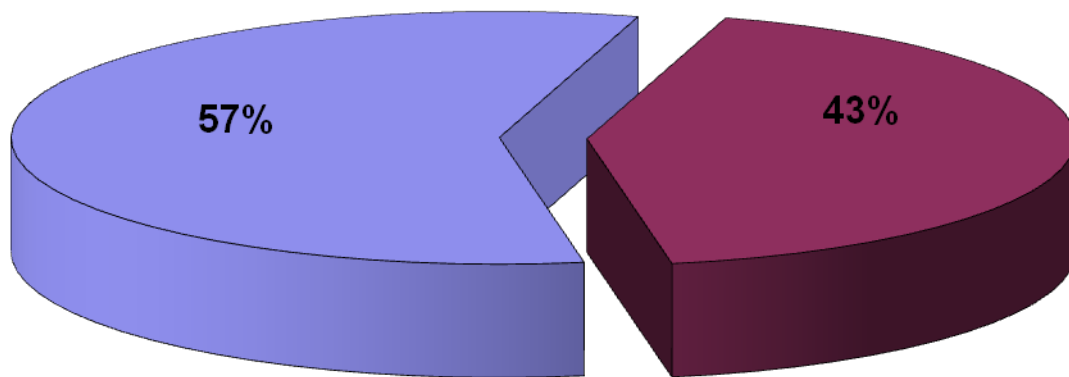
Finalmente recalcar que el presente trabajo demuestra que en las pacientes incluidas en este estudio con sobrepeso u obesidad con diagnóstico de esterilidad, la tasa de embarazos es igual que su contraparte con IMC dentro del parámetro de la normalidad.

El presente trabajo va en contra de lo reportado en la literatura mundial, ya que esta menciona que las mujeres obesas, especialmente aquellas con obesidad en la parte superior del cuerpo muestran trastornos menstruales e infertilidad, ya que están sujetas a la fisiopatología explicada.

Creo que debe haber aún otros mecanismos involucrados no conocidos sobre esta problemática tan compleja, y que puede haber subpoblaciones dentro del grupo de las pacientes obesas que pueden responder a tratamiento de esterilidad aún sin bajar de peso y que puede estar mediada por otros sistemas de regulación y/o complejos hormonales aún por descubrir.

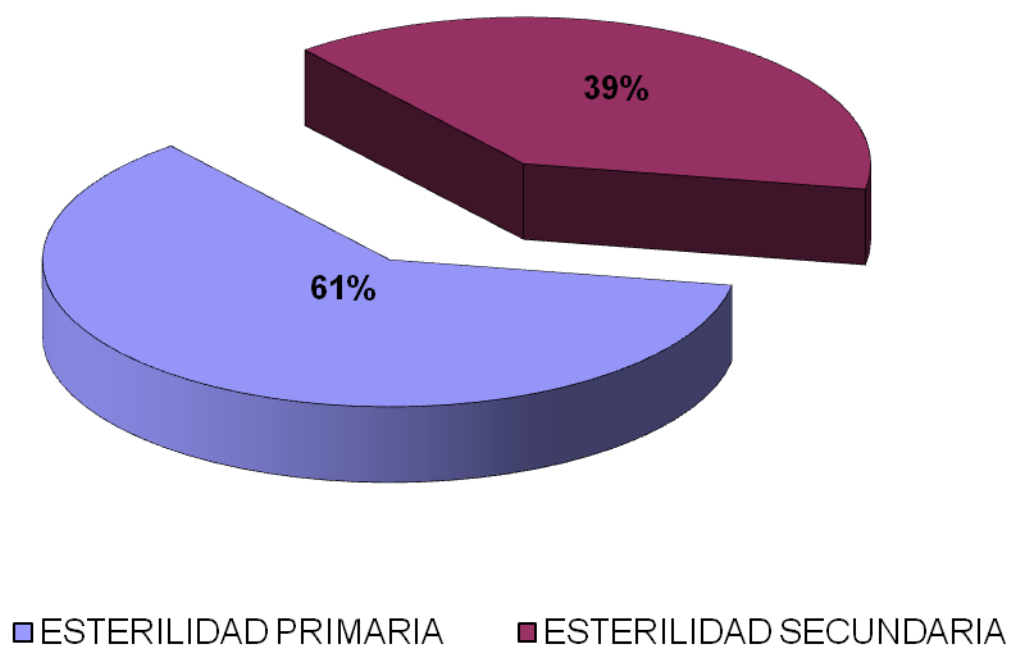
GRÁFICAS

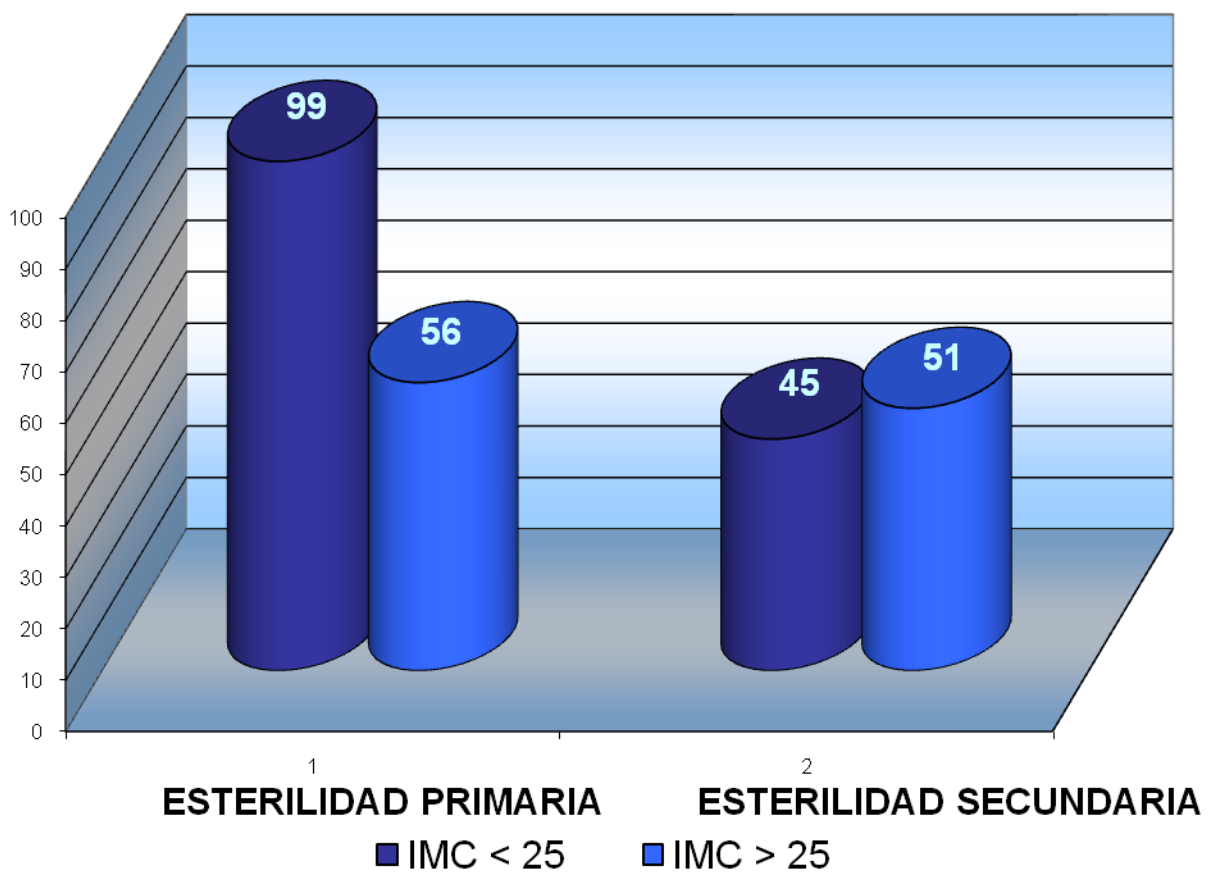
IMC



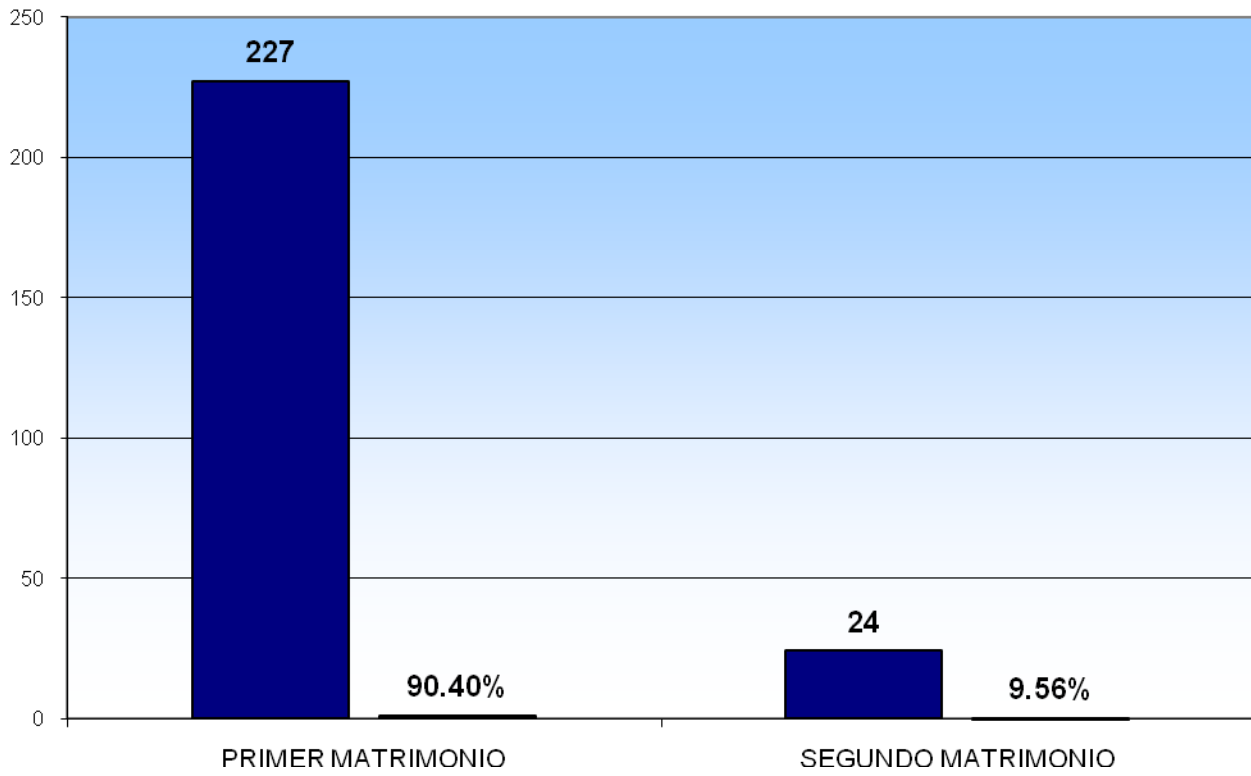
Distribución del IMC en la población estudiada

TOTAL DE PACIENTES CON ESTERILIDAD

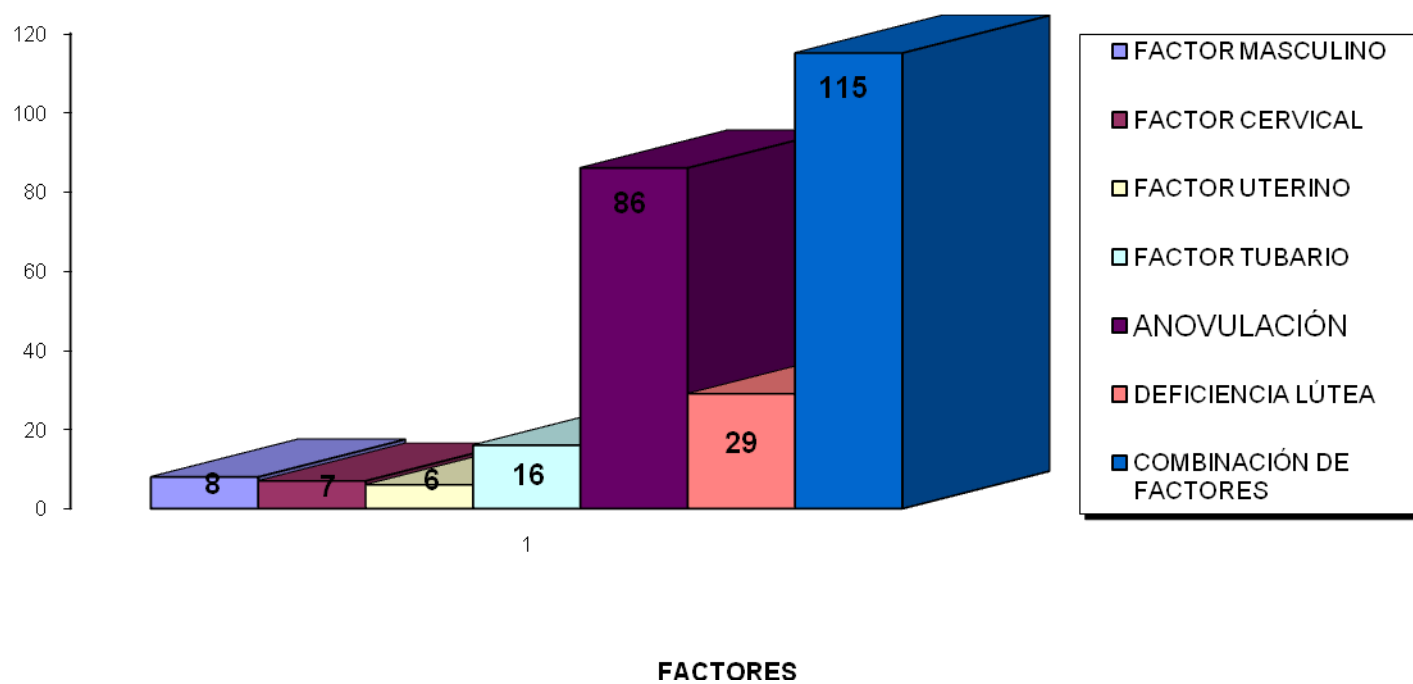


ESTERILIDAD PRIMARIA Y SECUNDARIA DE ACUERDO AL IMC

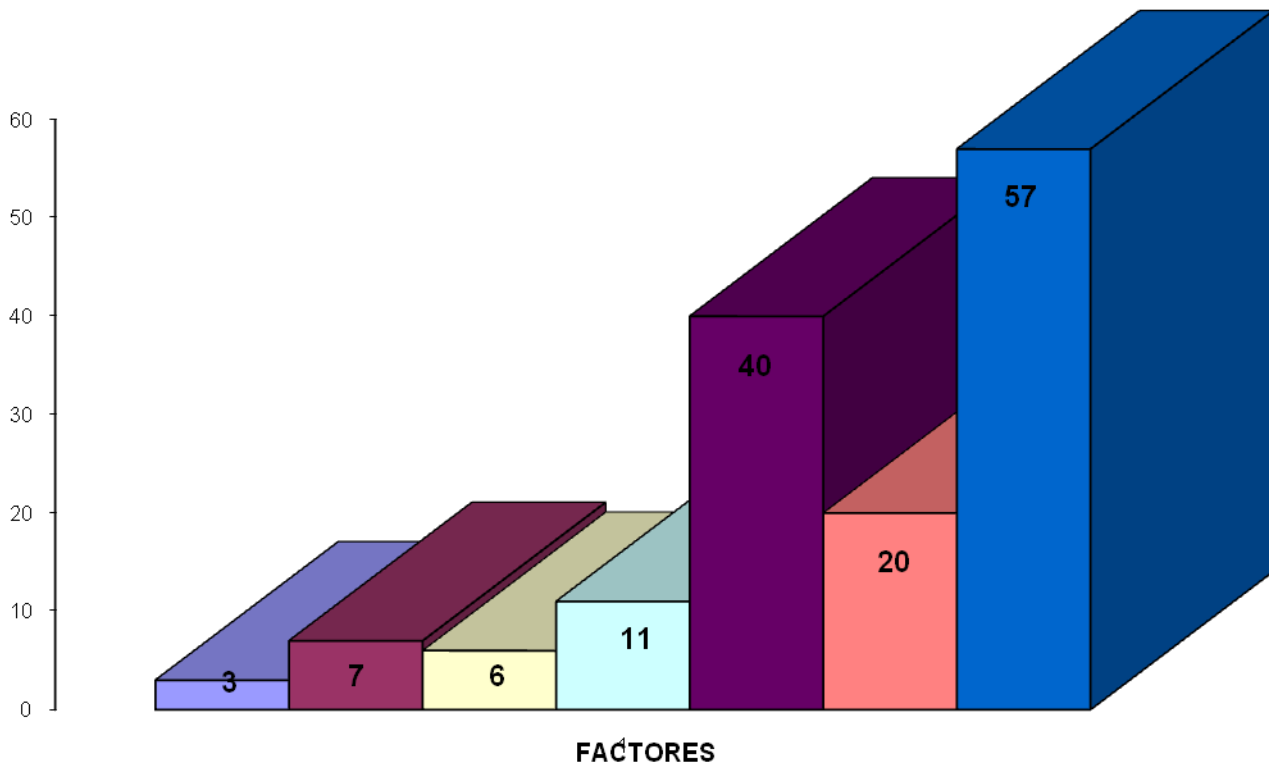
PORCENTAJE DE PACIENTES CON UNO O DOS MATRIMONIOS



FACTORES DE ESTERILIDAD EN LA POBLACION TOTAL ESTUDIADA



FACTORES DE ESTERILIDAD EN LAS PACIENTES CON IMC < 25



■ FACTOR MASCULINO

■ FACTOR TUBARIO

■ COMBINACIÓN DE FACTORES

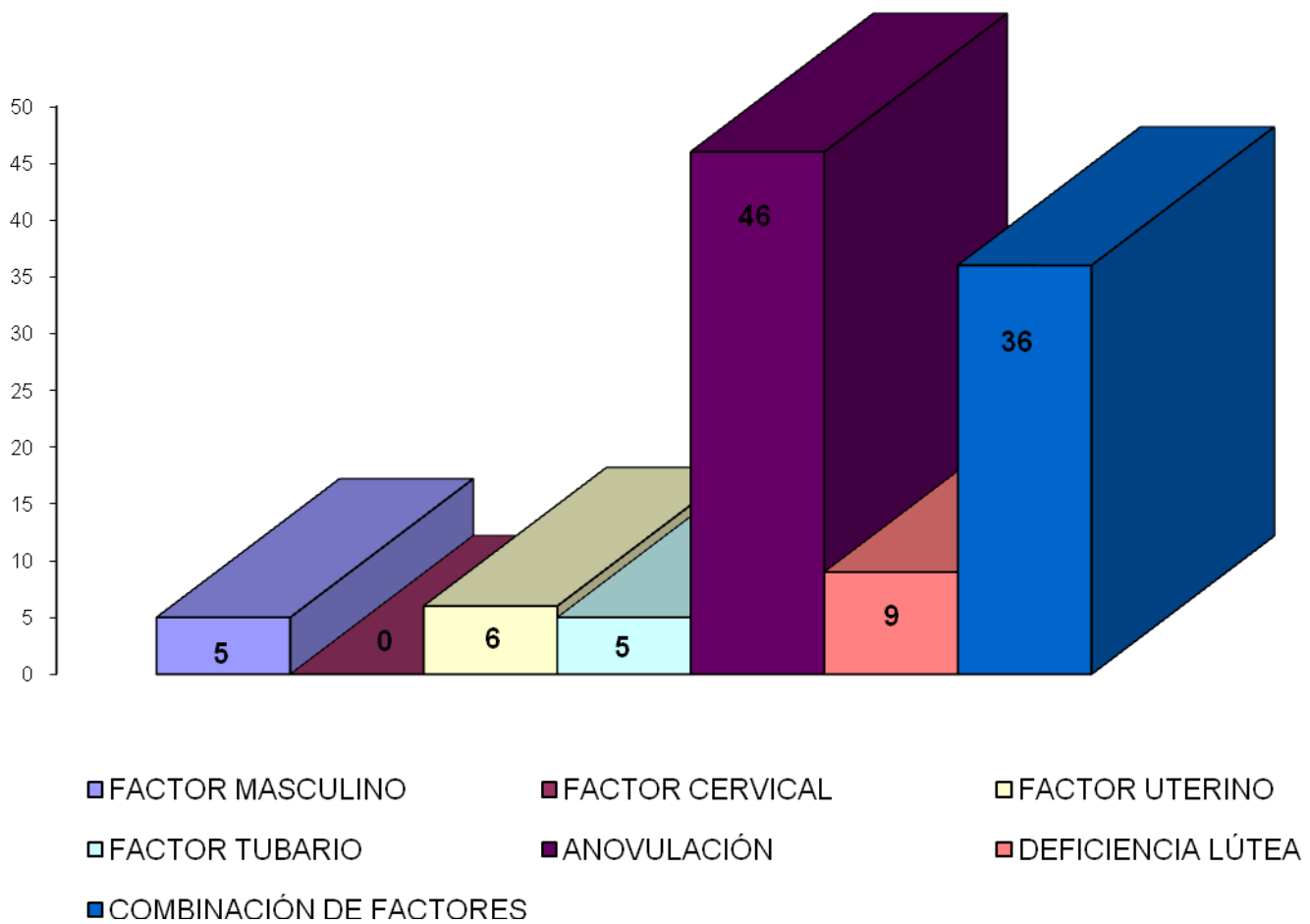
■ FACTOR CERVICAL

■ ANOVULACIÓN

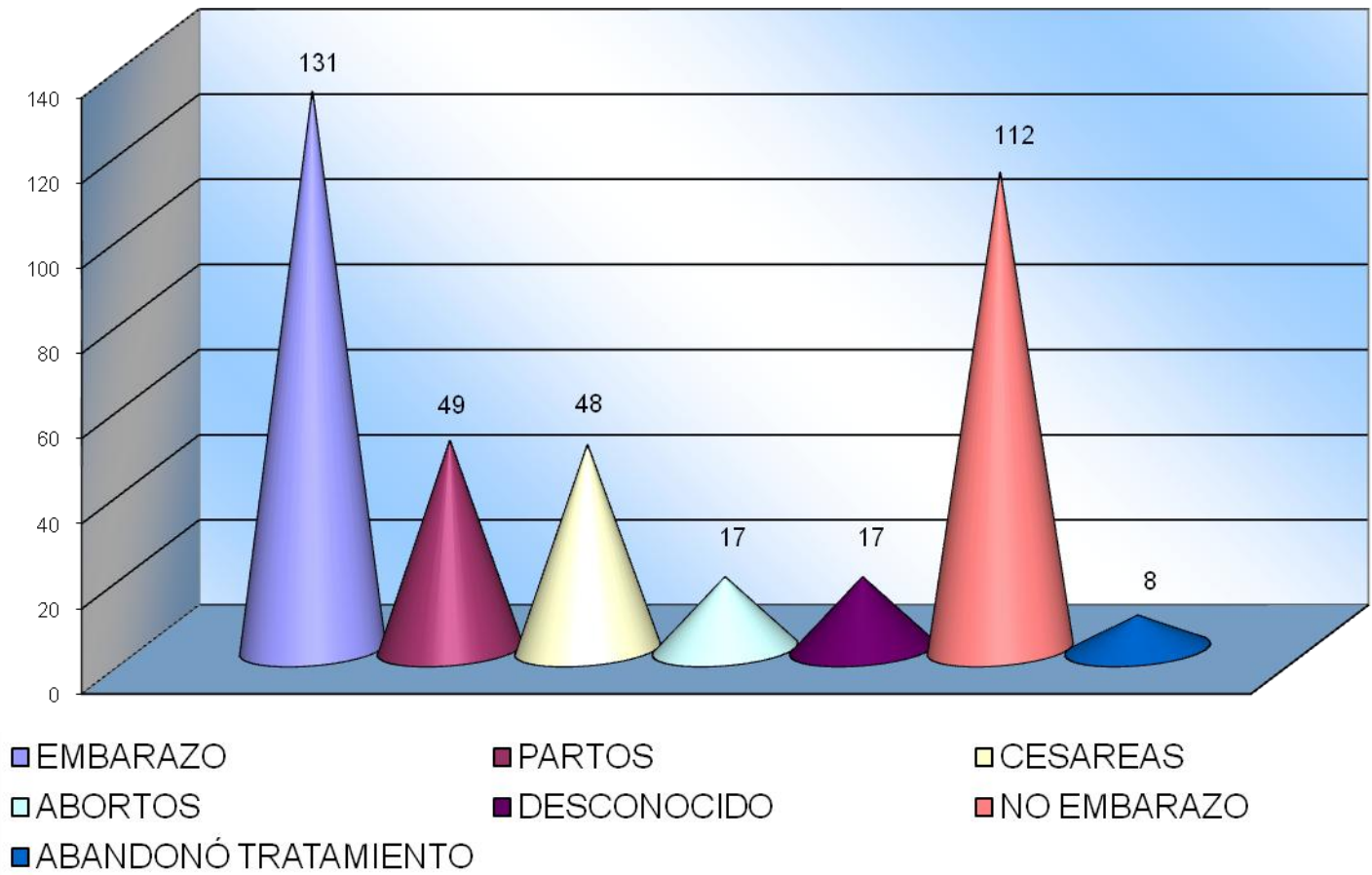
■ FACTOR UTERINO

■ DEFICIENCIA LÚTEA

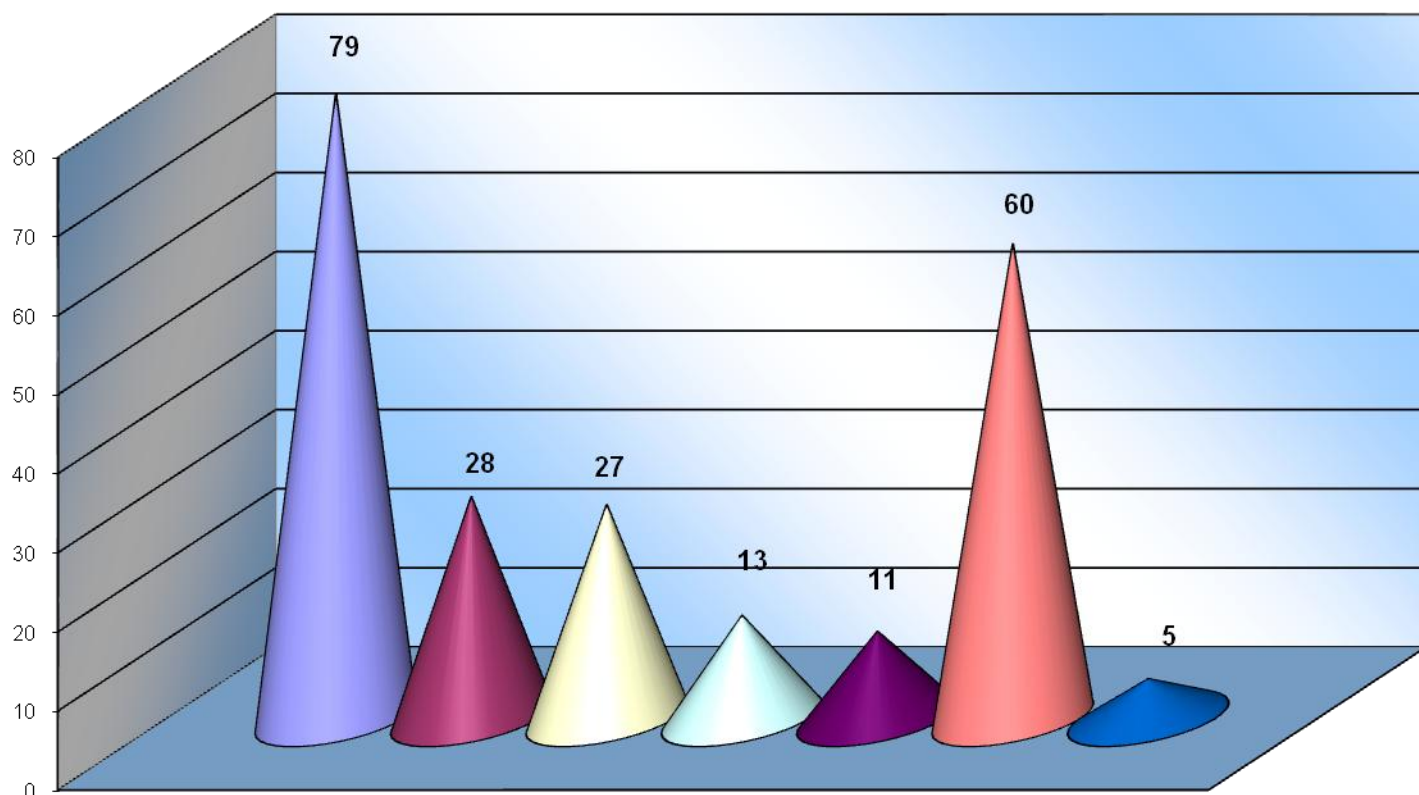
FACTORES DE ESTERILIDAD EN LAS PACIENTES CON IMC >25



RESOLUCIÓN DE EMBARAZOS TOTALES



RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD Y RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO EN PACIENTES CON IMC < 25



■ EMBARAZO

■ PARTOS

□ CESAREAS

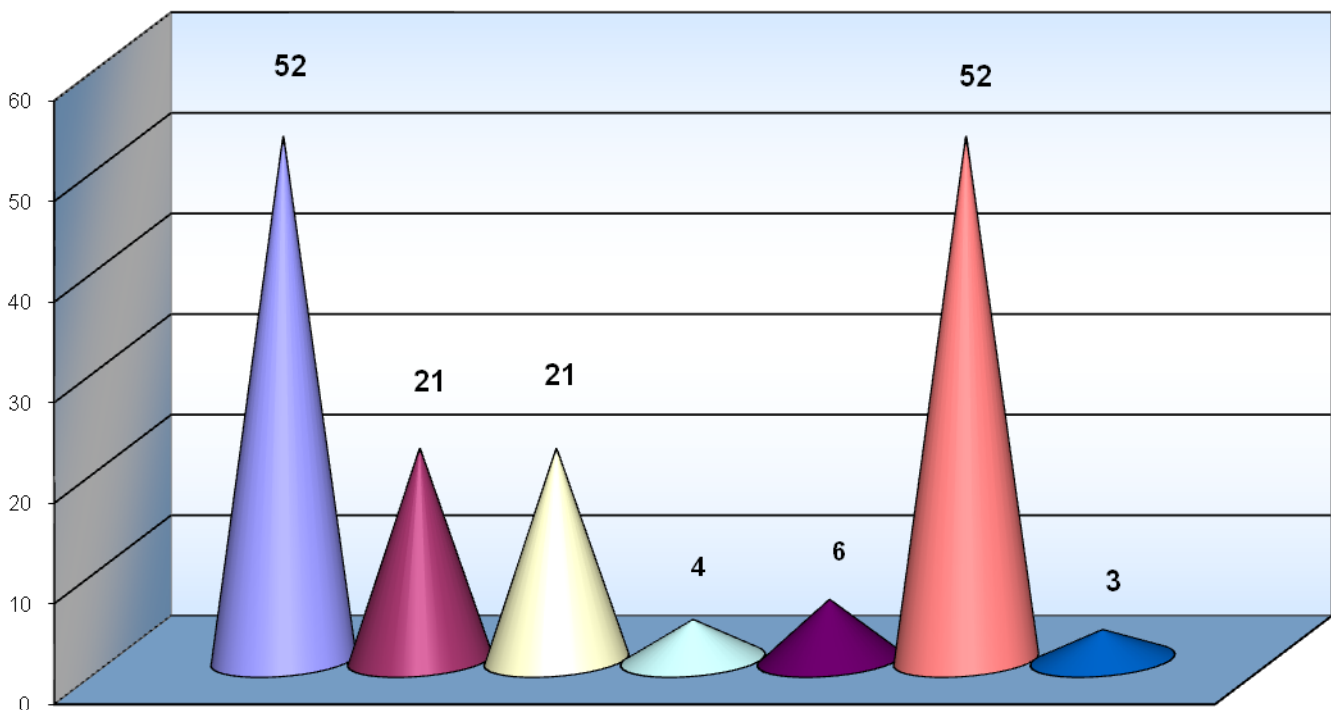
□ ABORTOS

■ DESCONOCIDO

■ NO EMBARAZO

■ ABANDONÓ TRATAMIENTO

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD Y RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO EN PACIENTES CON IMC >25



■ EMBARAZO

■ PARTOS

□ CESAREAS

□ ABORTOS

■ DESCONOCIDO

■ NO EMBARAZO

■ ABANDONÓ TRATAMIENTO

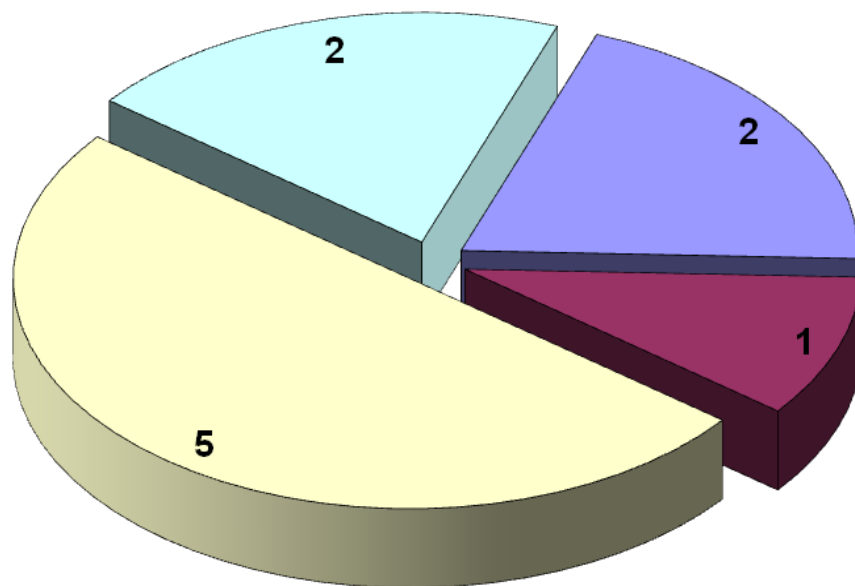
COMPLICACIONES EN PACIENTES CON IMC < 25

■ EMBARAZO GEMELAR

■ MALFORMACIONES

■ PREECLAMPSIA

■ DIABETES GESTACIONAL

COMPLICACIONES EN PACIENTES CON IMC > 25

■ EMBARAZO GEMELAR

■ MALFORMACIONES

■ PREECLAMPSIA

■ DIABETES GESTACIONAL

BIBLIOGRAFÍA

1. Clark et al. Weight loss result in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10(10):2705-2712
2. Clark et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13(6):1502-1505.
3. Tortoriello et al. Dietary induced obesity and hypothalamic infertility in female. *Endocrinology* 2004; 145(3):1288-1297.
4. Green et al. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertil Sterile* 1988; 50 (5): 721-726.
5. Lake, Power, Cole. Women reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Obesity*. 1997; 21(6):432-438.
6. Ramos CA: Antecedentes históricos. *Obesidad, conceptos actuales*. Ed. Página Electrónica, México, 1995: 1-13.
7. Hipócrates: Aforismos, Sec. V.46.
8. Yanovski et al. Obesity. *N Engl J Med*, 2002; 346(8):591-602.
9. World Health Organization: Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. World Health Organization (WHO Technical Report Series, núm.854), Ginebra, 1995.
10. *Obesidad en México*. (Eds: Vargas Ancona, Bastarrachea Sosa R, Laviada Molina H, González Barranco J, Avila Rosas H) Fundación Mexicana para la Salud, A.C. Universidad Autónoma de Yucatán, 1999.
11. Castillo-Salgado C: Análisis de situación de Salud en las Américas, 1999-2000. *Boletín epidemiológico/ OPS* 2000;21:4.

- 12.** National Institutes of Health USA: Clinical guidelines for the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NHI Publication Number 00-4084, Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1998.
- 13.** Chiprut et al. La obesidad en el siglo XXI. Avances de la etiopatogenia y tratamiento. Gac méd méx Vol 137 No. 4, 2001: 323-334
- 14.** Mayo Clinic. The public health problem of increasing prevalence rates of obesity and what should be done about it. Mayo Clinic Proc 2002;77:109-113
- 15.** Reichlin. Female fertility and the body fat connection. N Engl J Med. 2003;348(9):869-870.
- 16.** Mantzoros. Role of leptin in reproduction. Ann NY Acad Sci 2000;900:174-183.
- 17.** Trayhurn P, Beattie JH: Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. Proc Nutr Soc 2001;60:329-39.
- 18.** Bray GA: Physiology and Consequences of Obesity, 2000, <http://endocrine.medscape.com/medscape/endocrinology/ClinicalMgmt/CM.v03/public/index-CM.v03.htmlDiabetes> & Endocrinology Clinical Management- Volume 3,2001.
- 19.** Bray GA: Etiology and Pathogenesis of Obesity, 1999 <http://www.medscape.com/Excerptamed/ClinCornerstne/public/archive/1999/clc0203.02.bray-01.htmlClinical> Cornerstone 1999; 2(3):1-15.
- 20.** Pi-Sunyer FX: Pathogenesis of Obesity. Drug Benefit Trends 2000; 12(supp A):28-33.
- 21.** Flier. What's in a name? Clinical Review. In search of leptin's physiologic role. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1407-1413.
- 22.** Gong et al. Genomic structure and promotor analysis of the human obese gene. JBC on line 1996;271(8):3971- 3974.

23. Zhang et al. Crystal structure of the obese protein leptin – e100. *Nature* 1997;387:206-209.
24. Friedman. Leptin, leptine receptors and the control of body weight. *Nutr Rev* 1998;56:38-46.
25. Bray et al. leptin and leptinomania. *The Lancet* 1996;348:140-141.
26. Caro et al. Decreased cerebrospinal-fluid/ serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resístanse. *The lancet* 1996;348:159-161.
27. Janik et al. Interleukin 1a increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3084-3086
28. Considine et al. Serum immunoreactive – Leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
29. Saad et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:579-584.
30. Chehab et al. Leptin and reproduction, *Nutrition reviews* 2002;60 (2):39-46.
31. Hileman et al. Leptin, nutrition and reproduction: Timing is everything. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:804-807.
32. Hollmann et al. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996;11(6):1884-1891.
33. Baldell et al. The role of leptin on reproduction: experimental and clinical aspects. *Annals of Medicine* 2002; 34(1):5-18
34. Karlsson et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12)4144-4148.
35. Brzechffa et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81 (11) 4166-4169.

- 36.** Babek et al. Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response in hypogonadotropic, oligoamenorrheic, infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;285 (2) 676-682.
- 37.** Diamant, Bergiele. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. *Obesity reviews* 2001;2(4)231-238
- 38.** Yamauchi T et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-946.
- 39.** Schuldiner AR et al. Resistin, obesity and insulin resistance. The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345(18):1345-1346.
- 40.** Crosignani et al. Overweight and obese anovulatory patient with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Human Reproduction* 2003;18(9):1928-1932.
- 41.** Zachow. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor - I on follicle - stimulating hormone - dependent estradiol 17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1997; 138(2): 847 - 850.
- 42.** Poretsky et al. The insulin related ovarian regulatory system in health and disease *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 20(4) 535 - 582
- 43.** Marin et al. Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(7):2566-2568