



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

**Instituto Nacional de Perinatología**

**Isidro Espinosa de los Reyes**

**Subdirección de Medicina Reproductiva**

*Características clínicas y bioquímicas de mujeres con pérdida gestacional recurrente y síndrome de ovarios poliquísticos.*

**Tesis**

**Que para obtener el título de especialista en:**

**Biología de la Reproducción Humana**

**PRESENTA**

**MARÍA DE LOURDES GÓMEZ SOUSA**

**DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA  
REPRODUCCIÓN HUMANA**

**DRA. MA. MAGDALENA ENRIQUEZ PÉREZ**

**DIRECTORA DE TESIS**

**DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ**

**ASESOR METODOLÓGICO**



MÉXICO, D. F. Julio 2012



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).

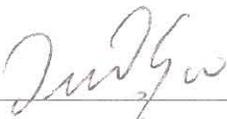
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

## AUTORIZACION DE TESIS

TÍTULO DE TESIS

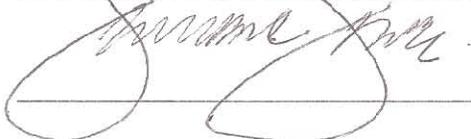
*“Características clínicas y bioquímicas de mujeres con pérdida gestacional recurrente y síndrome de ovarios poliquísticos”*

DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ  
DIRECCION DE ENSEÑANZA



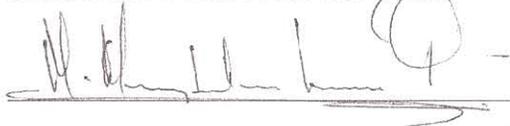
---

DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD  
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA



---

DRA. MA. MAGDALENA ENRIQUEZ PÉREZ  
DIRECTORA DE TESIS Y ASESORA CLÍNICA



---

M. en C. DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ  
ASESOR METODOLÓGICO



---

*A Alejandro porque este es el primero de muchos sueños que realizaremos, le agradezco a Dios el haberte puesto en mi camino. Te amo.*

*A Guadalupe, Lourdes y José Alfonso por haber sido inspiración nuevamente.*

*A Luis, Pepe y José Luis por siempre ser ejemplo.*

*Amelia y Virginia gracias por ser guías otra vez.*

*A Ricardo por su amistad y apoyo en tantas ocasiones.*

*A Magda por su tiempo y a Enrique por su orientación.*

## **CAPÍTULO 1.**

**INTRODUCCIÓN** \_\_\_\_\_ 5

**RESUMEN** \_\_\_\_\_ 6

**ABSTRACT** \_\_\_\_\_ 7

**MARCO TEÓRICO** \_\_\_\_\_ 8

## **CAPÍTULO 2.**

**OBJETIVOS** \_\_\_\_\_ 21

**JUSTIFICACIÓN** \_\_\_\_\_ 21

**MATERIAL Y MÉTODOS** \_\_\_\_\_ 22

## **CAPÍTULO 3**

**RESULTADOS** \_\_\_\_\_ 32

## **CAPÍTULO 4**

**DISCUSIÓN** \_\_\_\_\_ 37

**CONCLUSIONES** \_\_\_\_\_ 40

## **CAPÍTULO 5**

**BIBLIOGRAFÍA** \_\_\_\_\_ 41

## **CAPÍTULO 6**

**CURRICULO VITAL DEL TESISISTA** \_\_\_\_\_ 44

# **CAPÍTULO 1.**

## **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es el trastorno endocrinológico más frecuente en mujeres durante la edad reproductiva con una prevalencia de entre el 6 al 10%, pudiendo llegar hasta el 15% al utilizar los criterios de Rotterdam.<sup>1</sup> Es un síndrome de etiología desconocida, con un impacto en el funcionamiento endocrinológico y con una gran versatilidad en la expresión clínica, que puede determinar el futuro reproductivo de las mujeres.

Por su parte, la pérdida gestacional recurrente (PGR) también tiene impacto importante en la vida reproductiva y se estima que el 2-4% de las parejas en edad reproductiva pueden presentar dicho trastorno.<sup>2</sup> Es un padecimiento múltiple y diverso en cuanto a sus causales y condiciones, si bien, en la mitad de los casos no se identifica el factor causante de las pérdidas, pudiendo representar un verdadero reto diagnóstico y terapéutico para estas mujeres.

Al ser ambos padecimientos tan comunes y determinantes sobre la fertilidad de una pareja, pudieran presentarse asociados.

## RESUMEN

**Objetivos:** Describir las características clínicas y bioquímicas del SOP según los criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES), en mujeres con PGR. Así mismo se determinará la frecuencia de la resistencia a la insulina y se conocerán los resultados reproductivos tales como aborto, embarazo a término u otros en mujeres con SOP y PGR.

**Material y Métodos:** Se incluyeron mujeres que ingresaron a la Clínica de PGR en el Instituto Nacional de Perinatología con dos o más pérdidas consecutivas del primer trimestre de la misma pareja. Se diagnosticó en ellas SOP, por medio del cumplimiento de los dos criterios según la AES. ( Hiperandrogenismo y Disfunción ovulatoria). Se determino en cada una de las mujeres un perfil hormonal completo, un perfil androgénico, un perfil tiroideo y el índice de HOMA. Posterior al protocolo de estudio para PGR, se determino el probable factor causal, las endocrinopatías asociadas y el resultado reproductivo en caso de lograrse nuevo embarazo.

**Resultados:** Ingresaron a la clínica de PGR del Instituto Nacional de Perinatología un total de 498 mujeres del 2008 al 2012. Se seleccionaron 59 mujeres con sospecha de SOP, sin embargo solo 32 mujeres cumplieron con los criterios diagnósticos y de inclusión. Se estima una frecuencia de SOP, en pacientes con PGR del 6.4%. Se describen las características clínicas encontrando obesidad con un IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> en el 50%. En 24 (75%) mujeres se documento la resistencia a la insulina. Posterior al protocolo de estudio de PGR, el factor anatómico es el más frecuente y no se pudo determinar el factor causal en el 44% de la población. La mayoría presenta anovulación crónica con una media de progesterona de 3.3ng/dl y un patrón poliquístico por ultrasonido en el 87.5%.El 46.9% presento hirsutismo y con un hiperandrogenismo bioquímico en el 65.6%. El fenotipo de SOP mas común fue HA+AN+OP en un 75% de las mujeres. Únicamente 8 pacientes realizaron búsqueda de embarazo y solo el 37.5% tuvo un resultado favorable con recién nacido vivo y sano.

**Conclusiones:** El SOP se caracteriza por disfunción ovulatoria, el hiperandrogenismo y la morfología poliquística. La frecuencia de presentación del SOP en mujeres con PGR es similar a la población en general. Pudiera existir una relación directa entre el hiperandrogenismo, la obesidad y la resistencia a la insulina, todas estas asociadas con SOP y que se presentan simultáneamente con PGR. Se necesitan más estudios con resultados concluyentes para lograr un impacto en el futuro reproductivo de mujeres con PGR.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To describe the clinical and biochemical characteristics of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) according to the diagnostic criteria of the Androgen Excess Society (AES) in women with recurrent pregnancy loss. (RPL). To estimate the frequency of the insulin resistance and to determine the reproductive outcomes, such as abortion or pregnancy on term in women with PCOS and RPL.

**Materials and Methods:** Women admitted to the RPL Clinic with two or more consecutively losses of the same couple on the first trimester were included. The diagnostic of PCOS was made on them according to the criteria of the AES. A complete ovarian hormonal, androgens, and thyroid determinations were registered. HOMA also was obtained. Protocol of RPL on each woman was done determining the probable causal factor, associated endocrinopathies and reproductive outcomes in case of a new pregnancy.

**Results:** A total of 498 women were admitted at the RPL Clinic of the Instituto Nacional de Perinatología from 2008 to 2012. Of these, 59 women were suspected to have PCOS resulting only on 32 women according to the diagnostic criteria of the AES. The frequency of PCOS in RPL women is 6.4%. The clinical characteristics are described and we founded obesity on the 50% of the population. In 24 (75%) women, insulin resistance is established. At the end of the protocol of RPL, the anatomical factor was the most common as a probable cause and in 44% of the population the causal factor can't be established. The majority of women present anovulation with a medium of progesterone of 3.3ng/dl and a polycystic morphology on ultrasound on 87.5%. The 46.9% of women presented hirsutism and the 65.6% presented serum elevated androgens. The PCOS phenotype most common was HA+AN+OP in 75% of women. Only 8 patients were pregnant, of these only a 37.5% had a favorable outcome of a newborn.

**Conclusions:** PCOS is characterized of ovulatory dysfunction, elevated androgens and polycystic morphology. The frequency of presentation of PCOS in women with RPL is similar as general population. It can exist a direct relationship between hyperandrogenemia, obesity and insulin resistance all of these associated with PCOS and presenting simultaneously on RPL. Further studies are needed with confluent results for achieving some impact on reproductive future on these women with RPL.

## **MARCO TEÓRICO**

### ***CONSIDERACIONES GENERALES***

#### ***PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE***

El aborto recurrente o pérdida gestacional recurrente (PGR), es la pérdida de tres o más embarazos consecutivos antes de la semana 20 y afecta al 1% de las parejas que tratan de concebir<sup>3</sup> u ocurre alrededor de 1 en 300 parejas.<sup>4</sup> Desde que se estableció el riesgo de pérdida espontánea en cualquier embarazo de entre el 12-15%<sup>3</sup>, la incidencia de PGR es cercana al 0.35%. Aproximadamente la mitad de las pérdidas espontáneas ocurren a edades tempranas antes del próximo periodo menstrual y el resto en su mayoría alrededor del primer trimestre, resultado de aneuploidías o poliploidías.<sup>5</sup>

Se han relacionado múltiples condiciones o patologías ya directamente como causas de PGR, incluyéndose las anormalidades cromosómicas, malformaciones mullerianas, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, la vaginosis bacteriana, la incompetencia cervical, defectos trombofílicos como la deficiencia de Proteína S o C y una gran variedad de factores endocrinos u hormonales.

Dentro de todas las etiologías de PGR, la menos controversial son las anormalidades en el cariotipo de ambos padres ocurriendo en un 3.5 al 5% de las parejas estudiadas.<sup>6</sup> Son el mayor factor de predisposición y causal para aborto si se encuentran en el embrión con una tasa de transmisión especulada del 50%.<sup>7</sup>

Las anormalidades anatómicas del útero se encuentran en aproximadamente el 18% de las parejas que experimentan PGR. Dentro de estas, se pueden corregir

quirúrgicamente el útero septado, los miomas submucosos y los pólipos endometriales con un impacto favorable en el pronóstico.<sup>8</sup>

Entre los factores endócrinos más comunes se incluyen a la diabetes descontrolada, a los defectos de la fase lútea, el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y a la disfunción tiroidea.<sup>9</sup> Esto se debe a que la implantación embrionaria y el reconocimiento endometrial, están rigurosamente controlados por un ambiente hormonal local y sistémico. Las pérdidas relacionadas con trastornos endocrinológicos comúnmente ocurren a edades tempranas de la gestación.

La prevalencia de las causas infecciosas, trombofilias y endocrinológicas se mantiene en controversia, ya que depende de criterios diagnósticos y paradigmas terapéuticos.

Aunque existen avances en el diagnóstico y tratamiento de PGR, una proporción significativa de los casos de PGR alrededor del 50%, la causa se mantiene indeterminada o no es posible establecerla.<sup>10</sup>

### ***SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS***

El Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un desorden endocrino muy común ( Stein y Leventhal, 1935 ), es complejo ya que involucra ciertas interacciones entre el páncreas, el eje hipotálamo-hipófisis, los ovarios, el hígado y el tejido adiposo. Las mujeres con SOP comúnmente presentan irregularidades menstruales, obesidad, evidencia en el laboratorio de andrógenos elevados, niveles elevados de LH, bajas concentraciones de FSH, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

Afortunadamente el espectro de la enfermedad es muy variable y no siempre presentan todas las características previamente mencionadas, resultando en la combinación de etiologías y anormalidades.<sup>11</sup> Por lo tanto, se pueden presentar desde asintomáticas y únicamente con morfología ultrasonográfica característica, hasta con anovulación crónica e hiperandrogenismo.<sup>12</sup>

A pesar de que las manifestaciones clínicas del SOP son heterogéneas, existen características sobresalientes y constantes como anovulación, exceso de andrógenos y resistencia a la insulina.

El SOP es un concepto además de un síndrome, con múltiples y consecutivas definiciones para su diagnóstico. En 1990, la definición de SOP en mujeres por parte los Institutos Nacionales de Salud (NIH) estaba constituida por datos de hiperandrogenismo tanto clínicos (hirsutismo, acné y alopecia) como bioquímicos más anovulación crónica, con la exclusión de etiologías específicas tales como hiperprolactinemia, tumores secretores de andrógenos e hiperplasia suprarrenal congénita no clásica.<sup>13</sup>

Posteriormente en 2004, se establecieron los criterios de Rotterdam (ESHRE/ASRM) que para realizar el diagnóstico se debían de cumplir dos de tres de los siguientes: oligo y/o anovulación, signos tanto clínicos y/o bioquímicos (testosterona libre, DHEAS y testosterona total elevada) de hiperandrogenismo y la existencia de ovarios poliquísticos por ultrasonido (> de 12 folículos que midieran de 2-9mm de diámetro en la periferia del ovario o un incremento en el

volumen ovárico de >10cm<sup>3</sup>) con la misma exclusión de las etiologías específicas ya mencionadas.<sup>14</sup>

Por último en 2009, la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES), describe una nueva definición. Considera al SOP primariamente como un trastorno caracterizado por hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico) y por una disfunción ovárica ( oligo-anovulación crónica y/o ovarios poliquísticos ) con la exclusión de las mismas etiologías específicas.<sup>15</sup>

---

**TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA SOP <sup>16</sup>**

---

<b>CRITERIOS DE NIH*</b>	Hiperandrogenismo/ Hiperandrogenemia Anovulación crónica
<b>CRITERIOS DE ROTTERDAM*</b>	Dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperandrogenismo/ Hiperandrogenemia</li><li>• Anovulación crónica</li><li>• Ovarios poliquísticos</li></ul>
<b>CRITERIOS DE LA AES*</b>	Hiperandrogenismo/ Hiperandrogenemia Oligo-anovulación /ovarios poliquísticos

\*Todos los criterios incluyen la exclusión de otras condiciones médicas como disfunción tiroidea o hipofisaria, tumores secretores de andrógenos, Síndrome de Cushing o hiperplasia suprarrenal congénita.

---

Se estima una prevalencia aproximada del 6% de SOP en la población general alrededor del mundo y mexicana utilizando tanto los criterios de Rotterdam como de la AES, con variación por el grupo étnico.<sup>17</sup> Sin embargo, el SOP frecuentemente esta subdiagnosticado en la practica clínica.

El fenotipo bioquímico del SOP es complejo, consiste básicamente en el incremento de las pulsaciones de GnRH originando un incremento selectivo en la frecuencia de las pulsaciones de LH, mientras se suprime la secreción parcial de FSH.<sup>18</sup> Así mismo, existe aumento en la amplitud de los pulsos de LH secundario al aumento de la sensibilidad hipofisaria a GnRH, pareciendo ser estrógenos dependientes. Todos estos cambios en la secreción de gonadotrofinas, resultan en el arresto del desarrollo folicular y un incremento en la producción de andrógenos dependiente de LH.

Existe aumento de la secreción de andrógenos por las células de la teca y una disminución en la conversión periférica de andrógenos a estrógenos por las células inmaduras de la granulosa. El incremento en la producción de andrógenos por el ovario origina una retroalimentación en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, directamente por la disminución de la sensibilidad de los estrógenos y progesterona para lograr un decremento en la frecuencia de la pulsatilidad de GnRH, produciendo con todo esto un síndrome sostenible.

En circunstancias normales, las células de la teca producen andrógenos bajo el control de LH. Estos andrógenos son aromatizados primordialmente a estradiol, por las células de la granulosa. La FSH estimula el crecimiento de las células de la granulosa y su capacidad de conversión por la enzima aromatasa.

De tal modo que esta disfunción gonadotrópica, caracterizada por un incremento en los niveles de LH con niveles normales de FSH, se presenta en alrededor del

50-60% de los casos<sup>19</sup>. Se caracteriza por una proporción de LH-FSH mayor a 2 cuando lo normal es 1.5/1.<sup>20</sup>

Estos niveles elevados de LH estimulan múltiples enzimas esteroidogénicas en las células de la teca, resultando en la producción de andrógenos. Debido a que los niveles de FSH ya no son cíclicos, existe arresto folicular y la capacidad de aromatasas por las células de la granulosa se reduce y por lo tanto la conversión. El efecto primario que desencadena todas estas características reproductivas se desconoce.<sup>21</sup>

La testosterona además de su origen glandular, se produce in situ por la conversión de precursores como el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) de origen fundamentalmente adrenal y la androstenediona (A4) de origen tanto ovárico como adrenal.

La androsterona es de origen ovárico exclusivo y es el principal andrógeno ovárico considerado como marcador de hiperandrogenismo, que se transforma a testosterona en la periferia. La acción biológica de los andrógenos se debe en parte a la testosterona pero fundamentalmente a la DHT (dehidrotestosterona) convertida por la enzima 5 $\alpha$ -reductasa. La testosterona circulante no unida a la SHBG (Globulina transportadora de hormonas sexuales), difunde a través de la membrana plasmática uniéndose al receptor regulando la transcripción de genes que resulta en la producción proteica.

La expresión clínica del hiperandrogenismo en las mujeres resulta en hirsutismo, alopecia, acné e incluso hasta la virilización. El hirsutismo afecta entre el 5 al 10%

de las mujeres en edad reproductiva y al 70% de las pacientes con SOP. Se define como la presencia de pelo terminal con distribución semejante a la de los varones. Los andrógenos en presencia de un receptor de andrógenos activo transforman el vello a pelo terminal.<sup>22</sup> El grado de hirsutismo se determina por la escala de Ferriman y Gallwey, que evalúa nueve áreas del cuerpo donde pudiera existir el crecimiento de folículos andrógenos dependientes. Se asigna a cada área una escala y con un puntaje mayor de 8 se considera anormal.<sup>23</sup>

A pesar de que las anomalías del ciclo menstrual son frecuentes en los años reproductivos, las mujeres con SOP pueden ovular espontáneamente sin embargo no se sabe que tan frecuentemente ocurra. Se ha reportado hasta en un 32% de los ciclos, pero aquellas con amenorrea y oligomenorrea comúnmente presentan hiperandrogenismo severo con números mayores de folículos antrales.<sup>24</sup>

La resistencia a la insulina es una característica común del síndrome sin embargo, no todas las mujeres la presentan.<sup>25</sup> Tiene mayor prevalencia y severidad en aquellas pacientes con fenotipo clásico de SOP según los criterios de NIH. Los mecanismos tanto moleculares como celulares en el SOP, difieren de aquellos presentes en los estados de obesidad y de diabetes mellitus. La acción de la insulina se encuentra profundamente disminuida en el músculo esquelético, esto es secundario a un defecto post-unión en el receptor mediado por una señal de traducción.<sup>26</sup> Este defecto en la señalización con actividad de tirosina cinasa, se ha determinado que es secundario al incremento de la fosforilación de un receptor tipo serina dando lugar a una selectiva resistencia a las acciones metabólicas de la insulina.<sup>27</sup>

Además de la resistencia a la insulina, se sabe que la disfunción celular por parte de las células beta del páncreas está presente, y es la combinación de estas dos características lo que contribuye al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. De hecho, en un estudio se demostró que el 38.6% de las pacientes con SOP padecían intolerancia a los carbohidratos y diabetes en un 7.5%, según los criterios de la OMS.<sup>28</sup>

### ***EXISTE UNA POSIBLE RELACION ENTRE AMBOS TRASTORNOS?***

Se estima que alrededor del 40% de los embarazos en mujeres con SOP, resultarán en pérdida espontánea.<sup>29</sup> Se reporto un riesgo incrementado de pérdida en pacientes con SOP posterior a embarazo espontáneo o asistido máximo del 30 al 50% y el riesgo es tres veces mayor comparado con mujeres sanas.<sup>30</sup>

Existe evidencia de que el SOP esta asociado con la PGR.<sup>31</sup> Se ha reportado que el SOP pudiera diagnosticarse hasta en un 40-80% de las mujeres con PGR, con variación debido a los métodos diagnósticos de cada centro hospitalario.<sup>32</sup> Las tasas de aborto se han determinado que son unos 30-50% más elevadas en las mujeres con SOP, que en las que no lo padecen.<sup>33</sup>

Diversos mecanismos están potencialmente involucrados con el riesgo de aborto espontáneo en esta población y aparentemente el resultado de una combinación de factores interrelacionados pudiera dar la respuesta. Tales como niveles elevados de LH, obesidad, hiperandrogenismo y resistencia a la insulina.<sup>34</sup>

En edades tempranas del embarazo, el embrión pudiera estar expuesto in útero a cantidades excesivas de andrógenos. Esto pudiera tener efectos a largo plazo, particularmente en la descendencia femenina. El hiperandrogenismo fetal podría alterar la programación epigenética, particularmente a aquellos genes que regulan al metabolismo y a la reproducción. Los datos en relación al riesgo de aborto en mujeres con SOP son diversos, sin embargo se cree que las tasas son similares a la población infértil.<sup>35</sup>

Existen diversas endocrinopatías que son frecuentes en la mujer en edad reproductiva y sabemos que se pueden presentar simultáneamente varias de estas. El poder establecer o encontrar una asociación clara entre el SOP y PGR no es sencillo, debido a que se encuentra oculta por una variedad de trastornos y criterios diagnósticos. A pesar de esto, ciertas características vistas en las pacientes con SOP ya fueron asociadas independientemente con PGR, como la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la hiperandrogenemia y la obesidad.<sup>8</sup>

La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo, son trastornos que están reconocidos ya como características propias del SOP. Causan estimulación ovárica de la secreción de los andrógenos, con la consecuente supresión de la producción de la globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG).<sup>36</sup> Ambos trastornos a su vez, interfieren en la actividad enzimática del citocromo P450c17L tanto en el ovario como en la glándula suprarrenal, resultando en la producción exagerada de andrógenos.<sup>37</sup>

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina pudieran ser factores de riesgo independientes para PGR, pero aun no existen estudios que separen adecuadamente ambos trastornos asociados a pérdidas tempranas del embarazo.<sup>38</sup> Existe una incidencia elevada de resistencia a la insulina en mujeres con PGR comparada con controles ( 27% VS 9.5%; OR:3.55;95% IC 1.47-9.0)<sup>39</sup> Se ha demostrado en series pequeñas de pacientes que el tratamiento con agentes sensibilizadores de insulina ( metformina) para aquellas pacientes con resistencia a la insulina y PGR tanto del primer como del segundo trimestre, disminuye la tasa de pérdida temprana del embarazo.<sup>7,40</sup> Sin embargo, existe una revisión sistemática reciente, donde se evaluó el efecto preconcepcional de la metformina en pacientes con SOP y se observó que su uso no disminuye el riesgo de aborto.<sup>41</sup>

Por otra parte, la presencia del patrón poliquístico encontrado en los ovarios durante la realización del ultrasonido, es una de las anormalidades más frecuentes encontradas en mujeres con PGR.<sup>42</sup> Se sabe que niveles elevados de andrógenos en el microambiente folicular alteran el desarrollo y la calidad de los folículos causando anovulación en el SOP, reflejándose en dicha morfología. Se reporta una prevalencia de este patrón en mujeres con aborto recurrente en un 40.7% y que esta morfología no predice un riesgo incrementado para una nueva pérdida. Rai et al condujo una cohorte de 2199 mujeres con PGR indicándose la presencia de ovario poliquístico en ultrasonido del 40.7%, sin embargo la tasa de recién nacidos vivos fue similar en las mujeres con SOP (60.9%; 142/233) y aquellas con morfología de ovario normal (58.5% 142/233).<sup>43</sup>

Se ha reportado que mujeres con cifras elevadas de LH o con hiperandrogenemia, dos características bioquímicas asociadas a SOP, se encuentran con riesgo incrementado para pérdida gestacional ya sea en embarazo espontáneo o logrado con reproducción asistida.<sup>12</sup> Regan et al. investigó la relación entre los niveles en fase folicular previos al embarazo de LH y resultados perinatales, encontrando que valores de 10 IU/L o superiores podrían ser predictivos para infertilidad y pérdida espontánea. Sin embargo, ya se indicó que las concentraciones elevadas de LH (>10 IU/L) o la concentración elevada de testosterona (>3nmol/L) no están asociadas a un aumento en la tasa de aborto.<sup>21</sup> Por otro lado, la supresión hipofisaria para evitar cifras elevadas de LH, no mejora las tasas de recién nacidos vivos en mujeres con PGR y SOP.<sup>44</sup>

Concentraciones aumentadas de andrógenos en mujeres con PGR pudieran estar asociadas con un retraso en el desarrollo endometrial durante la fase lútea y riesgo para una futura pérdida.<sup>45</sup> Los niveles séricos elevados tanto de insulina como de andrógenos, se sabe que tienen un defecto deletéreo sobre el desarrollo endometrial. Los andrógenos elevados disminuyen directamente la calidad del ovocito y la viabilidad del embrión. En un estudio de pacientes con SOP se demostró que ni los niveles elevados de LH o de testosterona libre, se asocian a un incremento en la tasa de aborto o pérdida.<sup>11,46</sup>

La obesidad tiene efectos adversos sobre el mantenimiento del embarazo que son independientes a los asociados con SOP.<sup>47</sup> Las mujeres con un IMC >30kg/m<sup>2</sup> incrementan sus probabilidades de pérdida durante el primer trimestre a 1.2 y de PGR a 3.5 veces más.<sup>48</sup> Diversos estudios han demostrado que en mujeres con

SOP, el IMC elevado y la incidencia de PGR están directamente relacionados<sup>49</sup>, probablemente secundario a las alteraciones metabólicas asociadas con la obesidad que incluyen hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e hiperandrogenemia. La pérdida de peso en mujeres con IMC elevado se asocia a la disminución en las tasas de aborto.<sup>50</sup>

### **ENDOCRINOPATIAS ASOCIADAS**

Las mujeres con SOP se encuentran en riesgo elevado para desarrollar padecimientos crónicos, como la intolerancia a los carbohidratos y la diabetes mellitus tipo 2, además de presentar un síndrome metabólico característico.<sup>51</sup> Se reporta en un estudio en población mexicana de pacientes con SOP la prevalencia de trastornos endocrinos relacionados: intolerancia a los carbohidratos en el 13%, hipotiroidismo en el 6%, hiperprolactinemia en el 4.6% y diabetes mellitus en el 2%.<sup>52</sup>

En todos los criterios donde se define el diagnóstico de SOP, se especifica descartar ciertos padecimientos como disfunción hipofisaria y tiroidea. Sin embargo, no por esto se excluye ya que ambas endocrinopatías se relacionan mas frecuentemente con SOP y su presentación es independiente.

Se sabe que el hipotiroidismo esta directamente relacionado con PGR siendo un factor de riesgo estimándose una prevalencia del 4.12%<sup>53</sup>, y que su control endocrinológico es determinante para la existencia de una nueva pérdida.

La hiperprolactinemia se reporta que afecta al 15% de las mujeres con amenorrea u oligomenorrea y al 33% de las pacientes con infertilidad. Sin embargo, hasta un 25 % de mujeres con SOP presentan hiperprolactinemia. En estas mujeres parece ser consecuencia del incremento de la secreción de estrógenos. Se sabe que niveles elevados de prolactina inhiben la actividad de la GnRH por interacción con el sistema dopaminérgico e hipotalámico, resultando en un cuadro clínico caracterizado por irregularidades menstruales o infertilidad debido a anovulación crónica.

Se encuentra ampliamente aceptado que el SOP es un desorden tanto reproductivo como metabólico, los efectos a largo plazo todavía no se establecen, sin embargo esta claro que es uno de los mayores contribuyentes para la prediabetes, diabetes y síndrome metabólico en la mujer durante la edad reproductiva.

La obesidad se encuentra en el 30-70% de las pacientes con SOP y se sabe que su presencia modifica de manera significativa tanto la expresión clínica como de laboratorios en el síndrome. Así mismo, incrementa el riesgo de comorbilidades asociadas al SOP, como la intolerancia a los carbohidratos, la diabetes mellitus, dislipidemias e hipertensión arterial sistémica. La pérdida de peso es la primera recomendación terapéutica para las manifestaciones clínicas del SOP.<sup>54</sup> Estudios epidemiológicos indican OR de 2.0 para el desarrollo de diabetes en mujeres con SOP y de entre 2.8-3.8 cuando se incluye el IMC.<sup>55</sup> Dado la frecuente ocurrencia de la resistencia a la insulina, no es de sorprenderse que el SOP este asociado con prediabetes y diabetes.

## **CAPÍTULO 2.**

### **OBJETIVOS**

#### *OBJETIVO GENERAL*

Describir las características clínicas y bioquímicas del SOP según los criterios de la Androgen Excess Society (AES), en mujeres con PGR.

#### *OBJETIVOS ESPECIFICOS DEL ESTUDIO*

- Describir la frecuencia de resistencia a la insulina en mujeres con SOP y PGR.
- Conocer los resultados reproductivos tales como aborto, embarazo a término u otros en aquellas pacientes con PGR y SOP.

### **JUSTIFICACIÓN**

La evaluación de ciertos grupos en los cuales se encuentre una elevada incidencia de PGR, pudiera ayudar a identificar ciertas causas corregibles de este padecimiento tan heterogéneo. El SOP al ser uno de los trastornos endocrinológicos mas frecuentes en mujeres de edad reproductiva, estaría justificado pensar que también se presenta conjuntamente en mujeres con PGR. A pesar de esto, aun no es posible determinar la extensión en la que el SOP se relacione con las perdidas. En el presente estudio se trata de describir las características clínicas y bioquímicas del SOP en mujeres con PGR. Así mismo se determinará la frecuencia de la resistencia a la insulina en dichas mujeres.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron mujeres que ingresaron a la Clínica de PGR en el Instituto Nacional de Perinatología para su estudio. Se verifico que tuvieran dos o más pérdidas consecutivas del primer trimestre de la misma pareja. Así mismo se constato que cumplieran los dos criterios de la AES para SOP:

- 1) Hiperandrogenismo ( bioquímico o clínico )
- 2) Disfunción ovulatoria ( patrón ultrasonográfico u oligo-anovulación )

Se revisaron los expedientes clínicos obteniéndose datos generales y de somatometría determinándose su edad y su índice de masa corporal (IMC) con la siguiente fórmula: ( peso / talla<sup>2</sup> ). Fueron separadas en la siguiente escala internacional: un IMC normal de 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>, Sobrepeso de 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>.

Se obtuvieron datos clínicos y datos tanto de laboratorio como de gabinete, para poder establecer el diagnóstico de SOP según los criterios de la AES.

En todas las mujeres se identifico y documento la existencia del patrón poliquístico en el ultrasonido pélvico de primera vez. Así mismo, se registro de la historia clínica la existencia de acantosis, hirsutismo, acné. Se interrogó de manera intencionada la existencia de alteraciones o irregularidades en el patrón del ciclo menstrual para determinar la disfunción ovulatoria.

En cada una de las mujeres se determino el perfil hormonal completo por técnicas específicas de radioinmuno análisis compuesto por lo siguiente: FSH, LH,

Estradiol (del día 3 al 5 del ciclo menstrual) Progesterona y Prolactina ( del día 21 al 23 del ciclo menstrual ). Se registró la existencia de ciclos anovulatorios o anovulación crónica, en las que presentaran una progesterona inferior a 4 ng/dl.

Se obtuvo perfil androgénico tomado en fase folicular, que incluye las siguientes determinaciones: Testosterona total, Índice de Andrógenos libres, Globulina fijadora de Hormonas Sexuales (SHBG) y Androstenediona.

Otros parámetros incluidos fueron: Tirotropina, Triyodotironina total, Tiroxina libre, Glucosa sérica en ayuno e Insulina sérica. Se calculo el índice HOMA (Homeostasis model assessment) para determinación del índice de resistencia a la insulina con la siguiente fórmula:  $\text{glucosa} \times \text{insulina} / 405$ , usando el punto de corte de 2.5<sup>56</sup>

En aquellas mujeres en las cuales posterior a la realización del protocolo de estudio se determino una causa de PGR, esta fue registrada por medio de factores causales. Se incluyen los siguientes factores: genético, inmunológico, anatómico, endocrinológico y no identificado.

Se busco intencionadamente la existencia de otras endocrinopatías asociadas a PGR para poder establecer su frecuencia tales como: Diabetes Mellitus o Intolerancia a los Carbohidratos, Hipotiroidismo, Hiperprolactinemia y Resistencia a la insulina.

Por último, se registraron los resultados reproductivos en caso de lograrse nuevo embarazo posterior a completar el protocolo de estudio de PGR dividiéndose en tres tipos: aborto o nueva pérdida, embarazo a término u otros.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Tipo de investigación: Observacional

Tipo de diseño: Estudio transversal

Características del estudio: Descriptivo

LUGAR Y DURACION: Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo comprendido desde enero del 2008 hasta mayo del 2012.

## **UNIVERSO DEL ESTUDIO**

Mujeres que acuden a la Clínica de Perdida Gestacional Recurrente del Instituto Nacional de Perinatología.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- Criterios de inclusión:
  - Mujeres con dos o más pérdidas espontáneas consecutivas del primer trimestre.
  - Mujeres con diagnóstico de SOP de acuerdo a los criterios de la AES.
    - 1) Hiperandrogenismo (clínico o bioquímico)
    - 2) Disfunción ovulatoria ( patrón ultrasonográfico u oligo-anovulación )
  - Mujeres que completaron el protocolo de estudio para PGR.

- Criterios de exclusión:
  - Mujeres con otras causas de hiperandrogenemia como Síndrome de Cushing, Hiperplasia Adrenal Congénita y neoplasias secretoras de andrógenos.
  - Mujeres que no completaron el protocolo de estudio para PGR.
  - Mujeres con dos o más pérdidas del segundo trimestre.

## **VARIABLES EN ESTUDIO**

Se incluyeron las siguientes variables utilizando las definiciones operacionales que a continuación se describen.

**Edad.** Tiempo desde el nacimiento hasta el ingreso a la clínica de PGR, expresada en años.

**Peso.** Medición de la masa de una persona expresada en kilogramos.

**Talla.** Estatura de una persona expresada en centímetros.

**Índice de masa corporal.** Índice que se obtiene dividiendo el peso de una persona entre la estatura en metros al cuadrado. Las unidades de medida son  $\text{Kg/m}^2$ .

**Número de pérdidas del primer trimestre.** Número total de abortos de productos de la concepción menores a la semana 12 de gestación.

## Factores identificados de PGR

**Factor anatómico.** Presencia del factor determinado por el protocolo de estudio, debido a la realización de ultrasonido pélvico, histerosalpingografía y sonohisterografía, como el causante de las pérdidas en las pacientes con PGR que engloba a las alteraciones anatómicas del útero.

**Factor genético.** Presencia del factor determinado por el protocolo de estudio, debido a la realización de historia clínica y cariotipo, como el causante de las pérdidas de las pacientes con PGR que abarca la presencia de ciertas alteraciones genéticas.

**Factor inmunológico.** Presencia del factor determinado por el protocolo de estudio, debido a la realización de estudios como anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM, Beta glicoproteína y anticoagulante lúpico, como el causante las pérdidas de las pacientes con PGR que abarca la presencia de ciertos defectos trombofílicos o autoinmunes.

**Factor endocrinológico.** Presencia del factor determinado por el protocolo de estudio, debido a la realización de estudios hormonales y séricos específicos, como el causante las pérdidas de las pacientes con PGR que abarca diversas endocrinopatías.

**Factor no identificado.** Posterior a la realización del protocolo de estudio, no se encontró alguna patología o característica que justifique las pérdidas.

## Criterios diagnósticos para SOP

### **a) Hiperandrogenismo clínico/ bioquímico**

**Hiperandrogenismo clínico.** Presencia de al menos una de las siguientes variables descritas en la historia clínica inicial: hirsutismo (Ferriman y Gallwey > 8), acné, alopecia.

**Hiperandrogenismo bioquímico.** Presencia de al menos uno de los siguientes andrógenos elevados: testosterona total mayor a 4.12 nmol/L, androstenediona mayor a 3.6ng/ml, índice de andrógenos libre mayor a 8.5% y SHBG menor a 40 nmol/L.

### **b) Disfunción ovulatoria**

**Oligo-anovulación clínica.** Patrón menstrual con presencia de amenorrea u opsomenorrea.

**Oligo-anovulación bioquímica.** Determinación de progesterona sérica menor a 4 ng/dL en los días 21 al 23 del ciclo menstrual.

**Ovario poliquístico por ultrasonido.** Presencia de 12 folículos que midan de 2-9mm de diámetro en la periferia del ovario o un volumen ovárico mayor a 10cm<sup>3</sup>, en el ultrasonido pélvico de primera vez.

## Resultados de laboratorio

**Hormona Folículo Estimulante (FSH).** Niveles hormonales del día 3 al 5 del ciclo menstrual considerados normales en el rango de 2.5-10.2mUI/ml.

**Hormona Luteinizante (LH).** Niveles hormonales del día 3 al 5 del ciclo menstrual considerados normales en el rango de 1.9-12.5mUI/ml.

**Estradiol.** Niveles hormonales del día 3 al 5 del ciclo menstrual considerados normales en el rango de 21-251 pg/ml.

**Progesterona.** Niveles hormonales del día 21 al 23 del ciclo menstrual considerados normales en el rango de 4.44-28ng/ml.<sup>57</sup>

**Prolactina.** Niveles hormonales en mujeres no embarazadas considerados normales con un rango de 2-25 ng/mL.

**Tirotropina (TSH).** Niveles hormonales en mujeres considerados normales con un rango de 0.4-2.5 uIU/ml.

**Triyodotironina total (T3T).** Niveles hormonales en mujeres considerados normales con un rango de 70-170 ng/dl.

**Tiroxina libre (T4L).** Niveles hormonales en mujeres considerados normales con un rango de 0.8-1.9 ng/dl.

**Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS).** Niveles hormonales en mujeres pre menopáusicas considerados normales con un rango de 35-430 ug/dl.

**Índice de Andrógenos Libres (IAL).** Índice calculado con la siguiente fórmula:  
 $TT \text{ (nmol/L)} \times 100 / SHBG \text{ (nmol/L)}$  y el porcentaje normal en mujeres pre menopáusicas se considera en el rango de 0-8.5%.

**Globulina fijadora de Hormonas Sexuales (SHBG)** Niveles hormonales considerados normales en mujeres pre menopáusicas con rango de 40-120 nmol/L.

**Testosterona Total (TT).** Niveles hormonales considerados normales en mujeres pre menopáusicas con rango de 2.25-4.12 nmol/L.

**Androstenediona.** Niveles hormonales considerados normales en mujeres pre menopáusicas con rango de 0.3-3.5 ng/ml.

#### **Homeostasis model assessment ( HOMA )**

Definición conceptual: Es un método utilizado para cuantificar la determinación de resistencia a la insulina. Se obtiene a partir de la fórmula insulina multiplicada por glucosa sérica en ayuno dividido entre la constante 405. El punto de corte es de 2.5 para considerar resistencia a la insulina.

## Resultados reproductivos

**Aborto.** Embarazo logrado posterior al protocolo de estudio de PGR con un desenlace perinatal adverso y retención de restos, previo a la semana 20 de gestación.

**Embarazo a término.** Embarazo a término logrado posterior al protocolo de estudio de PGR obteniéndose producto vivo y sano como desenlace.

**Otros tipos de pérdida.** El concepto abarca otro tipo de desenlaces como el embarazo ectópico y el parto inmaduro o prematuro, del embarazo logrado posterior al protocolo de estudio de PGR:

## Endocrinopatías asociadas

**Diabetes Mellitus.** Trastorno considerado según los siguientes criterios diagnósticos (OMS):

- Hemoglobina glicosilada mayor a 6.5%
- Determinación de glucosa en ayunas mayor a 126mg/dl.
- Glicemia 2 horas después de prueba de tolerancia a glucosa oral mayor de 200mg/dl.
- Glicemia tomada aleatoriamente mayor de 200mg/dl.

**Intolerancia a los carbohidratos.** Cifras de glucosa en el plasma en ayuno en un rango mayor a 100 hasta 125mg/dl.

**Resistencia a la insulina.** Homeostasis model assessment (HOMA) mayor de 2.5

**Hipotiroidismo.** Niveles hormonales de TSH mayor a 2.5 mUI/L con el resto de hormonas tiroideas disminuidas.

**Hiperprolactinemia.** Niveles hormonales en mujeres no embarazadas superiores a 25 ng/mL.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizo un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y frecuencias con porcentajes para variables cualitativas.

## CAPITULO 3.

### RESULTADOS

En el periodo comprendido del 2008 al 2012, ingresaron a la clínica de PGR del Instituto Nacional de Perinatología un total de 498 mujeres. De ellas se seleccionaron 59 mujeres con sospecha de SOP. Se revisaron los expedientes clínicos y se incluyeron a 32 mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión. El resto se descarto al no cumplir los criterios diagnósticos de SOP.

En la Tabla 2. se muestran las características clínicas de las mujeres incluidas, resaltando el IMC promedio de  $29.4 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$ .

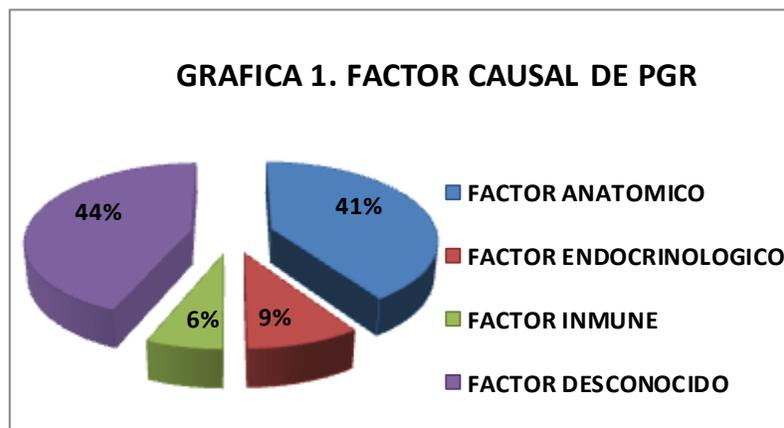
**TABLA 2. CARACTERISTICAS CLINICAS DE  
PACIENTES CON SOP Y PGR**

<b>EDAD</b>	29.6 ± 4.7
<b>PESO</b>	74.2 ± 12.1
<b>TALLA</b>	1.5 ± 0.6
<b>IMC</b>	29.4 ± 4.8
<b>NUM. DE PERDIDAS</b>	2.8 ± 0.9
<b>PESO NORMAL (IMC 18.5-24.99)</b>	21.9%
<b>SOBREPESO (IMC 25-29.9)</b>	28.1%
<b>OBESIDAD (IMC &gt;=30)</b>	50%

La frecuencia del número de pérdidas gestacionales al momento del ingreso a la clínica de PGR se muestran en la Tabla 3.

<b>NUMERO DE PÉRDIDAS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>2</b>	<b>37.5%</b>
<b>3</b>	<b>46.8%</b>
<b>4</b>	<b>9.4%</b>
<b>Mas de 4</b>	<b>6.2%</b>

El factor causal de PGR posterior al protocolo de estudio se muestra en la Tabla 4. Se especifica que en la población estudiada, no se encontraron casos que correspondan al factor genético.



Las características bioquímicas de la población de estudio se muestran en la Tabla 4, destaca el promedio de progesterona de  $3.3 \pm 4.0$  y el HOMA de  $4.4 \pm 3.4$ . En 24 (75%) mujeres se documentó la resistencia a la insulina y en la Tabla 5. se muestra la relación de esta con el peso.

**TABLA 4. CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS DE PACIENTES CON SOP Y PGR**

LH	$6.6 \pm 4.2$
FSH	$5.6 \pm 2.6$
ESTRADIOL	$42.5 \pm 14.5$
PROGESTERONA	$3.3 \pm 4.0$
PROLACTINA	$13.1 \pm 6.0$
SHBG	$40.5 \pm 23.4$
TT	$2.0 \pm 1.1$
DHEAS	$135.1 \pm 75.3$
IAL	$7.1 \pm 6.1$
ANDROSTENEDIONA	$3.5 \pm 0.82$
T3T	$136.2 \pm 25.9$
T4L	$8.9 \pm 31.1$
TSH	$2.7 \pm 1.3$
GSA	$92.8 \pm 8.5$
INSULINA	$19.0 \pm 13.6$
HOMA	$4.4 \pm 3.4$

**TABLA 5. RELACIÓN ENTRE EL PESO Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES CON SOP Y PGR**

IMC	HOMA $\geq 2.5$	PORCENTAJE
PESO NORMAL (n=7)	3	42.8
SOBREPESO (n=9)	6	66.7
OBESIDAD (n=16)	15	93.7

En el Tabla 6. se muestran los diversos criterios diagnósticos utilizados para definir el SOP y su frecuencia en las pacientes con PGR. Posteriormente se dividen en los diversos fenotipos que presentaron.

<b>TABLA 6. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA SOP EN MUJERES CON PGR</b>		
<b>HA CLÍNICO</b>	29/32	90.6%
<b>HA BIOQUÍMICO</b>	21/32	65.6%
<b>HA CLÍNICO+BIOQUÍMICO</b>	32/32	100%
<b>OVARIOS POLIQUÍSTICOS</b>	28/32	87.5%
<b>ANOVULACIÓN</b>	28/32	87.5%
<b>FENOTIPOS</b>		
<b>HA+AN+OP</b>	24/32	75%
<b>HA+AN</b>	4/32	12.5%
<b>HA+OP</b>	4/32	12.5%
<b>OP+AN</b>	0/32	0%

(HA) Hiperandrogenismo bioquímico y clínico (AN) Anovulación (OP) Ovario poliquístico

Por último se describe el resultado reproductivo en un total de 8 mujeres que lograron embarazo al terminar el protocolo de estudio de PGR.

**TABLA 7. RESULTADOS REPRODUCTIVOS**

<b>EMBARAZO A TÉRMINO</b>	<b>3/8</b>
<b>PARTO INMADURO</b>	<b>1/8</b>
<b>ABORTO DIFERIDO</b>	<b>3/8</b>
<b>EMBARAZO ECTÓPICO</b>	<b>1/8</b>

## CAPÍTULO 4.

### DISCUSIÓN

El SOP es la endocrinopatía mas común en mujeres en edad reproductiva, también se presenta en la misma proporción en las pacientes con PGR. La prevalencia de SOP en la población mexicana es del 6% <sup>52</sup>, en nuestro estudio existe una frecuencia similar de SOP en pacientes con PGR del 6.4%. No se pudo establecer la prevalencia, debido a que no todas las pacientes contaban con el estudio completo para determinar la presencia de hiperandrogenismo tanto clínico como bioquímico.

Dentro de la población estudiada de PGR, vale la pena resaltar como característica clínica la presencia de obesidad con un IMC mayor de 30, en alrededor de la mitad de nuestras pacientes. Se reporta una prevalencia de obesidad en las pacientes con SOP en un estudio de población americana del 61 al 76%.<sup>58</sup>

Todas ellas tenían pérdidas del primer trimestre, con un promedio de 3 pérdidas. Posterior al protocolo de estudio de PGR, no se pudo determinar el factor causal en el 44% de la población, lo cual coincide con lo reportado en la literatura.<sup>59</sup> De la misma manera encontramos que el factor anatómico es uno de los más frecuentes y no se encontró factor genético en ninguno de los casos.

En cuanto a las características bioquímicas, se hace notar que la mayoría de nuestra población presenta anovulación crónica con una media de progesterona

de 3.3ng/dl. También se encontró la inversión de LH/FSH mayor de 2 en el 8.3% de las pacientes con SOP y PGR.

Se definió el hiperandrogenismo clínico, como la presencia de hirsutismo cuantificado por la escala de Ferriman y Gallwey en el 46.9% y acné en un 81.3% de la población. Como hiperandrogenismo bioquímico se incluyó una androstenediona mayor a 3.6ng/ml, un IAL mayor al 8.5%, una SHBG menor a 40nmol/L y una TT mayor a 4.1 nmol/L. Se encontró la presencia de hiperandrogenismo bioquímico en un 65.6% de las pacientes.

La presencia de hiperandrogenismo bioquímico y clínico se encontró en toda la población de PGR de nuestro estudio, siendo esto indispensable como parte de la definición de SOP según los criterios de la AES (Androgen Excess Society). Se encontró anovulación y patrón poliquístico por ultrasonido en el 87.5% de las pacientes, el otro criterio de la AES.

De acuerdo a los diversos fenotipos de SOP que pueden presentarse, la frecuencia en nuestra población es similar a la reportada. Según el estudio de Yilmaz M et al, el más común es HA+AN+OP (Hiperandrogenismo+ Anovulación+ Ovario Poliquístico) en el 44.1% de sus pacientes.<sup>60</sup> Nosotros encontramos el mismo fenotipo en un 75% con una variación debida probablemente por el tamaño de muestra, pero resultando el fenotipo más común. No se encontró el fenotipo de OP+AN (Ovario Poliquístico + Anovulación) porque todos los casos tienen hiperandrogenismo.

En cuanto a las endocrinopatías asociadas no se encontró ningún caso con diabetes mellitus, las más comunes fueron hipotiroidismo en la mitad de los casos y resistencia a la insulina en un 75%. Se reporta en la literatura como la de mayor prevalencia a la intolerancia de los carbohidratos con un 13% <sup>52</sup>, sin embargo llama la atención que en nuestra muestra la mitad son obesas, pudiendo esto influir en dicho resultado ya que a mayor grasa visceral o abdominal se asocia a mayor resistencia a la insulina.<sup>61</sup>

En aquellas pacientes con un IMC menor a 24.99 kg/m<sup>2</sup> que corresponde a peso normal, se identificó que el 57.1% no tienen resistencia a la insulina. A diferencia del 93% de los casos con obesidad que presentaron un HOMA  $\geq 2.5$ , encontrándose una relación directa.

Por último respecto a los resultados reproductivos, únicamente 8 pacientes finalizaron el protocolo de estudio y se encontraron en condiciones favorables para la búsqueda del embarazo. De estas, solo el 37.5% tuvieron un resultado favorable con recién nacido vivo y sano.

## CONCLUSIONES

El SOP típicamente se presenta con disfunción ovulatoria, hiperandrogenismo y morfología poliquística. A pesar de que el SOP se ha asociado con el aborto recurrente, la prevalencia del SOP en PGR permanece incierta por las múltiples definiciones y la versatilidad clínica típica del síndrome. Se estima que la frecuencia de presentación en PGR es similar a la población general, pudiendo con esto en un futuro establecer diversos posibles mecanismos que pudieran explicar como el SOP contribuye, para que una pareja presente pérdidas recurrentes.

Pudiera existir una relación directa entre la hiperandrogenemia, la obesidad y la resistencia a la insulina, todas estas asociadas con SOP y que se presentan simultáneamente con PGR. Sin embargo existen estudios con resultados no concluyentes, por lo cual se necesita mayor investigación en esta área con un fin terapéutico para lograr un impacto sobre el futuro reproductivo de estas mujeres.

## CAPITULO 5.

### BIBLIOGRAFIA

- 
- <sup>1</sup> Fauser B, Tarlatzis B, Rebar R, Legro R, Balen A, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97:29-38.
  - <sup>2</sup> Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss. In: Carr BR, Blackwell RE, eds. *Textbook of reproductive medicine*, 2<sup>nd</sup> ed. Stamford, CT: Appleton and Lanche, 1998: 679-92.0
  - <sup>3</sup> Stirrat GM. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *Lancet* 1990;336:673-675.
  - <sup>4</sup> Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-194.
  - <sup>5</sup> Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. Genetic factors as a cause of miscarriage. *Curr Med Chem* 2010;17:3431-3437.
  - <sup>6</sup> Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2010;93:1234-1243.
  - <sup>7</sup> Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2004;81:1296-1301.
  - <sup>8</sup> Propst AM, Hill JA III. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18: 341-350.
  - <sup>9</sup> Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2003 Guideline No. 17. *The investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage*. RCOG Press, London, UK, 1-13.
  - <sup>10</sup> Yang CJ, Stone P, Stewart AW 2006 The epidemiology of recurrent miscarriage: A descriptive study of 1214 prepregnant women with recurrent miscarriage. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 46, 316-322.
  - <sup>11</sup> Smith L, Schust D. Endocrinology and Recurrent Early Pregnancy Loss. *Semin Reprod Med* 2011;29:482-490.
  - <sup>12</sup> Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995;333: 853-861.
  - <sup>13</sup> Zawadzki JK, Dunaif A. 1992 Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications; 377-384
  - <sup>14</sup> The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19:41-47
  - <sup>15</sup> Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF 2009 The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 91:456-488
  - <sup>16</sup> Rhonda Bentley-Lewis, Ellen Seely, Andrea Dunaif. Ovarian Hypertension: Polycystic Ovary Syndrome *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 June ; 40: 433
  - <sup>17</sup> Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69:274-280.
  - <sup>18</sup> Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endoc Meta Clinic North Am.* 1999; 28:295-324.
  - <sup>19</sup> Gullet H, Hecart AC, Delemer B, Gross A, Sulmont V, Leutenegger M, et al. Roles of LH and insulin resistance in lean and obese polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993;38:621-6.
  - <sup>20</sup> Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol* 1970;30:435-42.
  - <sup>21</sup> Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec; 2001;86:5925-5933.
  - <sup>22</sup> Bode D, Seehusen DA, Baird D. Hirsutism in women. *Am Fam Physician.* 2012 Feb 15;85:373-80.

- 
- <sup>23</sup> Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endoc Metab* 1961; 21: 1440-7.
- <sup>24</sup> Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:755-67.
- <sup>25</sup> Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endoc Meta Clinic North Am.* 1999;28:341-359.
- <sup>26</sup> Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab.*2001;281:E392–399.
- <sup>27</sup> Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep; 1999;84:3110–3116.
- <sup>28</sup> Legro RS, Kinselmann AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165–169.
- <sup>29</sup> Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17:2858-2864.
- <sup>30</sup> Gray RH, Wu LY. Subfertility and risk of spontaneous abortion. *Am J Public Health* 2000;90:1452-4.
- <sup>31</sup> Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS: Influence of serum luteinizing hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ* 1988;297: 1024-1026.
- <sup>32</sup> Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *BMJ* 1988;297:1027-8.
- <sup>33</sup> Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod* 1993; 8:829-833.
- <sup>34</sup> Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinizing hormone, infertility and miscarriage. *Lancet* 1990;336:1141-4.
- <sup>35</sup> Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogoy K et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E448-55.
- <sup>36</sup> Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome and insulin resistant hyperinsulinemia. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:95-104.
- <sup>37</sup> Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF. Dysregulation of cytochrome P450c17alpha as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 785-91.
- <sup>38</sup> Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2008;17:151-160.
- <sup>39</sup> Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78:487-490.
- <sup>40</sup> Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:524-529.
- <sup>41</sup> Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009;92:1646-58
- <sup>42</sup> Clifford K., Rai R., Watson H. et al. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328-1332.
- <sup>43</sup> Rai R, Backos M, Rushwoth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage-a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612-615.
- <sup>44</sup> Clifford K., Rai R., Watson H. et al. Does suppressing luteinizing hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomized controlled trial. *Br. Med. J* 1996;312:1508-1511.
- <sup>45</sup> Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* 1998;69:682-690.
- <sup>46</sup> Tulppala M, Stenman UH, Cacciato B. Polycystic ovaries and level of gonadotrophins and androgens in recurrent miscarriage: prospective study in 50 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:348-352.

- 
- <sup>47</sup> Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90:714-726.
- <sup>48</sup> Lashen H, Fear K, Surdee Dw. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644-1646.
- <sup>49</sup> Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:205-210.
- <sup>50</sup> Clark AM, Ledger W, Galletly C. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10:2705-2712.
- <sup>51</sup> Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-169.
- <sup>52</sup> Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest* 69:274-80.
- <sup>53</sup> Rao VR, Lakshmi A, Sadhnani MD. Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester. *Indian J Med Sci [serial online]* 2008 [cited 2012 Jun 29];62:357-61.
- <sup>54</sup> Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Facts* 2009;2:26-35.
- <sup>55</sup> Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow up study. *Hum Fertil (Camb)* 2000;3:101-5.
- <sup>56</sup> Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
- <sup>57</sup> Speroff L, Fritz M. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. Fisiología de la Reproducción.* Lippincott Williams & Wilkins, 2da edición, 2006.
- <sup>58</sup> Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, Zhu B, Gartside PS. Obesity and extreme obesity, manifest by ages 20-24 years, continuing through 32-41 years in women, should alert physicians to the diagnostic likelihood of polycystic ovary syndrome as a reversible underlying endocrinopathy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122:206-12.
- <sup>59</sup> Yang CJ, Stone P, Stewart. The epidemiology of recurrent miscarriage: A descriptive study of 1214 prepregnant women with recurrent miscarriage. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;46;316-322.
- <sup>60</sup> Yilmaz M, Isaoglu U, Bahri I. Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37:1020
- <sup>61</sup> Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkim T. The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:1203-9.

---

## CAPITULO 6.

### CURRICULO VITAL DEL TESISISTA

- **DATOS PERSONALES**

1.- Nombre:	María de Lourdes Gómez Sousa
2.- Lugar de nacimiento:	México D.F.
3.- Fecha de nacimiento:	9 de marzo de 1982
4.- Nacionalidad:	Mexicana
5.- Edo. Civil:	Soltera
6.- Dirección permanente y actual:	San Borja # 327 – 101 Col. Del Valle. . C. P. 03100 México D.F. 55-36-62-74 y 044-55-22-99-40-45 email: <a href="mailto:lulusousa@hotmail.com">lulusousa@hotmail.com</a>
7.- Número de cédula profesional:	5096779
8.- Número de cédula de especialista:	7046319
9.- RFC:	GOSL820309G3A
10.- CURP:	GOSL820309MDFMSR09

- **FORMACION**

- 1.- Medico Cirujano: Universidad Anáhuac  
Internado Rotatorio: Hospital Escandón  
Servicio Social: Centro Cáritas de Atención Médico Primaria “El Ranchito”, Toluca, Edo. De México.
- 2.- Medico de Postgrado: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes  
Especialidad de Ginecología y Obstetricia  
Servicio Social: Hospital Fernando Quiroz Xico, Edo. De México.
- 3.- Medico Especialista: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes  
( Actualmente cursando el 6º año de residencia en Biología de la Reproducción Humana )