



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

TESTOSTERONA SÉRICA COMO PREDICTOR DE EMBARAZO EN MUJERES

CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

PRESENTA

DR. MARCO ANTONIO ORTIZ RAMÍREZ

DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

DR. JOSÉ GUADALUPE SORIANO CRUZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA

ASESOR DE TESIS



MEXICO D.F. 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE TESIS:

“Testosterona sérica como predictor de embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico”

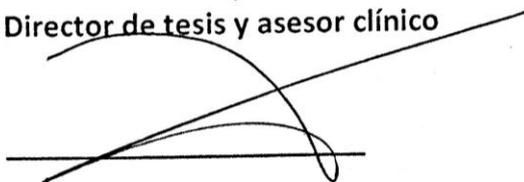
Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Dirección de enseñanza



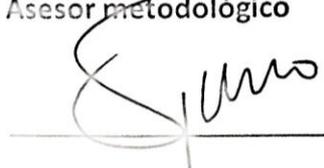
Dr. Julio Francisco de la Jara Díaz
Profesor titular del curso de la subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana



Dr. José Guadalupe Soriano Cruz
Director de tesis y asesor clínico



M.C. Salvador Espino y Sosa
Asesor metodológico



Índice

Índice.....	3
Resumen	4
Abstract.....	5
Material y Métodos.....	8
Análisis Estadístico.....	9
Discusión.....	10
Conclusiones.....	11
Referencias	12
Tablas.....	15
Gráficos.....	17

Resumen

Introducción: El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), es la causa más común de infertilidad asociada a anovulación. Las mujeres con SOP son fenotípicamente diversas, los criterios diagnósticos incluyeron: datos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo o hiperandrogenemia respectivamente, irregularidades menstruales y evidencia sonográfica de ovarios poliquísticos.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio fue desarrollar un modelo útil y práctico que funcione como predictor de embarazo en mujeres infértiles con SOP.

Material y métodos: Los sujetos de estudio fueron diagnosticados con SOP de acuerdo a los criterios de Rotterdam, se excluyeron pacientes con hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congénita, enfermedad tiroidea y otras causas de amenorrea como falla ovárica prematura y síndrome de Cushing. La primera línea de análisis consistió en realizar una descripción basal de la población sujeta a estudio, dividida en dos grupos: quienes presentaron embarazo y quienes no lo presentaron. La estadística descriptiva incluyó medias y desviaciones estándar para variables continuas y frecuencias para variables categóricas. Se calcularon también razones de momios.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas en las características basales (clínicas y de laboratorio) entre los dos grupos. En la concentración de testosterona sérica existieron diferencias significativas.

Conclusiones: Un modelo predictor de embarazo desarrollado a partir de parámetros clínicos y laboratoriales, puede ayudar a los médicos a realizar una mejor consejería y una mejor elección del tratamiento para mujeres infértiles con SOP.

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common cause of anovulatory infertility. Women with PCOS are phenotypically diverse; diagnostic criteria include clinical signs of hyperandrogenism or biochemical hyperandrogenemia, menstrual irregularities, and sonographic evidence of polycystic ovaries.

Objetives: The aim of the study was to develop a clinically useful predictive model of pregnancy in women with PCOS.

Materials and methods: All subjects were diagnosed with PCOS, defined as oligomenorrhea and hyperandrogenemia and polycystic ovary morphology. Exclusion criteria included hyperprolactinemia, congenital adrenal hyperplasia, thyroid disease, other causes of amenorrhea such as premature ovarian failure, and clinically suspected Cushing's syndrome. The first line analysis consisted of a baseline description of the whole study population stratified into two groups: those who experienced a pregnancy and those who did not. Descriptivestatistics of baseline parameters included means and standard deviations for continuous parameters and frequencies for categorical parameters. Odds ratios (OR) were also calculated

Results: There were no statistically significant differences in the baseline characteristics among the groups. Serum testosterone were significant predictor for pregnancy in infertility women with PCOS.

Conclusions: A pregnancy prediction chart developed from basic clinical parameters (body mass index, age, hirsutism score, and duration of attempting conception) may help physicians counsel and select infertility treatments for women with PCOS

Introducción.

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), descrito por primera vez por Stein y Leventhal¹ en 1935, es caracterizado por oligoanovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico además de ovarios poliquísticos^{2 3}. El SOP es una de las endocrinopatías más comunes en mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia estimada en la población mundial de entre 7 y 8%^{4 5}, que es similar a la reportada en México⁶. Es la causa más común de infertilidad entre las mujeres en edad reproductiva y es también la causa más común de anovulación^{7 8}. La prevalencia de SOP en diferentes fenotipos es afectada por origen étnico, raza y factores ambientales⁹.

Actualmente, en general, 3 criterios diagnósticos de SOP^{2 3} son aceptados. Después de excluir otras causas de hiperandrogenismo y disfunción menstrual los criterios (1990) de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) requieren la evidencia de hiperandrogenismo (clínico o bioquímico) además de anovulación u oligo – ovulación. Los criterios de Rotterdam (2003) suman la presencia de ovarios con morfología poliquística (se requieren 2 de 3 criterios para realizar el diagnóstico de SOP)². Los criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (2006) consideran a la morfología poliquística del ovario como una evidencia alternativa de disfunción ovárica³. Ninguna de estas definiciones abarca por completo todo el contexto clínico del SOP.

Las manifestaciones clínicas de SOP son múltiples e incluyen anormalidades cutáneas, reproductivas y metabólicas. Las manifestaciones cutáneas son principalmente acné e hirsutismo. Las manifestaciones reproductivas son disfunción menstrual, anovulación, infertilidad, abortos del primer trimestre y

otras complicaciones durante el embarazo. Las manifestaciones metabólicas incluyen el aumento de los niveles circulantes de testosterona total y/o testosterona libre, androstendiona, sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), disminución de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHGB) e incremento de hormona luteinizante (LH).

El incremento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH en mujeres con SOP resulta en un incremento en la frecuencia de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) a nivel hipotalámico⁹. El incremento de la secreción de LH estimula a las células de la teca y aumenta la producción de andrógenos, este medio hiperandrogénico altera el microambiente intrafolicular lo que provoca un desarrollo folicular aberrante¹⁰.

Obesidad, resistencia a la insulina e hipersinsulinemia son comúnmente presentes con el SOP, 40 a 50% de las mujeres con SOP manifiestan sobrepeso u obesidad⁴. La hiperinsulinemia se presenta en aproximadamente 80% de las mujeres obesas con SOP y aproximadamente en 30 a 40% en las mujeres con peso normal de acuerdo a su talla¹¹. Además 20 al 50% de las pacientes con SOP tienen resistencia a la insulina y aproximadamente el 10% de las mujeres con SOP desarrollan diabetes tipo 2 a los 40 años de edad^{12 13 14}.

La causa de SOP todavía permanece incierta, pero se cree que es de origen multifactorial. Existen anomalías en el eje hipotálamo – hipófisis que pueden ser uno de los muchos componentes patogénicos, se ha visto que la frecuencia y en particular la amplitud de los pulsos de LH están incrementados en el SOP^{15 16 17 18}, aunque la causa de estas anomalías en la secreción

de LH no esta clara, se cree que puede ser debida a un incremento en la sensibilidad hipofisaria a GnRH.

También se han propuesto defectos intrínsecos en la función de las células de la teca y de la granulosa como causa primaria de SOP^{19 20 21}.

Material y Métodos.

Se realizó un diseño de casos y controles anidado en una cohorte en el Departamento de Biología de la Reproducción en un hospital de tercer nivel de atención para evaluar las concentraciones de andrógenos en suero asociada al logro de embarazo. Se incluyeron 208 mujeres (Enero del 2004 a Diciembre del 2010), todas las pacientes fueron diagnosticadas con SOP de acuerdo a los criterios de Rotterdam², se excluyeron pacientes con hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congénita, enfermedad tiroidea y otras causas de amenorrea como falla ovárica prematura y síndrome de Cushing, se excluyeron además otras causas de infertilidad, documentando cavidad uterina normal, permeabilidad por lo menos en una tuba uterina y descartando el factor masculino con una espermatoescopía normal. El perfil de andrógenos se realizó en ayunó y dentro de los días 3 a 5 del ciclo menstrual. El resultado primario de este estudio fue el logro de embarazo y como resultados secundario se incluyo la tasa de nacimientos vivos.

El grupo de casos fue caracterizado por pacientes que lograron embarazo y el grupo de controles fue compuesto por pacientes que no lograron embarazo en un periodo de dos años a pesar de las técnicas de reproducción y el manejo del síndrome de ovario poliquísticos (Modificaciones al estilo de vida y tratamiento farmacológico).

Como logro de embarazo se definió cualquier concentración de gonadotropina coriónica en suero positiva y como nacimiento vivo aquel el en el que se presentó el nacimiento de un neonato viable.

Análisis Estadístico.

Los datos se analizaron con el programa IBM™ SPSS™ Statics versión 20, con estadística descriptiva para evaluar las características demográficas de la población agrupadas en frecuencias y porcentajes para variables categóricas, promedios y desviaciones estándar. Las diferencias entre los grupos se compararon con chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables categóricas y prueba de T para muestras independientes o U de Mann-Whitney para variables continuas. Se consideró diferencias significativas con una $p < 0.05$. La razón de momios fue calculada utilizando tablas de contingencia con intervalos de confianza del 95%.

Resultados.

De un total de 208 pacientes incluidas en el estudio, 99 pacientes lograron embarazo (47.59%), de las 99 pacientes que lograron embarazo, 13 pacientes (13.13%) sufrieron un aborto espontáneo, 8 pacientes (8.08%) presentaron un embarazo ectópico y una paciente (1.01%) presentó muerte fetal durante el tercer trimestre del embarazo, se presentaron 77 nacimientos de neonatos vivos, de estos 58 (75.32%) fueron de término y 19 (24.68%) fueron nacimientos pre término.

Las características basales de las pacientes incluidas en el estudio se muestran en las Tablas 1 y 2. Podemos observar que para las variables de: peso al ingreso, IMC al ingreso, Androstendiona, SDHEA, 17 – OH P4, PRL;

TSH, Estradiol, Progesterona, FSH, LH, Insulina, glucosa y HOMA – IR no existieron diferencias significativas entre el grupo que logro el embarazo y las pacientes que no lograron embarazo. En relación con los niveles séricos de testosterona total (1.87 ± 0.94 en las no embarazadas y 1.30 ± 0.55 en las embarazadas con una p igual a 0.018) se encontró una diferencia significativa. Encontramos un OR de 2.45, $p = 0.0025$; IC 95% 1.37 – 4.5, en relación con las concentraciones séricas de testosterona y el lograr o no un embarazo.

Discusión.

El presente estudio incluyo un grupo homogéneo de pacientes, donde encontramos que existieron diferencias significativas entre los niveles de Testosterona sérica entre las pacientes identificadas como casos y las pacientes identificadas como controles y que estas diferencias se podrían emplear para predecir embarazo en este tipo de pacientes (mujeres infértiles con diagnóstico de SOP). Lo anterior sugiere que el exceso de andrógenos intraováricos (particularmente androstendiona y testosterona) puede perturbar el desarrollo ovocitario²² y la relación estradiol/testosterona baja (por incremento de la segunda) en el líquido folicular se encuentra asociada con una disminución del potencial de embarazo²³.

En la literatura existen artículos que encontraron modelos predictivos de ovulación en relación a los niveles de andrógenos y de presentarse la ovulación tratar de predecir la tasa de nacimientos vivos²⁴.

Existen también artículos que confirman que la edad materna y la duración de la fertilidad son pobres predictores de embarazo²⁵.

Existe otro articulo que describe que la cantidad de andrógenos libres, los niveles de proinsulina, el IMC y la duración del intento de lograr un embarazo

son predictores significativos de embarazo y de nacimientos vivos, el mismo artículo cita que entre las mujeres infértiles con SOP la historia de abortos y/o embarazos son buenos predictores de ovulación, sin embargo no son buenos predictores de embarazo y/o nacimientos vivos.

Otros autores mencionan que una baja clasificación en la escala de Ferriman Gallwey no es exitosa para predecir ovulación, embarazo y/o nacimientos vivos.

Conclusiones.

Las concentraciones de testosterona sérica son un buen indicador de embarazo en mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico, sin embargo se deben desarrollar modelos predictores de nacimientos vivos entre este grupo de pacientes, además de algoritmos que nos indiquen cual intervención de entre las que disponemos en el instituto sea la mejor para lograr un embarazo en mujeres infértiles con síndrome de ovarios poliquísticos, basados en características clínicas y laboratoriales de dichas pacientes.

El desarrollo de modelos predictores basados en parámetros clínicos y laboratoriales puede ayudar a los médicos a realizar una consejería y una mejor selección de los tratamientos de mujeres infértiles con síndrome de ovarios poliquísticos.

Referencias

- ¹ Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181.
- ² Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19.
- ³ Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237.
- ⁴ Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745.
- ⁵ Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13:527.
- ⁶ 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;69:274-80.
- ⁷ Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853.
- ⁸ Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078.
- ⁹ Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223.
- ¹⁰ Patel SS, Carr BR. Oocyte quality in adult polycystic ovary syndrome. *Semin*

Reprod Med 2008;26:196.

¹¹ Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165.

¹² Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:33S.

¹³ Legro RS. Polycystic ovary syndrome. Long term sequelae and management. *Minerva Ginecol* 2002;54:97.

¹⁴ Peppard HR, Marfori J, Luomo MJ, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1050.

¹⁵ Berga SL, Daniels TL. Can polycystic ovary syndrome exist without concomitant hypothalamic dysfunction? *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:169.

¹⁶ Berga SL, Guzick DS, Winters SJ. Increased luteinizing hormone and alpha-subunit secretion in women with hyperandrogenic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:895.

¹⁷ Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, et al. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2854.

¹⁸ Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:93.

¹⁹ Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, et al. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:559.

²⁰ Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, et al. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:93.

²¹ Ibanez L, Hall JE, Potau N, et al. Ovarian 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist challenge in women with polycystic ovary syndrome is not mediated by luteinizing hormone hypersecretion: evidence from GnRH agonist and human chorionic gonadotropin stimulation testing. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4103

²² Foong SC, Abbott DH, Zschunke MA, Lesnick TG, Phy JL, Dumesic DA 2006 Follicle luteinization in hyperandrogenic follicles of polycystic ovary syndrome patients undergoing gonadotropin therapy for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2327–2333

²³ Andersen CY 1993 Characteristics of human follicular fluid associated with successful conception after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1227–1234

²⁴ Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC 2002 A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *Fertil Steril* 77:91–97

²⁵ Broekmans, F.J., Klinkert, E.R., 2004. Female age in ART: when to stop. *Gynecol. Obstet. Invest.* 58, 225–234.

Tablas

TABLA 1. Características Basales de las Pacientes al Momento del Diagnóstico

	No (%)	Si (%)
Acné	192 (92.3)	16 (7.7)
Hirsutismo	137 (65.9)	71 (34.1)
Acantosis	162 (77.9)	46 (23.1)
Ovarios Poliquísticos	63 (30.3)	145 (69.7)
Opsomenorrea	10 (4.8)	198 (95.2)

TABLA 2. Parámetros clínicos y de laboratorio basales de las pacientes incluidas en el estudio

	Embarazo	No Embarazo	Valor de <i>P</i>
Peso inicial	69.52 ± 11.31	71.04 ± 13.99	0.39
IMC inicial	28.58 ± 5.15	29.60 ± 5.19	0.27
Androstendiona	3.34 ± 1.15	3.31 ± 1.35	0.88
SDHEA	218.35 ± 88.14	172.54 ± 81.78	0.08
TT	1.3 ± 0.55	1.87 ± 0.84	0.018
17 – OHP4	1.51 ± 0.89	1.66 ± 1.11	0.37
PRL	10.44 ± 4.95	10.79 ± 4.67	0.56
TSH	1.56 ± 0.85	1.66 ± 0.90	0.40
Estradiol	42.20 ± 22.91	39.50 ± 20.99	0.38
Progesterona	2.55 ± 4.6	2.02 ± 4.2	0.40
FSH	4.76 ± 1.63	4.62 ± 1.89	0.58
LH	6.60 ± 6.17	6.33 ± 5.76	0.75
Insulina	14.13 ± 11.07	14.78 ± 11.6	0.68
Glucosa	94.22 ± 11.40	93.5 ± 10.01	0.65
HOMA – IR	3.24 ± 2.65	3.17 ± 2.74	0.84

Gráficos

