



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

---

---

## **Hospital Juárez de México**

***PATOLOGÍA ENDOMETRIAL Y FACTORES PREDICTIVOS EN  
PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO DE  
LA CLÍNICA DE GINECOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA DEL  
SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA***

# **TESIS**

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

**P R E S E N T A**

**DR. LUIS RAMIRO RAMÍREZ SÁNCHEZ**

**DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN**

**PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS**

**DR. JUAN JIMÉNEZ HUERTA**

**JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA**

**INVESTIGADOR ASOCIADO**

**MÉXICO, DISTRITO FEDERAL**

**NOVIEMBRE 2014**





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:

PATOLOGÍA ENDOMETRIAL Y FACTORES PREDICTIVOS EN  
PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO DE LA  
CLÍNICA DE GINECOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA DEL  
SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA



HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO  
UNIDAD DE ENSEÑANZA

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

**DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN**

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA  
DIVISIÓN DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
DIRECTORA, ASESORA Y REVISORA DE TESIS

**DR. JUAN JIMÉNEZ HUERTA**  
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA  
INVESTIGADOR ASOCIADO

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por darme la salud, la fortaleza, la sabiduría, la inteligencia y la capacidad de entendimiento para poder alcanzar mis metas.

A mis padres, Elieth y Ramiro, mis ángeles de la guarda terrenales, que desde muy temprana edad me enseñaron la importancia de la lectura y del aprendizaje y me dieron la mejor herencia del mundo: mi formación personal y profesional. Los amo y nunca se olviden de ello.

A Lili, lo mejor que me pudo haber pasado en esta travesía y aventura de la vida; viviste a mi lado cada paso que dí, durante ésta etapa compartimos las alegrías y los triunfos, así como las tristezas y las derrotas, enseñándome a levantar la cabeza y a seguir adelante, siendo mi apoyo incondicional y mi diaria inspiración a querer ser mejor persona.

A mi familia, mis hermanas Neishmy, Vianeth y Nancy, a mis sobrinos Edres, Meni (Melanie), Alito (Luis Gabriel), y Heinskita, a mis cuñados Frank y Fabián, y en especial a Doña Eneida y a Don José Luis (que en paz descanse), por su apoyo incondicional, por sus sabias palabras y por su cariño y amor brindado.

Al Hospital Juárez de México y a las pacientes del Servicio de Biología de la Reproducción Humana, que diariamente depositaron su confianza y pusieron su salud en mis manos para sanar su enfermedad, y que al mismo tiempo fomentó mi preparación académica y profesional.

A mi profesora, mi maestra, la Dra. Imelda Hernández Marín, por haber confiado en mí, por haberme abierto las puertas y aceptarme como uno más de sus alumnos, sus “hijitos”, por haberme inculcado la importancia de la superación y llegar a trascender en la vida como un profesional con alta calidad humana y competencia académica.

Al Dr. Juan Jiménez Huerta, por su invaluable apoyo y su virtud por la enseñanza, por mostrarnos el camino hacia el éxito profesional.

A mis compañeros residentes de generación, Anita, Dianita, Monty, Machain y Terrón, prácticamente mi segunda familia, por compartir conmigo sus vivencias, experiencias, conocimientos y éxitos durante éstos dos años en los que caminamos juntos a alcanzar nuestra meta profesional.

**Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada por el Gobierno de México, a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores.**

A todos ustedes,

MUCHAS GRACIAS!!!

## ÍNDICE

Relación de Cuadros y Gráficos.....	5
Resumen.....	6
Summary.....	7
Marco Teórico.....	8
Planteamiento del Problema.....	20
Justificación.....	20
Objetivo General.....	20
Objetivos Específicos.....	21
Hipótesis.....	21
Diseño de la investigación.....	21
Tipo de Estudio.....	21
Material y Métodos.....	22
Criterios de Selección.....	22
Definición de las Variables.....	23
Contribución del Proyecto.....	24
Metodología.....	25
Análisis Estadístico.....	26
Resultados.....	27
Discusión.....	39
Conclusiones.....	42
Referencias.....	45
Consideraciones Éticas.....	46

## RELACIÓN DE CUADROS Y GRÁFICOS

Cuadros y Gráficos	Página
<b>Cuadro 1.</b> Criterios diagnósticos del Síndrome de ovario poliquístico.....	8
<b>Cuadro 2.</b> Sistema de clasificación de Neoplasia Intraepitelial Endometrial.....	14
<b>Cuadro 3.</b> Sistema de clasificación de Hiperplasia endometrial: OMS.....	14
<b>Cuadro 4.</b> Diagnóstico histológico según la biopsia del tejido endometrial.....	27
<b>Gráfica 1.</b> Número de pacientes según la edad y grupo de estudio.....	28
<b>Cuadro 5.</b> Análisis estadístico pacientes con Pólipo endometrial según la edad.....	28
<b>Cuadro 6.</b> Distribución de la edad de pacientes con SOP según diagnóstico histológico.....	29
<b>Cuadro 7.</b> Distribución de la población con SOP por patrón menstrual.....	29
<b>Gráfica 2.</b> Número de pacientes según el patrón menstrual.....	30
<b>Cuadro 8.</b> Tiempo de evolución del patrón menstrual y Análisis estadístico.....	30
<b>Cuadro 9.</b> Distribución de la población con SOP según el índice de masa corporal.....	31
<b>Gráfica 3.</b> Número de pacientes según el Índice de Masa Corporal.....	31
<b>Cuadro 10.</b> Correlación IMC de pacientes con SOP con y sin patología endometrial.....	32
<b>Cuadro 11.</b> Distribución de la población con SOP en base al índice HOMA-IR.....	32
<b>Gráfica 4.</b> Número de pacientes según el estado de resistencia a la insulina.....	32
<b>Cuadro 12.</b> Resistencia a la insulina pacientes con SOP con o sin patología endometrial...	33
<b>Cuadro 13.</b> Distribución de la población con acantosis nigricans en pacientes con SOP.....	33
<b>Cuadro 14.</b> Distribución de pacientes en base a los niveles sanguíneos de andrógenos.....	34
<b>Cuadro 15.</b> Andrógenos séricos y análisis estadístico mediante prueba de t.....	35
<b>Cuadro 16.</b> Análisis estadístico del grosor endometrial por ultrasonografía.....	36
<b>Gráfica 5.</b> Representación gráfica de la curva ROC para el grosor endometrial.....	36
<b>Cuadro 17.</b> Diagnóstico histeroscópico según los hallazgos macroscópicos.....	37
<b>Cuadro 18.</b> Análisis de concordancia para variables cualitativas por prueba de kappa.....	38

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El riesgo de hiperplasia endometrial y de cáncer de endometrio en mujeres con síndrome de ovario poliquístico es aún controversial. El hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina podrían ser el elemento clave para el desarrollo de hiperplasia de endometrio. Existe una cantidad pequeña a moderada de bibliografía que evalúa la relación del síndrome de ovario poliquístico con el cáncer de endometrio. Existe información de calidad moderada que apoya el hecho de que las mujeres que padecen éste síndrome tienen un aumento en el riesgo de cáncer de endometrio de 2,7 veces (IC 95%, 1,0 a 7,3).

**OBJETIVO:** Determinar los factores predictivos de patología endometrial en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

**MATERIALES Y MÉTODO:** Fue un estudio descriptivo, abierto, observacional, prospectivo, transversal. Se capturaron a todas las mujeres entre los 18 y 38 años que acudieron a cita de primera vez a la consulta de ginecología endocrinológica del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México, durante el periodo de tiempo de un año, portadoras del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). Se les determinó el índice HOMA-IR. Se les analizó la concentración sérica del perfil androgénico basal en ayuno (Testosterona Total TT, Testosterona Libre TL, Delta 4 Androstenediona Ad, Dehidroepiandrosterona DHEA, Dehidroepiandrosterona sulfato DHEAS, 17-alfa Hidroxiprogesterona). Se les realizó ultrasonografía endovaginal basal para determinar el grosor endometrial y se tomó como punto de corte  $\geq 12$  mm para alta sospecha de hiperplasia de endometrio. Se les realizó una histeroscopia diagnóstica de consultorio, por medio de un histeroscopio rígido tipo Bettocchi® durante la fase proliferativa temprana del ciclo menstrual, y se tomó muestra para análisis histopatológico del tejido endometrial. El análisis estadístico se realizó tomando el grupo de pacientes con patología endometrial contra el grupo control (ausencia de patología endometrial) mediante prueba *t de Student*. Los datos se analizaron en el programa computacional Graphpad Prism 5.0. Los valores de  $p < 0.05$  fueron considerados significativos.

**RESULTADOS:** Se incluyeron un total de 50 pacientes en el estudio. Los pólipos endometriales y la hiperplasia endometrial simple sin atipia cada una la encontramos en el 10% de las pacientes. No encontramos diferencias significativas en los patrones de resistencia a la insulina en pacientes con SOP con o sin enfermedad endometrial, por lo que no encontramos correlación entre la resistencia a la insulina y la presencia de patología endometrial. Las pacientes con patología endometrial presentan valores mayores de dehidroepiandrosterona sulfato en comparación a las pacientes sin patología, por lo que sí encontramos correlación entre la hiperandrogenemia (predominantemente suprarrenal – DHEAS) y la presencia de patología endometrial. Con respecto a la valoración del grosor endometrial por medio de USG endovaginal basal, determinamos que un grosor de 8.1 mm como punto de corte, brinda una sensibilidad del 80% y una especificidad del 87.50% para el diagnóstico de pólipos endometriales y no se observó una diferencia significativa entre el grosor del endometrio en las pacientes con hiperplasia. La histeroscopia tiene buena precisión o fuerza de concordancia (92%) al diagnosticar patología endometrial (pólipo o hiperplasia endometrial).

**CONCLUSIÓN:** La edad de la paciente (mayor a 31 años), la hiperandrogenemia (DHEAS) y un grosor endometrial (mayor 8.1 mm como punto de corte diagnóstico con sensibilidad del 80% y especificidad del 87.50%) son factores predictivos de patología endometrial en pacientes con SOP, con resultados estadísticamente significativos.

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION:** The risk of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome is still controversial. Hyperandrogenism and insulin resistance could be the key element for the development of endometrial hyperplasia. There is a small to moderate amount of literature that evaluates the relationship of the polycystic ovary syndrome with endometrial cancer

**OBJECTIVE:** Determine the predictive factors of endometrial pathology in patients with polycystic ovary syndrome.

**PATIENTS AND METHODS:** This was a descriptive, open, observational, prospective, cross-sectional study. It was attracted to all women between 18 and 38 years old who were to first-time at the Endocrine-Gynecology office of the Human Reproduction Biology service of Juarez de Mexico Hospital Center, during the time period of a year with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). We determined the HOMA-IR index. We analyzed the serum concentration of the androgenic profile fasting (total testosterone, free testosterone, Delta 4 androstenedione, Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulphate, 17-alpha-hydroxyprogesterone). They underwent a transvaginal ultrasonography to determine the baseline endometrial thickness and was taken as the cut-off point for  $\geq 12$  mm high suspicion of endometrial hyperplasia. They underwent a office diagnostic hysteroscopy, by means of a rigid type Bettocchi® hysteroscope during the early proliferative phase of the menstrual cycle, and samples were taken for histopathological analysis of the endometrial tissue. The statistical analysis was performed by the group of patients with endometrial pathology against the control group (absence of endometrial pathology) using Student's t test. Data were analyzed in the computer program Graphpad Prism 5.0 . P values  $< 0.05$  were considered significant.

**RESULTS:** We included a 50 patients in the study. Endometrial polyps and simple endometrial hyperplasia without atypia each is found in 10% of the patients. We found no significant differences in the patterns of insulin resistance in PCOS patients with or without endometrial disease, we found no correlation between insulin resistance and the presence of endometrial pathology. The patients with endometrial pathology had higher values of dehydroepiandrosterone sulphate in comparison to the patients without pathology, we found correlation between the hiperandrogenemia (predominantly adrenal - DHEAS) and the presence of endometrial pathology. The evaluation of the endometrial thickness by basal endovaginal ultrasonography, we determined that a thickness of 8.1 mm as the cut-off point, provides a sensitivity of 80% and a specificity of 87.50 % for the diagnosis of endometrial polyps and not a significant difference was observed between the thickness of the endometrium in the patients with hyperplasia. The hysteroscopy had good accuracy and concordance force (92%) to diagnose endometrial pathology (polyps or endometrial hyperplasia).

**CONCLUSION:** The age of the patient (greater than 31 years), the hiperandrogenemia (DHEAS) and a endometrial thickness (greater than 8.1 mm as the cut-off point with sensitivity of 80% and a specificity of 87.50 %) are predictive factors for endometrial pathology in patients with PCOS, with statistically significant results.

## MARCO TEÓRICO

### Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)

En 1935 Irving Stein y Michael Leventhal publicaron un artículo titulado “Amenorrea asociada con ovario poliquístico bilateral” en donde describieron siete casos de mujeres con trastornos menstruales, hirsutismo e infertilidad. El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la alteración endocrina heterogénea más frecuente en la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia del 5% al 10%. Para algunos investigadores constituye una alteración endocrino metabólica que se define como una disfunción ovulatoria causada por hiperandrogenismo, hiperandrogenemia o ambos <sup>1,2</sup>.

El síndrome de ovario poliquístico no tiene un perfil hormonal constante; la medición de las hormonas circulantes con los métodos analíticos actuales ofrece resultados muy variables y difíciles de interpretar. Por eso ha sido necesario condensar los criterios diagnósticos. Los primeros que se establecieron fueron los del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América (NIH) en 1990, posteriormente los de Rotterdam en el 2003 y el más reciente los de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AES-PCOS) en el año 2006 <sup>1,2</sup>. (**Cuadro 1**)

#### **Cuadro 1.** Criterios diagnósticos del Síndrome de Ovario Poliquístico

---

Criterios diagnósticos del Síndrome de Ovario Poliquístico		
NIH (1990)	Rotterdam (2003)	AES-PCOS (2009)
1) Oligo o Anovulación o ambos	1) Oligo o Anovulación o ambos	1) Oligo – Anovulación u Ovarios poliquísticos o ambos
2) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico	2) Hiperandrogenemia y/o Hiperandrogenismo	2) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico
3) Exclusión de otros trastornos	3) Ovarios poliquísticos (USG)	3) Exclusión de otros trastornos

Fuente: López Rivero LP, Hernández Marín I, Pascacío Sarmiento H, Gordillo Méndez K, Cadena Alfaro GN, Madrid Zavala RM. Correlación insulino resistencia e hiperandrogenismo, hiperandrogenemia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Ginecol Obstet Mex; enero, 2012; Vol. 80, No 1, pags 30 – 35.

---

Los cambios que caracterizan al síndrome de ovario poliquístico afectan al sistema endocrinológico expresado como hiperandrogenismo o hiperandrogenemia, y al sistema metabólico expresado como alteraciones en la tolerancia a la glucosa y resistencia a la acción de la insulina y sobreviene el hiperinsulinismo compensatorio que trata de regular la resistencia; sin embargo, posteriormente se expresa como una alteración de la esteroidogénesis ovárica debido al exceso en la estimulación de receptores hormonales en el ovario, marcada por una estimulación enérgica de la enzima citocromo P450c-17 dentro del ovario, con una desviación de la vía metabólica hacia la producción de andrógenos <sup>1</sup>.

### **Endometrio y Síndrome de Ovario Poliquístico**

En un ciclo menstrual normal, después de la descamación del endometrio, las células de la capa basal endometrial rápidamente regeneran, crecen y proliferan en respuesta a estradiol producto del desarrollo folicular. Desde un grosor endometrial inicial de 2 mm, este puede desarrollarse hasta un grosor de 10 a 12 mm durante la fase proliferativa. El incremento en las concentraciones de estradiol regula la aparición de sus propios receptores (RE) (principalmente el tipo alfa) y los de progesterona (RP) preparando al endometrio para la respuesta completa al llegar el momento de la ovulación <sup>3</sup>.

El intervalo de proliferación normalmente es limitado, seguido por la transformación del grosor endometrial en respuesta a la progesterona durante la fase secretora, producida por el cuerpo lúteo posterior a que se produjera la ovulación, deteniendo la proliferación del endometrio y transformándolo en una estructura secretora capaz de permitir la implantación y desarrollo del embrión. La progesterona regula a la baja ambos receptores, los de estrógeno (RE) y los de progesterona (RP), e induce la formación de enzimas que reducen el efecto del estradiol sobre el crecimiento del endometrio. De no haber embarazo, se promueve la apoptosis y muerte celular cuando las concentraciones séricas de progesterona disminuyen <sup>3</sup>.

El RE tipo alfa es una isoforma del receptor de estrógeno que se expresa predominantemente en el útero y que regula la sensibilidad del endometrio a dicha hormona. Los RP provienen de la misma familia de los RE, y tiene dos isoformas, RP-A y RP-B, ambos se originan de un único gen. Normalmente la acción de la progesterona es compleja, con diferencias en la expresión entre el RP-A y el RP-B durante el ciclo menstrual <sup>4</sup>.

La progesterona tiene una función dual, estimula la expresión de factores paracrinos en el estroma endometrial, mientras inhibe la expresión de los RE por medio de una regulación a la baja de estos. Cuando la progesterona se une a los RP-A impide la transcripción de los RE tipo alfa, con lo que se bloquea la acción de los estrógenos sobre el endometrio, mientras que el RP-B actúa como agonista estrogénico a nivel endometrial. El efecto antineoplásico de la progesterona depende de la estrecha regulación en el balance entre las acciones del RP-A y el RP-B <sup>4</sup>.

La estructura del RE tipo alfa varía en endometrios normales, hiperplásicos, o con cáncer. Los análisis de secuencias de ADN indican la presencia de una delección en uno de los exones del gen que codifica para el RE tipo alfa, y que errores en el emparejamiento de ambas cadenas del ADN pueden ocurrir en la carcinogénesis endometrial. En las pacientes con SOP las células epiteliales y estromales del endometrio presentan un incremento del 30% en la expresión del RE tipo alfa, y una similar expresión de los RE tipo beta y de los RP, comparadas con las pacientes que no padecen este síndrome <sup>4</sup>.

Se ha identificado una sobre expresión de algunos cofactores (factores que modulan la actividad de los receptores de hormonas esteroideas activados) en el endometrio de pacientes con SOP. Tres son los cofactores que han sido reportados, pertenecientes a la familia de la proteína p160 (codificada por un único gen): Receptor esteroideo coactivador-1 (SRC-1), cofactor Amplificado en cáncer de mama-1 (AIB1), Factor intermediario de transcripción-2 (TIF2). Principalmente la sobre expresión endometrial de AIB1 y de TIF2 han mostrado generar mayor sensibilidad al efecto estrogénico, contribuyendo así a una alta incidencia de anomalías en el endometrio e irregularidades menstruales. Este aumento en la sensibilidad endometrial a los estrógenos es mediado por el incremento en la expresión del RE tipo alfa, que su estímulo genera proliferación tisular, incrementando el riesgo de producir una hiperplasia de las células epiteliales y estromales en el endometrio <sup>4</sup>.

En la mujer con síndrome de ovario poliquístico hay una pérdida de la regularidad de los ciclos menstruales debido a una oligo o anovulación como hallazgo común en todas las pacientes. Con la pérdida de la regularidad menstrual, la disminución en la actividad de la progesterona es subóptima o nula sobre el endometrio <sup>3</sup>.

El estímulo persistente por las concentraciones bajas a moderadas de estradiol sobre el endometrio funcional genera proliferación e hipertrofia de las células; por tal razón, el tejido endometrial de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico presenta una respuesta aumentada a las concentraciones de estradiol sin que logre experimentar cambios secuenciales en el crecimiento, diferenciación y descamación celular <sup>3</sup>.

El patrón menstrual de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico varía de irregular tipo opsomenorrea a la amenorrea, reflejando estados de oligovulación y anovulación. El excesivo crecimiento del molde endometrial provoca fragmentación anormal de éste en el momento de su descamación o desprendimiento, resultando algunas veces en episodios menstruales prolongados <sup>3</sup>.

En el ultrasonido, la apariencia del endometrio de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, en algunas ocasiones se encuentra excesivamente adelgazado e hiperecogénico. Tanto los andrógenos como la progesterona son antiproliferativos a nivel endometrial. Sin embargo, ante el estímulo persistente de los estrógenos sobre la capa funcional del endometrio, la línea endometrial se puede observar engrosada e hiperecogénica <sup>3</sup>.

No existe evidencia de que los estrógenos por sí solos sean carcinogénicos en el humano; sin embargo, su actividad proliferativa y su acción como promotor de cáncer sí ha sido demostrada, ya que actúa mediante mecanismos genéticos y epigenéticos sobre células precancerosas, y una estrecha relación entre los estrógenos, factores de crecimiento y oncogenes es importante para el desarrollo de cáncer en humanos <sup>4</sup>.

### **Endometrio y Resistencia a la insulina e Hiperandrogenemia**

La anovulación persistente en la mujer con síndrome de ovario poliquístico frecuentemente se asocia a hiperinsulinemia e hiperandrogenemia. La resistencia a la insulina (RI) eleva las concentraciones séricas de la molécula de insulina en ayuno y postprandial. La testosterona total, la testosterona libre, la androstenediona, la dehidroepiandrosterona sulfatada y el índice de masa corporal, están incrementados en la mujer con síndrome de ovario poliquístico comparado con las mujeres que no lo padecen <sup>3</sup>.

Las concentraciones séricas de estrógenos están aumentadas en la mujer con síndrome de ovario poliquístico debido a un incremento de la conversión periférica de androstenediona a estrona en el tejido adiposo; y los niveles séricos de estradiol libre y testosterona libre se encuentran aumentados debido a la hiperinsulinemia que repercute en la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) <sup>3</sup>. El crecimiento y diferenciación endometrial en éstas pacientes esta bajo la influencia de una serie de efectos combinados de los andrógenos, insulina, estrógenos sin oposición de los efectos de la progesterona. En ausencia de esta última hormona, el endometrio no experimenta una transformación secretora normal y está continuamente expuesto al estímulo y efecto mitogénico por los estrógenos que puede generar patrones menstruales esporádicos e irregulares, la formación de pólipos, un crecimiento endometrial aumentado, hiperplasia y cáncer de endometrio <sup>3</sup>.

El incremento en la proliferación celular puede estar relacionado a niveles séricos bajos de progesterona, elevación de la insulina sérica, factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I), elevación de los andrógenos séricos y alteración en los receptores esteroideos y coactivadores. Tanto la insulina como los andrógenos tienen efectos directos en la función endometrial in vitro, incluyendo una disminución en la decidualización endometrial <sup>3</sup>. La resistencia a la insulina afecta al 25% de la población general, esto dependiendo del grado de obesidad, y cerca del 50% al 70% de las mujeres obesas con Síndrome de ovario poliquístico presentan grados variables de resistencia a la insulina. La ausencia de los efectos de la progesterona y de la proteína transportadora del factor de crecimiento insulinoide (IGFBP) asociado a la anovulación, hiperinsulinemia e hiperandrogenemia estimulan la proliferación endometrial, favoreciendo la aparición de hiperplasia o de cáncer de endometrio <sup>3</sup>.

En el ciclo menstrual de una mujer sana, los receptores de andrógenos (RA) son regulados a la alta por los estrógenos y regulados a la baja por efecto de la progesterona. Los mismos andrógenos también incrementan la expresión de RA a nivel endometrial, teniendo un efecto sinérgico con los estrógenos. Existe una sobre expresión de los receptores de andrógenos en las pacientes con SOP como resultado de la estimulación estrogénica y androgénica persistente favoreciendo la disfunción endometrial. Además se ha encontrado que la insulina regula a la alta la actividad de la aromatasa a nivel de las glándulas y del estroma endometrial, incrementando la concentración de estrógenos locales <sup>4</sup>.

## **Hiperplasia Endometrial**

La hiperplasia endometrial se define histológicamente como el crecimiento aumentado de la capa estroma glandular del endometrio y clínicamente se presenta en la paciente como sangrado uterino anormal. Por si sola no representa riesgo para la salud de la paciente, sin embargo es importante ya que se considera tanto un precursor como un marcador para cáncer de endometrio y particularmente en la presencia de atipia celular <sup>5</sup>.

Su incidencia varía ampliamente dependiendo de la edad y de sus manifestaciones. En mujeres premenopáusicas asintomáticas la incidencia de hiperplasia endometrial sin atipia es < 5%, y con atipia es < 1% <sup>5</sup>.

Los principales factores de riesgo para hiperplasia endometrial son similares a los del cáncer de endometrio. Los mas notables son el incremento en el índice de masa corporal y la nuliparidad; otros importantes son la anovulación crónica, menarca temprana, menopausia tardía y la Diabetes Mellitus <sup>5</sup>.

En mujeres premenopáusicas con sangrado uterino anormal la incidencia ha sido reportada tan alta como del 10%. En mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico y opsomenorrea se ha reportado una incidencia > 20% <sup>5</sup>. Esto es importante tenerlo en cuenta ya que del 10% al 20% de los carcinomas endometriales ocurren en mujeres antes de la menopausia, principalmente entre los 40 y 50 años de edad. En las mujeres postmenopáusicas con sangrado uterino anormal el riesgo de hiperplasia endometrial es menor (sin atipia 4%, con atipia 2%), mientras que el riesgo de carcinoma endometrial es mucho mayor (24%) <sup>5</sup>.

Actualmente se utilizan dos sistemas de clasificación diagnóstica histológica: el primer sistema de Neoplasia Intraepitelial Endometrial (NIE), que tiene su origen en estudios moleculares realizando un análisis monoclonal y mutacional del tejido endometrial hiperplásico, incluyendo una larga escala de características topográficas, alteraciones citológicas y estructurales de la muestra (**Cuadro 2**) <sup>5</sup>; el segundo sistema es el propuesto en 1994 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), éste contempla cuatro subcategorías de hiperplasia del endometrio, incorporando hallazgos citológicos y estructurales del molde endometrial, así como el porcentaje de riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, que van del 1% al 29%, resultados basados en grandes estudios de cohorte <sup>5,6,7</sup>. (**Cuadro 3**)

**Cuadro 2.** Sistema de Clasificación Neoplasia Intraepitelial Endometrial

Sistema de Clasificación de la Hiperplasia Endometrial (HE) Neoplasia Intraepitelial Endometrial (NIE)					
CLASE	Hallazgos Topográficos	Criterio Diagnóstico	Categoría	Riesgo Cáncer	Tratamiento
H.E. Benigna	Difusos	No aplica (NA)	Efecto hormonal benigno	0,6 %	No tratamiento ó Tx hormonal
N.I.E.	Focal Progresando a difuso (Clonal)	Glándulas exceden estroma Células epiteliales con abundantes glándulas Lesión > 1 mm Ausencia de carcinoma	Precanceroso	19 %	Tratamiento hormonal ó Tratamiento quirúrgico
Adenocarcinoma endometrio	Focal Progresando a difuso (Clonal)	No aplica (NA)	Cáncer	(NA)	Tratamiento quirúrgico

Fuente: Armstrong A, Hurd W, Elguero S, Barker N, Zanotti K. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia. ELSEVIER, Journal of Minimally Invasive Gynecology. September/October, 2012, Vol. 19, No. 5: 562 – 571.

**Cuadro 3.** Sistema Clasificación: Organización Mundial de la Salud 1994

Sistema Clasificación de la Hiperplasia Endometrial (HE) (OMS94)				
CLASE	Hallazgo Histológico	Riesgo Cáncer	Tratamiento	
Simple	Proliferación células glandulares sin cambios	1 %	Terapia Hormonal	
Compleja	Proliferación células glandulares, múltiples y distorcionadas	3 %	Hormonal o Cirugía	
Simple con atipia	Hallazgos HE simple, células individuales con atipia	8 %	Cirugía u Hormonal (Fertilidad)	
Compleja con atipia	Hallazgos HE compleja, células individuales con atipia	29 %	Cirugía u Hormonal (Fertilidad)	

Fuente: Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of untreated hyperplasia in 170 patients. Cancer. 1985; Vol. 56: 403 – 412.

El sistema de la OMS actualmente es el más utilizado por los especialistas en anatomía patológica; prácticamente, la presencia de atipia celular en el tejido endometrial hiperplásico es el criterio histológico más importante utilizado para establecer el riesgo de progresión a malignidad, y la presencia o la ausencia de atipia es rutinariamente utilizada por los ginecólogos para determinar el manejo de la hiperplasia endometrial <sup>5</sup>. Sin embargo éste sistema tiene el gran inconveniente de utilizar criterios histológicos relativamente subjetivos, resultando en una baja reproducibilidad y poco acuerdo interobservador <sup>5</sup>. El tratamiento más recomendado para casos de hiperplasia endometrial sin atipia es el farmacológico a base de progestinas, mientras que en casos con atipia celular el manejo quirúrgico es el más recomendado; salvo en circunstancias donde las pacientes desean preservar su fertilidad, el tratamiento farmacológico hormonal a base de progestinas es el de elección <sup>5</sup>.

### **Pólipo Endometrial**

Otro tipo de patología endometrial presente en las pacientes con Síndrome de ovario poliquístico son los pólipos endometriales. Son neoformaciones endocavitarias debidas a la proliferación focal de la capa basal del endometrio, que adelgaza la capa funcional que lo rodea e individualiza. Son frecuentes entre los 40 y 50 años. Se pueden clasificar en únicos, múltiples, pediculados, sésiles, funcionales, con edema del estroma y maduración irregular, hiperplásicos (35%), y atróficos o no funcionales (45%) <sup>8</sup>. La incidencia se desconoce porque la mayoría son asintomáticos. La prevalencia se ha reportado del 7,8% al 34,9% <sup>9</sup>. En la población mexicana, en un estudio retrospectivo de 8 años, con un total de 5103 pacientes evaluadas, se encontraron pólipos endometriales en 641 de ellas (12,6%), de las cuales 490 (76,4%) eran premenopáusicas y 151 (23,4%) postmenopáusicas <sup>8</sup>.

El riesgo de progresión a malignidad es del 0% - 12,9%, se incrementa con la edad, menopausia, pólipos mayores a 15 mm, hipertensión arterial y uso del Tamoxifeno. La regresión es espontánea en el 25% de los casos durante el primer año de seguimiento y en aquellos pólipos menores de 10 mm <sup>9</sup>. Las causas exactas que explican la formación de pólipos endometriales, se desconocen y su heterogeneidad hace que la identificación de una causa única sea imposible.

El factor genético puede contribuir en el desarrollo de los pólipos endometriales, con anomalías en los cromosomas 6 y 12, que puede alterar el proceso de la proliferación resultando en un crecimiento aumentado del endometrio y formación del pólipo. Se han encontrado alteraciones en los niveles endometriales de las metaloproteinasas y citocinas en pacientes portadoras de pólipos comparadas a las de un grupo control. Sin embargo se desconocen los cambios tisulares que explican la fisiopatología. Los estrógenos y la progesterona regulan el balance de la proliferación y la apoptosis en el endometrio normal<sup>9</sup>.

Parece que tanto los estrógenos como la progesterona contribuyen en el crecimiento de las glándulas endometriales, el tejido estromal y las arterias espirales que le dan el aspecto típico al pólipo<sup>9</sup>. Se ha encontrado asociación causal con los pólipos endometriales y el índice masa corporal (IMC) > 26,4 Kg/m<sup>2</sup>, con la Circunferencia Abdominal > 89,1 cm, al índice cintura cadera (ICC) > 0,85, niveles séricos de prolactina > 35 ng/ml, y resistencia a la insulina<sup>10</sup>.

### **Antecedentes y estudios previos**

Para lograr confirmar o descartar la patología endometrial en pacientes con síndrome de ovario poliquístico que se presentan con sangrado menstrual anormal o por hallazgos anormales en la ultrasonografía pélvica, algunos investigadores realizan una biopsia de endometrio utilizando una cánula de Pipelle cuando el grosor endometrial es mayor o igual a 9 mm por ultrasonido pélvico (esto basado en observaciones internas no publicadas como umbral para hiperplasia endometrial) o en pacientes con historia de menstruaciones irregulares o en caso de más de 12 meses de amenorrea<sup>11</sup>.

Peri y Levine<sup>12</sup>, del departamento de radiología del Centro médico Beth Israel Deaconess en Boston Massachusetts, en su estudio retrospectivo a 8 años (1998 – 2005), analizaron a 245 pacientes con historia de Síndrome de ovario poliquístico, el objetivo de dicho estudio fue encontrar la incidencia y la significancia del grosor endometrial así como la apariencia homogénea o heterogénea del endometrio en estas pacientes, evaluada por medio de ultrasonografía pélvica. Reportaron en sus resultados a 227 pacientes con endometrio de apariencia homogénea con un grosor que iba de 1 a 17 mm, a 18 pacientes con endometrio de apariencia heterogénea con grosor entre los 4 a 23 mm, de éstas 18 pacientes, 9 presentaron un endometrio de apariencia quística y de estas 9 pacientes, a 5 se les realizó una biopsia de endometrio encontrando un caso de hiperplasia simple, un caso de hiperplasia con atipia, dos con endometrio en fase proliferativa y un caso con tejido insuficiente.

No se encontraron casos de hiperplasia de endometrio en las pacientes que a la evaluación ultrasonográfica pélvica presentaron endometrio con apariencia homogénea. Concluyen que el endometrio de apariencia heterogénea quística esta asociado a una fase endometrial proliferativa prolongada secundaria a una anovulación crónica así como hallazgos histológicos de hiperplasia de endometrio.

McCormick y colaboradores <sup>11</sup>, de la Universidad de Cincinnati (EUA), en su estudio de cohorte retrospectivo, durante enero del 2000 a abril del 2006, analizaron a 33 mujeres por biopsia de endometrio a ciegas con una cánula de Pipelle evaluando previamente la línea endometrial por ultrasonografía pélvica. Encontraron hiperplasia endometrial en 10 de las 33 pacientes evaluadas (30%); de éstas 10 mujeres, 6 presentaron hiperplasia simple sin atipia, 2 hiperplasia compleja sin atipia, 2 hiperplasia compleja con atipia y ninguna con adenocarcinoma. Menos de 5 pacientes con hiperplasia tenían historia de diabetes, hipertensión, tabaquismo, alcoholismo, endometriosis, hipotiroidismo, depresión, variables que no fueron estadísticamente evaluadas. Por regresión lineal encontraron que por cada unidad que incrementaba el índice de masa corporal (IMC) el endometrio engrosaba 0,52 mm ( $P=0,007$ ), y por regresión logística encontraron que por cada 1 mm que incrementaba el grosor endometrial el OR para hiperplasia endometrial incrementaba 1,48% (IC 95% 1,04 - 2,10), y que un grosor endometrial mayor o igual a 9,35 mm tenía un 100% de sensibilidad y un 56% de especificidad para el diagnóstico de hiperplasia, con valor predictivo positivo de 50% y valor predictivo negativo del 100%. El estudio no indicó asociación con el intervalo de tiempo de ciclos intermenstruales e hiperplasia, ni el tiempo de duración de la amenorrea. Determinaron que el síndrome de ovario poliquístico es un factor de riesgo independiente para hiperplasia endometrial al igual que la resistencia a la insulina y que el IMC es un predictor de engrosamiento endometrial.

Park y colaboradores <sup>13</sup>, de la Universidad de Keimyung de Corea, en su estudio observacional prospectivo evaluaron a 117 mujeres con síndrome de ovario poliquístico definido por los criterios de Rotterdam, por medio de ultrasonografía endovaginal y biopsia endometrial, que fueron realizadas y analizadas por un mismo investigador para evitar la variación interobservador. De los resultados resaltó que 90 mujeres presentaron un endometrio proliferativo (76,9%), 25 casos de hiperplasia endometrial (21,4%) y 2 casos de adenocarcinoma de endometrio (1,7%). De los 25 casos que presentaron hiperplasia, 15 (12,8%) tuvieron hiperplasia simple sin atipia, 6 (5,1%) hiperplasia compleja sin atipia y 4 (3,4%) hiperplasia compleja con atipia. Determinaron que sólo el engrosamiento endometrial y la edad (mayores de 25,5 años) fueron predictores significativos de patología endometrial.

Utilizando como punto de corte un grosor endometrial de 8,5 mm hallaron patología en el endometrio con una sensibilidad del 77,8% y una especificidad del 56,7%.

Holm y colaboradores <sup>14</sup>, de la Universidad de Odense, Dinamarca, en su estudio observacional retrospectivo transversal, evaluaron a 963 mujeres premenopáusicas referidas con el diagnóstico de Síndrome de ovario poliquístico y/o hirsutismo de 1997 a 2008, se les evaluó clínicamente mediante historia clínica, examen físico, IMC, medición de la circunferencia de la cintura, ultrasonido transvaginal, valoración del hirsutismo mediante la escala de Ferriman Gallwey, valoración de los niveles séricos de andrógenos, biopsia de endometrio a ciegas. Los resultados reportaron que el 78% de la mujeres evaluadas eran caucásicas, con edad promedio de 30 años, un IMC promedio de 26,8 kg/m<sup>2</sup> (con rango de 22,9 – 32,5 kg/m<sup>2</sup>), una circunferencia abdominal de 88,5 cm en promedio (rango 77 – 103 cm) y un índice cintura/cadera de 0,83 (0,77 – 0,89). El 94% de las pacientes presentaron hiperandrogenismo clínico o bioquímico, el 53% presentaron ciclos anovulatorios, y el 45% poliquistosis ovárica. Del total de mujeres analizadas, 10 (1,0%) presentaron hiperplasia endometrial, 6 de éstas hiperplasia simple sin atipia, 3 hiperplasia compleja sin atipia y una paciente hiperplasia compleja con atipia. Una sola paciente (0,1%) presentó adenocarcinoma de endometrio tipo I de bajo grado en estadio IA (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia F.I.G.O.). En conclusión, encontraron baja prevalencia de hiperplasia endometrial y de cáncer de endometrio en las mujeres evaluadas en su estudio con síndrome de ovario poliquístico o con hiperandrogenismo idiopático, además no recomendaron el estudio de endometrio de rutina para todas las pacientes que padecen este síndrome.

Iatrakis y colaboradores <sup>15</sup>, de cuatro centros médicos en Atenas, Grecia, evaluaron la repercusión que tiene la resistencia a la insulina (RI) sobre el grosor endometrial en pacientes con y sin Síndrome de ovario poliquístico (SOP); incluyeron un total de 51 pacientes en dicho estudio y los dividieron en tres grupos: Grupo A (n=15) pacientes con RI sin SOP, Grupo B (n=16) pacientes con SOP sin RI, Grupo C (n=20) o grupo control, pacientes sin SOP y sin RI. A todas las pacientes se les evaluó el grosor endometrial por medio de ultrasonografía endovaginal entre el día 6 y 10 del ciclo menstrual. Los resultados fueron los siguientes: el grosor endometrial promedio fue significativamente mayor en el grupo B con SOP (11,1mm) y en el grupo A con RI (9,6mm), en comparación con el grupo C control (6,2mm) ( $p < 0,001$ ). Con esto concluyeron que en ambos grupos, pacientes con RI y en las pacientes con SOP, el grosor endometrial ultrasonográficamente evaluado es mayor que el de pacientes sin dichas patologías.

Sólo pocos estudios recomiendan implementar el estudio del endometrio en pacientes con amenorrea y oligomenorrea. Así, el riesgo de hiperplasia endometrial y de cáncer de endometrio en mujeres con síndrome de ovario poliquístico es aún controversial. El hiperandrogenismo podría ser el elemento clave para el desarrollo de hiperplasia de endometrio<sup>14</sup>. Existe una cantidad pequeña a moderada de bibliografía que evalúa la relación del síndrome de ovario poliquístico con el cáncer de endometrio. Existe información de calidad moderada que apoya el hecho de que las mujeres que padecen éste síndrome tienen un aumento en el riesgo de cáncer de endometrio de 2,7 veces (IC 95%, 1,0 a 7,3). La mayor parte de estos cánceres son bien diferenciados y tienen buen pronóstico. No existe acuerdo sobre la modalidad o momento óptimo para evaluar y vigilar a las mujeres en busca de cáncer de endometrio o cambios endometriales precursores con el uso del ultrasonido, biopsia endometrial, o ambos<sup>16</sup>.

No existe un consenso sobre el límite máximo en el grosor endometrial (valorado por ultrasonografía endovaginal) y su correlación histopatológica con dichas patologías en pacientes con Síndrome de ovario poliquístico, e igualmente la mayoría de los autores no recomiendan el uso rutinario de la biopsia de endometrio para determinar las alteraciones histológicas en todas las pacientes. La decisión de realizar una evaluación en busca de patología premaligna o maligna debe basarse en factores clínicos, que incluyan la duración de la amenorrea, la existencia de sangrado uterino anormal, el grosor y la apariencia del endometrio en imagen y la edad de la paciente.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

- ¿Serán la edad, el índice de masa corporal, el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina los principales factores de riesgo para el desarrollo de patología endometrial?
- ¿Será los 12 mm de grosor endometrial un adecuado punto de corte para predecir hiperplasia endometrial?
- ¿Tendrán los pólipos endometriales, la hiperplasia endometrial y el cáncer de endometrio la misma frecuencia en la población mexicana a estudiar que en la reportada en la literatura mundial?
- ¿Son la ultrasonografía endovaginal y la biopsia endometrial histeroscópica estudios adecuados, solos o en combinación, para el diagnóstico de patología endometrial en pacientes con síndrome de ovario poliquístico?

## **JUSTIFICACIÓN**

Existe información con nivel de evidencia de calidad moderada que apoya que las mujeres que padecen de Síndrome de ovario poliquístico tienen un aumento en el riesgo de cáncer de endometrio de 2,7 veces (IC 95%, 1,0 a 7,3). No existe acuerdo sobre la modalidad o momento óptimo para evaluar y vigilar a las mujeres en busca de cáncer de endometrio o cambios endometriales precursores con el uso del ultrasonido, biopsia endometrial, o ambos. La decisión de evaluar en busca de patología maligna debe basarse en factores clínicos, que incluyan la duración de la amenorrea, la existencia de sangrado uterino anormal, el grosor y la apariencia del endometrio en imagen y la edad de la paciente.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar los factores predictivos de patología endometrial en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar los principales factores de riesgo de la población de estudio que se relacionan con la génesis de la patología endometrial.
- Determinar el punto de corte del grosor endometrial por vía ultrasonográfica predictor de hiperplasia.
- Conocer la frecuencia de pólipos endometriales, hiperplasia endometrial y de sus subtipos histológicos así como del cáncer de endometrio en la población de estudio.
- Conocer la correlación diagnóstica que existe entre el ultrasonido endovaginal y la biopsia endometrial histeroscópica para la detección de la patología endometrial.

## **HIPÓTESIS**

El estímulo traumático crónico del endometrio como la observada en las pacientes con estímulo persistente de los estrógenos endógenos sin oposición, la anovulación crónica y el síndrome de ovario poliquístico, así como el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina, pueden relacionarse en la génesis de la patología endometrial. El ultrasonido endovaginal y la biopsia endometrial histeroscópica, solos o en combinación pueden ser buenos estudios para la detección de dicha patología endometrial (pólipos, hiperplasia o carcinoma).

## **DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO**

### **Diseño de estudio**

Es un estudio descriptivo, abierto, observacional, prospectivo, transversal.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

**Muestra:** Aleatoria simple.

**Universo de población:** Todas la pacientes que acudan a consulta de primera vez en la clínica de ginecología endocrinológica del servicio de biología de la reproducción humana durante un periodo de tiempo de 12 meses.

**Tipo de muestra:** Aleatoria simple.

**Tamaño de la muestra:** Todas la pacientes que acudan a consulta de primera vez en la clínica de ginecología endocrinológica del servicio de biología de la reproducción humana con el diagnóstico de Síndrome de ovario poliquístico por los criterios de Rotterdam durante un periodo de tiempo de 12 meses.

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

#### **Criterios de Inclusión**

Todas la pacientes en edad reproductiva entre los 18 y los 38 años, que acudan a consulta de primera vez en la clínica de ginecoendocrinología del servicio de biología de la reproducción humana, con el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) por los criterios de Rotterdam, con o sin oligovulación o anovulación, hiperandrogenismo o hiperandrogenemia, presencia o ausencia de morfología ovárica ultrasonográfica de SOP, que asocie o no comorbilidades, durante un periodo de tiempo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre del 2013.

#### **Criterios de Exclusión**

Aquellas pacientes que acudan a consulta subsecuente con el diagnóstico de Síndrome de ovario poliquístico en la clínica de ginecoendocrinología del servicio de biología de la reproducción humana y que hayan recibido tratamiento hormonal oral, local o parenteral a base de estrógenos y/o progesterona o en un lapso menor a 3 meses de haber suspendido el tratamiento.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

<b><u>VARIABLES DE ESTUDIO</u></b>		
Variable	Indicador	Definición
1) Edad	Años	Independiente, Cuantitativa, Continua
2) Índice de Masa Corporal	Kg/m <sup>2</sup>	Independiente, Cuantitativa, Continua
3) Estado nutricional	Bajo peso Peso normal Sobrepeso Obesidad	Independiente, Cualitativa, Ordinal  <u>Bajo peso</u> : < 18 Kg/m <sup>2</sup> <u>Peso normal</u> : 18 - 24,9 Kg/m <sup>2</sup> <u>Sobrepeso</u> : 25 - 29,9 Kg/m <sup>2</sup> <u>Obesidad</u> : > 30 Kg/m <sup>2</sup>
4) Patrón menstrual		Independiente, Cualitativa, Nominal
- Eumenorrea	Sí o No	<u>Eumenorrea</u> : Ciclos menstruales cada 25 a 34 días, de 4 a 9 días de duración y con una cantidad de 40 a 70 ml.
- Oligomenorrea	Sí o No	<u>Oligomenorrea</u> : Duración del ciclo menstrual < 3 días.
- Polimenorrea	Sí o No	<u>Polimenorrea</u> : Duración del ciclo menstrual > 10 días.
- Opsomenorrea	Sí o No	<u>Opsomenorrea</u> : Ciclos menstruales cada 35 días o más.
- Proyomenorrea	Sí o No	<u>Proyomenorrea</u> : Ciclos menstruales cada 24 días o menos.
- Hipomenorrea	Sí o No	<u>Hipomenorrea</u> : Sangrado menstrual < 30 ml.
- Hipermenorrea	Sí o No	<u>Hipermenorrea</u> : Sangrado menstrual > 80 ml.
5) Tiempo evolución del patron menstrual		Independiente, Cualitativa, Nominal
- Eumenorrea	Sí o No	<u>Eumenorrea</u> : Ciclos menstruales cada 25 a 34 días, de 4 a 9 días de duración y con una cantidad de 40 a 70 ml.
- Desde la menarca	Sí o No	
- < a 5 años	Sí o No	<u>Menarca</u> : Primer periodo menstrual en la vida de una mujer.
- > a 5 años	Sí o No	
5) Hiperandrogenemia	Sí o No	Independiente, Cualitativa, Nominal  <u>Hiperandrogenemia</u> : concentraciones de andrógenos séricos por encima del limite superior. Testosterona total: 0,2 - 0,8 ng/ml Testosterona libre: 0,6 - 3 pg/ml Delta 4 androstenediona: 0,5 - 2,7 ng/ml 17alfaHidroxiProgesterona: 0,5 - 2 ng/ml DHEA: 2 - 9 ug/L DHEAS: 50 - 275 ug/dl o < 2700 ng/ml
6) Morfología ovárica ultrasonográfica	Normal o Anormal	Independiente, Cualitativa, Nominal  <u>Anormal</u> : Presencia de más de 12 folículos subcorticales de 2 a 10 mm, o un volumen ovárico > 10 cc.

<b><u>VARIABLES DE ESTUDIO</u></b>		
7) Co-morbilidades		Independiente, Cualitativa, Nominal
- Hipertensión arterial	Sí o No	<p><u>Hipertensión arterial</u>: dos tomas de tensión arterial braquial con 6 horas de diferencia &gt; o = a 140/90 mmHg, o con administración de terapia antihipertensiva.</p> <p><u>Diabetes mellitus</u>: dos tomas de glucosa sérica en ayunas &gt; o = 126 mg/dl con o sin síntomas de diabetes o con administración de hipoglucemiantes orales o terapia insulínica. O &gt; o = 200 mg/dl en una toma al azar. O HbAc1 &gt;6,5%.</p> <p><u>Insulino resistencia</u>: presencia de acantosis nigricans, glucosa sérica en ayunas de 110 – 125 mg/dl, glucosa sérica post carga de 75 gramos glucosa entre 140 – 199 mg/dl, insulina séica &gt; 30 U, HOMA-IR &gt;2,5.</p> <p><u>Síndrome metabólico</u>: obesidad abdominal mujeres &gt; 88 cm, triglicéridos séricos &gt;o= 150 mg/dl, HDL-C &lt; 50 mg/dl, presión arterial &gt;o= 130/85 mmHg, glucosa en ayuno &gt;o= 110 mg/dl.</p>
- Diabetes mellitus	Sí o No	
- Insulino resistencia	Sí o No	
- Síndrome metabólico	Sí o No	
8) Patología endometrial		Dependiente, Cualitativa, Nominal
- Pólipo endometrial	Sí o No	<p><u>Pólipo endometrial</u>: nódulo benigno, pediculado o sésil, de endometrio basal o funcional o una combinación de ambos.</p> <p><u>Hiperplasia endometrial</u>: alteraciones histológicas en la arquitectura celular con pérdida de la relación núcleo citoplasma.</p> <p><u>Cáncer endometrial</u>: completa pérdida de la arquitectura celular habitual del tejido endometrial, presencia de células sugestivas a adenocarcinoma endometrial.</p> <p><u>Asincronía o Disincronía glándulo–estromal</u>: hallazgo histológico de pérdida de la relación cronológica entre el tejido estromal y el grandular del endometrio.</p>
- Hiperplasia endometrial	Sí o No	
- Cáncer endometrial	Sí o No	
- Asincronía o Disincronía glándulo - estromal	Sí o No	

## CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO

Con el presente trabajo pretendemos establecer los principales factores predictivos y de riesgo para el desarrollo de patología endometrial, para poder inferir sobre ellos y evitar el desarrollo de alguna alteración en dicha zona. Estableciendo la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de estudio de gabinete mejoraremos la eficacia diagnóstica. Así entonces, conociendo un punto de corte óptimo del grosor endometrial vía ultrasonográfica podremos detectar de forma más temprana la patología endometrial y darle tratamiento temprano a la paciente para evitar la progresión de la enfermedad con un desenlace mortal.

## METODOLOGÍA

El protocolo de investigación fue sometido a los comités de investigación y de bioética de dicha institución de salud y fue aprobado con número de registro **HJM2243/13-R**. Se captaron a todas las pacientes mujeres que acudieron a cita de primera vez a la consulta de ginecología endocrinológica del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México, durante el periodo de tiempo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre del 2013, con edades entre los 18 y los 38 años, portadoras del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), que contaran al menos con dos de los tres criterios de Rotterdam (2003) y que no se les estuviera administrando algún medicamento hormonal a base de estrógenos y/o progesterona ya sea por vía oral, parenteral o transdérmica o que tal medicamento hormonal lo hubiera suspendido en un lapso  $\geq$  a 3 meses. A las pacientes incluidas al estudio se les interrogó por su periodo menstrual describiendo dicho patrón en tiempo de evolución en meses, se les analizó su antropometría, se determinó su estado nutricional mediante el Índice de Masa Corporal (IMC) según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS); se les exploró en busca de acantosis nigricans (hiperpigmentación, hiperqueratosis y papilomatosis de la piel) en sitios corporales como cuello, axilas, pliegue submamario, pliegue abdominal, ingles, este como parámetro clínico indirecto de resistencia a la insulina, además se les calculó el índice de Ferriman Galwey para determinar el grado de hirsutismo (hiperandrogenismo) tomando en cuenta para su diagnóstico una cifra mínima de 8 puntos y una máxima de 36 puntos (valorando 9 sitios anatómicos). Dentro de los estudios de laboratorio a las pacientes se les analizaron los valores séricos en ayuno de glucosa e insulina y se determinó el HOMA-IR como parámetro objetivo para el diagnóstico de Resistencia a la Insulina tomando como cifra corte  $\geq$  2,5. Además se analizó la concentración sérica del perfil androgénico basal en ayuno (Testosterona Total TT, Testosterona Libre TL, Delta 4 Androstenediona Ad, Dehidroepiandrosterona DHEA, Dehidroepiandrosterona sulfato DHEAS, 17 alfa Hidroxiprogesterona) en los días 2 al 4 del ciclo menstrual en pacientes eumenorreicas o al azar matutino en pacientes con ciclos menstruales opsomenorreicos o amenorreicos. Dentro de los estudios de gabinete, a las pacientes del estudio se les realizó ultrasonografía endovaginal basal en los días 2 al 4 del ciclo menstrual en pacientes eumenorreicas o al azar en las pacientes con ciclos menstruales opsomenorreicos o amenorreicos con la finalidad de determinar la morfología y volumen ovárico así como el grosor endometrial y se tomó como punto de corte  $\geq$  12 mm para alta sospecha de presentar hiperplasia de endometrio.

Con la finalidad de valorar la cavidad uterina en busca de patología endometrial, previamente descartando embarazo mediante prueba inmunológica en orina en aquellas pacientes con alta sospecha, a todas las pacientes del estudio se les realizó una histeroscopia diagnóstica de consultorio, por medio de un histeroscopio rígido tipo Bettocchi® de 4 mm de diámetro (Karl Storz, Tuttlingen, Alemania) con canal operatorio 1,2 mm, flujo continuo, y un telescopio con óptica de lentes cilíndricos Hopkins® de 2,9 mm de diámetro con ángulo de visión oblicua de 30°, utilizando como medio de distensión de la cavidad uterina un medio líquido de baja viscosidad con electrolitos, solución fisiológica al 0,9%; dicho estudio se llevó a cabo durante la fase proliferativa temprana del ciclo menstrual de pacientes eumenorreicas o al azar en las pacientes con ciclos menstruales opsomenorreicos o amenorreicos. Además mediante pinza microhisteroscópica para biopsia (Karl Storz, Tuttlingen, Alemania) bajo visión directa y a través del canal operatorio del histeroscopio se logró tomar muestra para análisis histopatológico del tejido endometrial y en aquellas circunstancias donde la muestra de tejido fuera muy pequeña o insuficiente para tal análisis se procedía a realizar igualmente en consultorio aspiración manual endouterina por medio de una cánula de 4 mm, con adecuada tolerancia de las pacientes. Tanto la histeroscopia diagnóstica de consultorio como la biopsia endometrial fue realizada por un mismo médico capacitado en dicha técnica para evitar diferencias interobservador en la unidad de histeroscopia del servicio de ginecología del Hospital Juárez de México, y el análisis histopatológico de todas las muestras de tejido endometrial fue realizado por un mismo anatomopatólogo de dicho centro hospitalario para evitar igualmente diferencias interobservador.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico de las variables cuantitativas se realizó tomando el grupo de pacientes con patología endometrial contra el grupo control (ausencia de patología endometrial) mediante prueba *t de Student*. Los datos se analizaron en el programa computacional Graphpad Prism 5.0. El índice kappa para comparación de inter evaluadores se realizó en la calculadora rápida de Graphpad Software en línea. En las gráficas se ilustran la media de los valores y el error estándar. Los valores de  $p < 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos. Por involucrar pruebas diagnósticas, se determinó: sensibilidad, especificidad.

## RESULTADOS

En el estudio se incluyeron un total de 50 pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP) de la consulta externa del servicio de biología de la reproducción humana en la clínica de ginecología endocrinológica del Hospital Juárez de México durante un periodo de 12 meses.

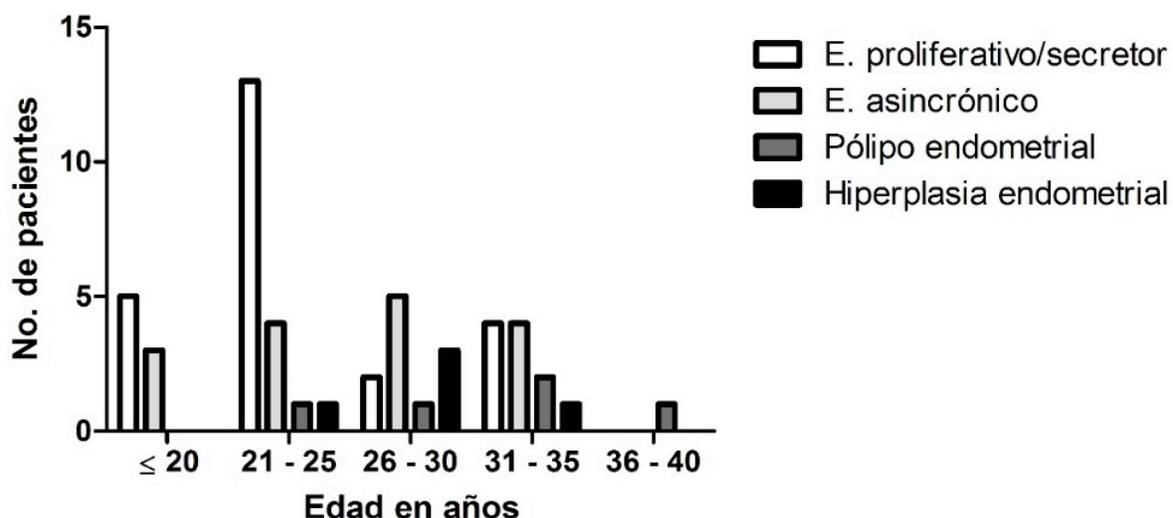
Del total de las pacientes con SOP se encontraron 24 casos (48%) con el diagnóstico histológico de endometrio proliferativo o secretor (grupo control), 16 casos (32%) con diagnóstico de endometrio asincrónico o disociación estromo-glandular y diez casos con patología endometrial que incluyeron, 5 casos (10%) con diagnóstico de pólipo endometrial y 5 casos (10%) con diagnóstico de hiperplasia endometrial simple sin atipia (**Cuadro 4**). Se determinaron diversos parámetros clínicos con el propósito de encontrar la asociación de las variables al desarrollo de patología endometrial en el SOP.

**Cuadro 4.** Diagnóstico histológico según la biopsia del tejido endometrial.

Diagnóstico Histológico	Número de pacientes (%)
Endometrio proliferativo o secretor	24 (48)
Endometrio asincrónico	16 (32)
Pólipo endometrial	5 (10)
Hiperplasia simple sin atipia	5 (10)
<b>Total</b>	<b>50 (100)</b>

La edad de las pacientes incluidas en el estudio fue desde los 18 y hasta los 38 años. La mayor concentración de pacientes se encuentra en el rango de edad entre los 21 a 25 años (Gráfico 1).

Gráfica 1. Representación gráfica del número de pacientes según la edad y grupo de estudio.



En el análisis estadístico encontramos que la media de edad de las pacientes con pólipo endometrial es significativamente mayor a las pacientes con endometrio proliferativo/secretor (grupo control) ( $31.60 \pm 5.59$  años contra  $24.50 \pm 5.16$  años;  $p = 0.020$ ). El análisis estadístico determinó que las pacientes con pólipo endometrial tuvieron en promedio siete años más que las pacientes control ( $p < 0.05$ ) (Cuadro 5). No se identificaron diferencias significativas entre las pacientes con endometrio proliferativo/secretor (pacientes control) y las pacientes con endometrio asincrónico o con hiperplasia endometrial (Cuadro 6).

Cuadro 5. Análisis estadístico de pacientes con Pólipo endometrial según la edad.

Variable	Endometrio proliferativo/secretor n = 24	Endometrio asincrónico n = 16	p	Pólipo endometrial n = 5	p	Hiperplasia endometrial n = 5	p
Edad	24.50 ± 5.16	25.93 ± 4.66	0.325	31.60 ± 5.59	<b>0.020*</b>	27.80 ± 2.77	0.076

\*Significancia estadística  $p < 0.05$

**Cuadro 6.** Distribución de la edad de las pacientes con SOP según diagnóstico histológico.

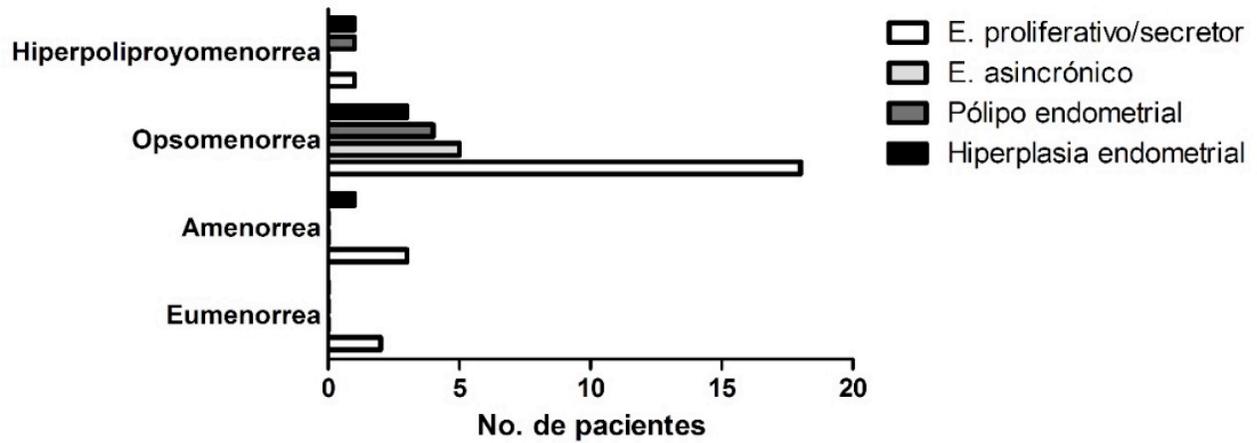
Edad (años)	Endometrio proliferativo/secretor n = 24 (%)	Endometrio asincrónico n = 16 (%)	Pólipo endometrial n = 5 (%)	Hiperplasia endometrial n = 5 (%)
≤ 20	5 (20.83)	3 (18,75)	0 (0.00)	0 (0.00)
21 - 25	13 (54.16)	4 (25.00)	1 (20.00)	1 (20.00)
26 - 30	2 (8.33)	5 (31.25)	1 (20.00)	3 (60.00)
31 - 35	4 (16.66)	4 (25.00)	2 (40.00)	1 (20.00)
36 - 38	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (20.00)	0 (0.00)

Con respecto al patrón menstrual la opsomenorrea fue el patrón más frecuente encontrado en condiciones normales y de enfermedad endometrial. El análisis mediante  $\chi^2$  no encontró diferencias significativas entre los grupos estudiados. Los patrones menstruales identificados en las pacientes con SOP fueron la eumenorrea, amenorrea, opsomenorrea, hiperpoliproiomenorrea. El patrón predominantemente identificado fue la opsomenorrea con un 75% para las pacientes con endometrio proliferativo/secretor y las pacientes con endometrio asincrónico, 75% de las pacientes con pólipo endometrial y 80% de las pacientes con hiperplasia endometrial. El análisis estadístico no reveló diferencias significativas entre los patrones menstruales de cada grupo de pacientes (**Cuadro 7 y Gráfica 2**).

**Cuadro 7.** Distribución de la población con SOP por patrón menstrual.

Patrón menstrual	Endometrio proliferativo/secretor n = 24 (%)	Endometrio asincrónico n = 16 (%)	Pólipo endometrial n = 5 (%)	Hiperplasia endometrial n = 5 (%)
Eumenorrea	2 (8.33)	1 (6.25)	0 (0.00)	0 (0.00)
Amenorrea	3 (12.50)	3 (18.75)	0 (0.00)	0 (0.00)
Opsomenorrea	18 (75.00)	12 (75.00)	5 (100)	4 (80.00)
Hiperpoliproiomenorrea	1 (4.16)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (20.00)

**Gráfica 2.** Representación gráfica del número de pacientes según el patrón menstrual.



El tiempo de evolución del patrón menstrual de las pacientes con SOP fue determinado mediante interrogatorio de las pacientes. En la tabla se enumeran los promedios del tiempo de evolución en meses. El análisis estadístico mediante prueba de t reveló que no existen diferencias significativas entre el tiempo de evolución del patrón menstrual entre las pacientes control (ausencia de patología endometrial) o las pacientes con patología endometrial (**Cuadro 8**).

**Cuadro 8.** Distribución de la población por tiempo de evolución del patrón menstrual y análisis estadístico mediante prueba de t.

Variable	Endometrio proliferativo/secretor n = 24	Endometrio asincrónico n = 16	p	Pólipo endometrial n = 5	p	Hiperplasia endometrial n = 5	p
Tiempo de evolución (meses)	35.78 ± 22.03	43.50 ± 20.61	0.216	38.40 ± 33.29	0.926	60.80 ± 50.46	0.360

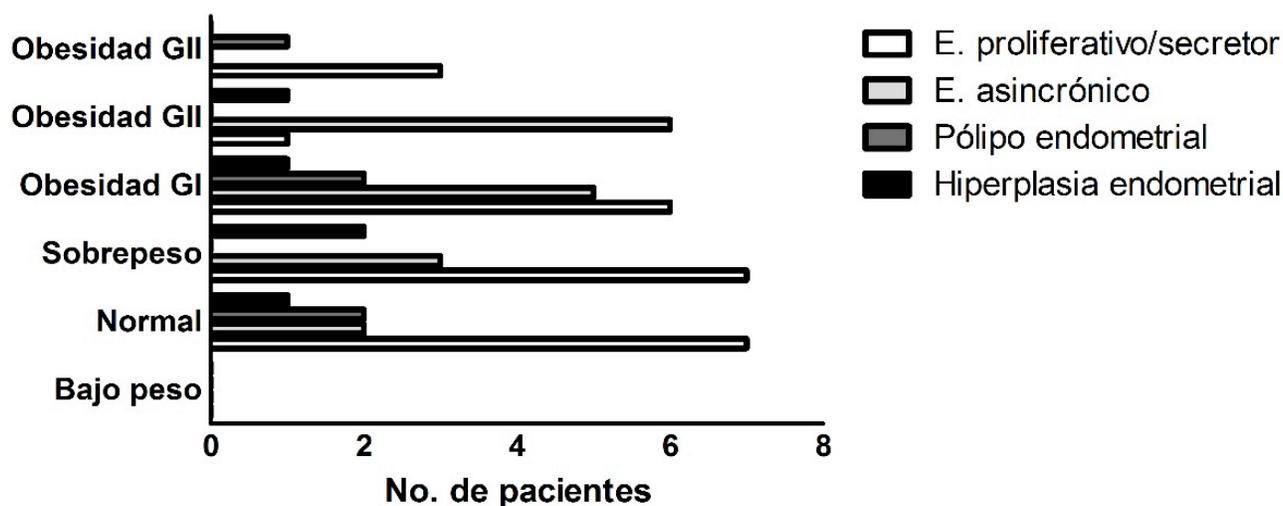
Significancia estadística  $p < 0.05$

El estado nutricional de las pacientes con SOP fue analizado determinando el índice de masa corporal (IMC). La tendencia observada fue la presencia de obesidad grado I en las pacientes de todos los grupos (**Cuadro 9 y Gráfico 3**). El análisis estadístico mediante prueba de t determinó que no existen diferencias significativas entre el IMC de pacientes con SOP sin y con patología endometrial (**Cuadro 10**).

**Cuadro 9.** Distribución de la población con SOP según el índice de masa corporal.

Índice de masa corporal (IMC)	Endometrio proliferativo/secretor n = 24 (%)	Endometrio asincrónico n = 16 (%)	Pólipo endometrial n = 5 (%)	Hiperplasia endometrial n = 5 (%)
Bajo peso (< 18.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Normal (18.50-24.99)	7 (29.16)	2 (12.50)	2 (40.00)	1 (20.00)
Sobrepeso (25.00-29.99)	7 (29.16)	3 (18.75)	0 (0.00)	2 (40.00)
Obesidad grado I (30.00-34.99)	6 (25.00)	5 (31.25)	2 (40.00)	1 (20.00)
Obesidad grado II (35.00-39.99)	1 (4.16)	6 (37.50)	0 (0.00)	1 (20.00)
Obesidad grado III ( $\geq$ 40.00)	3 (12.50)	0 (0.00)	1 (20.00)	0 (0.00)

**Gráfica 3.** Número de pacientes según el grado nutricional por IMC para los grupos de estudio.



**Cuadro 10.** Correlación del IMC de pacientes con SOP con y sin patología endometrial.

Variable	Endometrio proliferativo/secretor n = 24	Endometrio asincrónico n = 16	$\rho$	Pólipo endometrial n = 5	$\rho$	Hiperplasia endometrial n = 5	$\rho$
IMC	28.83 ± 7.20	32.80 ± 5.25	0.058	30.62 ± 8.11	0.470	29.13 ± 5.97	0.750

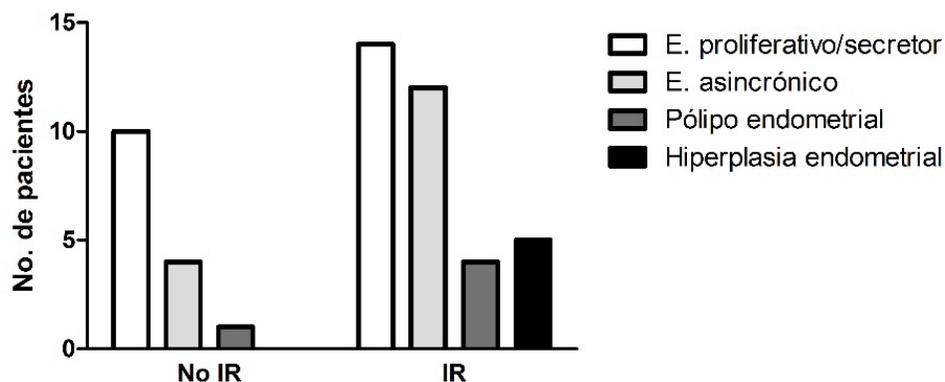
Significancia estadística  $p < 0.05$

La resistencia a la insulina (RI) se determinó mediante la evaluación del modelo homeostático (HOMA-IR). La RI predominó en todas las pacientes con y sin patología endometrial de los diferentes grupos de estudio (**Cuadro 11 y Gráfica 4**). El análisis estadístico mediante  $\chi^2$  y prueba t determinaron que no existen diferencias significativas en los patrones de resistencia a la insulina en pacientes con SOP sin o con enfermedad endometrial. (**Cuadro 12**).

**Cuadro 11.** Distribución de la población con SOP en base al índice HOMA-IR.

HOMA-IR	Endometrio proliferativo/secretor n = 24 (%)	Endometrio asincrónico n = 16 (%)	Pólipo endometrial n = 5 (%)	Hiperplasia endometrial n = 5 (%)
Normal (<2.5)	10 (41.66)	4 (25.00)	1 (20.00)	0 (0.00)
Resistencia a la insulina ( $\geq 2.5$ )	14 (58.33)	12 (75.00)	4 (80.00)	5 (100)

**Gráfica 4.** Número de pacientes según el estado de resistencia a la insulina para los grupos de estudio.



**Cuadro 12.** El análisis estadístico mediante  $\chi^2$  y prueba t en los patrones de resistencia a la insulina en pacientes con SOP con o sin patología endometrial.

Variable	Endometrio proliferativo/secretor n = 24	Endometrio asincrónico n = 16	p	Pólipo endometrial n = 5	p	Hiperplasia endometrial n = 5	p
HOMA-IR	3.38 ± 2.25	5.20 ± 4.31	0.147	7.61 ± 6.26	0.088	6.06 ± 5.24	0.214

Significancia estadística  $p < 0.05$

La presencia o ausencia clínica de acantosis nigricans fue utilizada como marcador indirecto de resistencia a la insulina. La acantosis nigricans fue identificada en el 58.33% de las pacientes control (endometrio normal), en el 93.75% de las pacientes con endometrio asincrónico, 80% en las pacientes con pólipo endometrial y 80% de las pacientes con hiperplasia endometrial (**Cuadro 13**). El análisis  $\chi^2$  indicó una diferencia significativa para las pacientes con endometrio asincrónico que desarrollan mayor acantosis nigricans que las pacientes con endometrio proliferativo/secretor.

**Cuadro 13.** Distribución de la población con acantosis nigricans en pacientes con SOP.

Acantosis nigricans	Endometrio proliferativo/secretor n = 24 (%)	Endometrio asincrónico n = 16 (%)	Pólipo endometrial n = 5 (%)	Hiperplasia endometrial n = 5 (%)
Ausencia	10 (41.66)	1 (6.25)*	1 (20.00)	1 (20.00)
Presencia	14 (58.33)	15 (93.75)*	4 (80.00)	4 (80.00)

\*Significancia estadística  $p < 0.05$

Se analizaron los niveles sanguíneos de testosterona total (TT), testosterona libre (TL), delta-4-androstenediona (D4A), 17-alfa-hidroxiprogesterona (17aOHP), dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) (**Cuadro 14**).

**Cuadro 14.** Distribución de pacientes en base a los niveles sanguíneos de andrógenos.

Andrógenos	Endometrio proliferativo/secretor n = 24 (%)	Endometrio asincrónico n = 16 (%)	Pólipo endometrial n = 5 (%)	Hiperplasia endometrial n = 5 (%)
Testosterona total				
< 0.2 ng/mL	0 (0.00)	1 (6.25)	0 (0.00)	1 (20.00)
0.2 – 0.8 ng/mL	23 (95.83)	12 (75.00)	5 (100)	4 (80.00)
> 0.8 ng/mL	1 (4.16)	3 (18.75)	0 (0.00)	0 (0.00)
Testosterona libre				
< 0.6 pg/mL	6 (25.00)	6 (37.50)	2 (40.00)	3 (60.00)
0.6 – 3.0 pg/mL	10 (41.66)	7 (43.75)	1 (20.00)	1 (20.00)
> 3.0 pg/mL	8 (33.33)	3 (18.75)	2 (40.00)	1 (20.00)
Delta-4-androstenediona				
< 0.5 ng/mL	0 (0.00)	1 (6.25)	2 (40.00)	1 (20.00)
0.5 – 2.7 ng/mL	16 (66.66)	7 (43.75)	3 (60.00)	2 (40.00)
> 2.7 ng/mL	8 (33.33)	8 (50.00)	0 (0.00)	2 (40.00)
17-alfa-hidroxiprogesterona				
< 0.5 ng/mL	5 (20.83)	2 (12.50)	1 (20.00)	3 (60.00)
0.5 – 2 ng/mL	17 (70.83)	14 (87.50)	4 (80.00)	2 (40.00)
> 2 ng/mL	2 (8.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
DHEA				
< 2 ug/mL	2 (8.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
2 – 9 ug/mL	14 (58.33)	11 (68.75)	4 (80.00)	5 (100)
> 9 ug/mL	8 (33.33)	5 (31.25)	1 (20.00)	0 (0.00)
DHEAS				
< 2700 ng/mL	23 (95.83)	13 (81.25)	0 (0.00)	0 (0.00)
≥ 2700 ng/mL	1 (4.16)	3 (18.75)	5 (100)	5 (100)

DHEA = dehidroepiandrosterona; DHEAS = dehidroepiandrosterona sulfato.

Los niveles de testosterona total fueron menores en las pacientes con diagnóstico de pólipo endometrial e hiperplasia endometrial en relación al control ( $0.32 \pm 0.12$ ,  $p = 0.010$  y  $0.32 \pm 0.16$ ,  $p = 0.028$  contra  $0.59 \pm 0.38$ ). Como valor significativo obtuvimos también los niveles de DHEAS que fueron mayores en las pacientes con diagnóstico de pólipo endometrial e hiperplasia endometrial ( $3254.80 \pm 480.30$ ,  $p = 0.049$  y  $2914.68 \pm 37.73$ ,  $p = 0.007$ ). En el resto de los valores el análisis estadístico mediante prueba de t no identificó diferencias significativas (**Cuadro 15**).

**Cuadro 15.** Andrógenos séricos y análisis estadístico mediante prueba de t.

Variable	Endometrio proliferativo/secretor (n = 24)	Endometrio asincrónico (n = 16)	$\rho$	Pólipo endometrial (n = 5)	$\rho$	Hiperplasia endometrial (n = 5)	$\rho$
TT	0.59 $\pm 0.38$	0.85 $\pm 1.37$	0.333	0.32 $\pm 0.12$	<b>0.010*</b>	0.32 $\pm 0.16$	<b>0.028*</b>
TL	2.30 $\pm 2.05$	1.52 $\pm 1.79$	0.269	3.00 $\pm 3.65$	0.862	1.24 $\pm 1.99$	0.105
D4A	2.52 $\pm 2.05$	2.8 $\pm 1.90$	0.391	1.19 $\pm 0.96$	0.088	2.12 $\pm 2.16$	0.418
17aOHP	1.23 $\pm 1.38$	0.86 $\pm 0.45$	0.552	0.778 $\pm 0.39$	0.470	0.58 $\pm 0.23$	0.099
DHEA	7.79 $\pm 4.62$	7.41 $\pm 4.61$	0.740	8.76 $\pm 6.72$	0.930	5.00 $\pm 2.70$	0.156
DHEAS	1864.19 $\pm 815.72$	1577.75 $\pm 1035.13$	0.094	3254.80 $\pm 480.30$	<b>0.049*</b>	2914.68 $\pm 37.73$	<b>0.007**</b>

TT = testosterona total; TL = Testosterona libre; D4A = delta 4 androstenediona; 17aOHP = 17 alfa hidroxiprogesterona; DHEA = dehidroepiandrosterona; DHEA S = dehidroepiandrosterona sulfato

\*Significancia estadística  $p < 0.05$

El análisis estadístico mediante prueba de t determinó que las pacientes con enfermedad endometrial presentaron valores menores de testosterona total y valores mayores de dehidroepiandrosterona sulfato en comparación a las pacientes control.

El análisis estadístico del grosor endometrial mediante prueba de t determinó que el grosor endometrial es mayor en las pacientes con pólipos endometriales que las pacientes control con endometrio proliferativo o secretor. No se observó una diferencia significativa entre el grosor del endometrio en las pacientes con hiperplasia y las pacientes control (**Cuadro 16**).

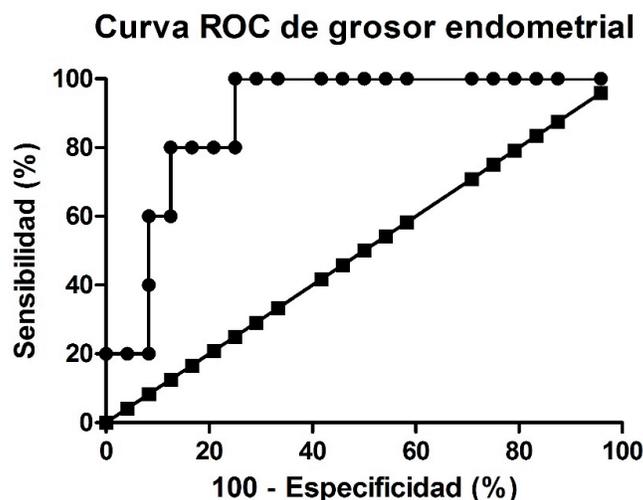
**Cuadro 16.** Distribución y análisis estadístico del grosor endometrial por ultrasonografía endovaginal.

Parámetro clínico por USG	Endometrio proliferativo/secretor n = 24	Endometrio asincrónico n = 16	p	Pólipo endometrial n = 5	p	Hiperplasia endometrial n = 5	p
Grosor endometrial (mm)	5.89 ± 2.78	6.40 ± 2.08	0.240	9.68 ± 2.77	0.007**	10.04 ± 8.35	0.325

USG = Ultrasonografía. \*Significancia estadística  $p < 0.05$

El grosor endometrial de las pacientes fue analizado mediante análisis de curva ROC. El área bajo la curva para el análisis del grosor endometrial fue de 0.89 (intervalo de confianza de 95%, 0.7599-1.013;  $p = 0.006$ ). El valor es significativo tomando en cuenta que un valor por encima de 0.5 representa que la detección no es causa del azar y el valor de  $p$  fue  $< 0.005$ . También determinamos que el uso del grosor endometrial de 8.1 mm como punto de corte diagnóstico brinda una sensibilidad de 80% y una especificidad de 87.50% (**Gráfica 5**).

**Gráfica 5.** Representación gráfica de la curva ROC para el grosor endometrial.



En cuanto a la histeroscopia diagnóstica de consultorio, todas las pacientes fueron evaluadas por un único observador y la muestra de tejido endometrial para biopsia fue colectada en todas las pacientes del estudio por este mismo médico observador. Las muestras de tejido fueron sometidas a análisis histológico por un único médico anatómopatólogo y el resultado fue considerado como el diagnóstico de certeza. Según las características visuales macroscópicas del endometrio al momento de la realización de la histeroscopia, se encontró un endometrio proliferativo o secretor en 27 pacientes (54%), endometrio disincrónico en 11 pacientes (22%), endometrio polipoide en 8 pacientes (16%) e hiperplasia endometrial focal en 4 pacientes (8%) (**Cuadro 17**).

**Cuadro 17.** Diagnóstico histeroscópico según los hallazgos macroscópicos.

Diagnóstico Histeroscópico	Número de pacientes (%)
Endometrio proliferativo o secretor	27 (54)
Endometrio disincrónico	11 (22)
Endometrio polipoide	8 (16)
Hiperplasia endometrial focal	4 (8)
<b>Total</b>	50 (100)

Comparando éste resultado macroscópico con el resultado microscópico obtenido en el reporte histológico, se logró corroborar el diagnóstico de certeza en varias pacientes. En 4 pacientes con hiperplasia endometrial focal encontrada en la histeroscopia, se logró corroborar éste diagnóstico mediante el análisis histológico, reportando hiperplasia endometrial simple sin atipia; sólo en una paciente no se logró corroborar éste diagnóstico histeroscópico, ya que los hallazgos de la histeroscopia eran compatibles con un endometrio proliferativo, mientras que el análisis histológico reportó una hiperplasia endometrial simple sin atipia.

Por otro lado, de las 8 pacientes con un endometrio polipoide encontrado en la histeroscopia, sólo en cinco de ellas se logró corroborar el diagnóstico mediante el reporte de la biopsia, que coincidió con el diagnóstico de pólipo endometrial, mientras que en las restantes 3 el análisis histológico reportó endometrio asincrónico.

Para determinar la precisión diagnóstica de la histeroscopia, se compararon ambos métodos (histeroscopia y reporte histológico) mediante un análisis de concordancia para variables cualitativas o prueba de kappa (**Cuadro 18**).

**Cuadro 18.** Análisis de concordancia para variables cualitativas por prueba de kappa.

	Negativo	Positivo
Negativo	37*	1
Positivo	3	9*

	A	B	Total
A	37	1	38
B	3	9	12
Total	40	10	50

\*Concordancia observada: 46 (92.00%). Concordancia esperada al azar: 32.8 (65.60%)

Kappa= 0.767 / 95% intervalo confianza: De 0.552 a 0.983

Fuerza de la concordancia: Buena.

En dicho cuadro, se consideró negativo cuando era endometrio proliferativo, secretor o disincrónico, y se consideró positivo cuando hubo hiperplasia o pólipo endometrial. En la primera columna, la primera fila corresponde a los valores en los que ambos observadores consideraron negativos los hallazgos, en la segunda fila se insertaron los valores que el primer observador (histeroscopia) consideró hallazgos positivos, pero el segundo observador (reporte histológico) consideró hallazgos negativos. En la segunda columna se colocaron en la primera fila los valores que el primer observador (histeroscopia) consideró hallazgos negativos y el segundo observador positivos, y en la segunda fila se colocaron los valores que ambos observadores consideraron hallazgos positivos. Con un valor *kappa* de 0.767 se determinó que la histeroscopia tiene buena precisión diagnóstica (92%), cuando la probabilidad de concordancia al azar se encuentra por debajo de los 65.60% (**Cuadro 18**).

## DISCUSIÓN

En la mujer con síndrome de ovario poliquístico hay una pérdida de la regularidad de los ciclos menstruales debido a una oligo o anovulación como hallazgo común en todas las pacientes. Con la pérdida de la regularidad menstrual, la disminución en la actividad de la progesterona es subóptima o nula sobre el endometrio. El estímulo persistente por las concentraciones bajas a moderadas de estradiol sobre el endometrio funcional genera proliferación e hipertrofia de las células; por tal razón, el tejido endometrial de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico presenta una respuesta aumentada a las concentraciones de estradiol sin que logre experimentar cambios secuenciales en el crecimiento, diferenciación y descamación celular. No existe evidencia de que los estrógenos por sí solos sean carcinogénicos en el humano; sin embargo, su actividad proliferativa y su acción como promotor de cáncer sí ha sido demostrada, ya que actúa mediante mecanismos genéticos y epigenéticos sobre células precancerosas, y una estrecha relación entre los estrógenos, factores de crecimiento y oncogenes es importante para el desarrollo de cáncer en humanos.

Las concentraciones séricas de estrógenos están aumentadas en la mujer con síndrome de ovario poliquístico debido a un incremento de la conversión periférica de androstenediona a estrona en el tejido adiposo; y los niveles séricos de estradiol libre y testosterona libre se encuentran aumentados debido a la hiperinsulinemia que repercute en la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)<sup>3</sup>. El crecimiento y diferenciación endometrial en éstas pacientes esta bajo la influencia de una serie de efectos combinados de los andrógenos, insulina, estrógenos sin oposición de los efectos de la progesterona.

En ausencia de esta última hormona, el endometrio no experimenta una transformación secretora normal y está continuamente expuesto al estímulo y efecto mitogénico por los estrógenos que puede generar patrones menstruales esporádicos e irregulares, la formación de pólipos, un crecimiento endometrial aumentado, hiperplasia y cáncer de endometrio. El incremento en la proliferación celular puede estar relacionado a niveles séricos bajos de progesterona, elevación de la insulina sérica, factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I), elevación de los andrógenos séricos y alteración en los receptores esteroideos y coactivadores.

La ausencia de los efectos de la progesterona y de la proteína transportadora del factor de crecimiento insulinoide (IGFBP) asociado a la anovulación, hiperinsulinemia e hiperandrogenemia estimulan la proliferación endometrial, favoreciendo la aparición de hiperplasia o de cáncer de endometrio. Existe una sobre expresión de los receptores de andrógenos en las pacientes con SOP como resultado de la estimulación estrogénica y androgénica persistente favoreciendo la disfunción endometrial. Además se ha encontrado que la insulina regula a la alta la actividad de la aromatasa a nivel de las glándulas y del estroma endometrial, incrementando la concentración de estrógenos locales.

En el estudio de cohorte retrospectivo de McCormick y colaboradores <sup>11</sup>, donde se analizaron a 33 mujeres por biopsia de endometrio a ciegas con una cánula de Pipelle evaluando previamente la línea endometrial por ultrasonografía pélvica, encontraron hiperplasia endometrial en 10 de las 33 pacientes evaluadas (30%); de éstas 10 mujeres, 6 presentaron hiperplasia simple sin atipia (18%), 2 hiperplasia compleja sin atipia, 2 hiperplasia compleja con atipia y ninguna con adenocarcinoma. Por regresión lineal encontraron que por cada unidad que incrementaba el índice de masa corporal (IMC) el endometrio engrosaba 0,52 mm ( $p=0,007$ ), y por regresión logística encontraron que por cada 1 mm que incrementaba el grosor endometrial el OR para hiperplasia endometrial incrementaba 1,48% (IC 95% 1,04 - 2,10), y que un grosor endometrial mayor o igual a 9,35 mm tenía un 100% de sensibilidad y un 56% de especificidad para el diagnóstico de hiperplasia, con valor predictivo positivo de 50% y valor predictivo negativo del 100%. Determinaron que el síndrome de ovario poliquístico es un factor de riesgo independiente para hiperplasia endometrial al igual que la resistencia a la insulina y que el IMC es un predictor de engrosamiento endometrial.

En el estudio observacional prospectivo de Park y colaboradores <sup>13</sup>, donde evaluaron a 117 mujeres con síndrome de ovario poliquístico por medio de ultrasonografía endovaginal y biopsia endometrial, encontraron 25 casos de hiperplasia endometrial (21,4%) y 2 casos de adenocarcinoma de endometrio (1,7%). De los 25 casos que presentaron hiperplasia, 15 (12,8%) tuvieron hiperplasia simple sin atipia, 6 (5,1%) hiperplasia compleja sin atipia y 4 (3,4%) hiperplasia compleja con atipia. Determinaron que sólo el engrosamiento endometrial y la edad (mayores de 25,5 años) fueron predictores significativos de patología endometrial. Utilizando como punto de corte un grosor endometrial de 8,5 mm hallaron patología en el endometrio con una sensibilidad del 77,8% y una especificidad del 56,7%.

En el estudio observacional retrospectivo transversal de Holm y colaboradores <sup>14</sup>, con 963 mujeres premenopáusicas referidas con el diagnóstico de SOP, se les evaluó clínicamente mediante historia clínica, examen físico, IMC, medición de la circunferencia de la cintura, ultrasonido transvaginal, valoración del hirsutismo mediante la escala de Ferriman Gallwey, valoración de los niveles séricos de andrógenos, biopsia de endometrio a ciegas. Del total de mujeres analizadas, 10 (1,0%) presentaron hiperplasia endometrial, 6 de éstas hiperplasia simple sin atipia, 3 hiperplasia compleja sin atipia y una paciente hiperplasia compleja con atipia. Una sola paciente (0,1%) presentó adenocarcinoma de endometrio tipo I de bajo grado en estadio IA (FIGO). Concluyeron que existe una baja prevalencia de hiperplasia endometrial y de cáncer de endometrio en las mujeres evaluadas en su estudio con SOP o con hiperandrogenismo idiopático.

En el estudio de Iatrakis y colaboradores <sup>15</sup>, evaluaron la repercusión que tiene la resistencia a la insulina (RI) sobre el grosor endometrial en pacientes con y sin Síndrome de ovario poliquístico (SOP); de un total de 51 pacientes en dicho estudio divididos en tres grupos: Grupo A (n=15) pacientes con RI sin SOP, Grupo B (n=16) pacientes con SOP sin RI, Grupo C (n=20) o grupo control, pacientes sin SOP y sin RI. A todas las pacientes se les evaluó el grosor endometrial por medio de ultrasonografía endovaginal entre el día 6 y 10 del ciclo menstrual, encontraron que el grosor endometrial promedio fue significativamente mayor en el grupo B con SOP (11,1mm) y en el grupo A con RI (9,6mm), en comparación con el grupo C control (6,2mm) ( $p < 0,001$ ); y concluyeron que en ambos grupos, pacientes con RI y en las pacientes con SOP, el grosor endometrial ultrasonográficamente evaluado es mayor que el de pacientes sin dichas patologías.

Comparando estos estudios con el nuestro que fue descriptivo, abierto, observacional, prospectivo, transversal, donde el número de pacientes a estudiar fue de 50, la frecuencia de Hiperplasia endometrial simple sin atipia fue cercanamente similar (10%), sin embargo no encontramos hiperplasia compleja con o sin atipia ni adenocarcinoma de endometrio en las muestras de tejido endometrial enviadas para el análisis histopatológico. Encontramos que las pacientes con pólipo endometrial tuvieron en promedio siete años más (31 años) que las pacientes sin patología endometrial. No encontramos significancia estadística en el efecto del IMC y la resistencia a la insulina (RI) en las pacientes con SOP a la hora de correlacionar con las pacientes que presentaron patología endometrial (Pólipo o Hiperplasia Endometrial); sí

encontramos correlación estadísticamente significativa con la hiperandrogenemia, específicamente el andrógeno DHEAS estuvo incrementado en las pacientes con SOP, en las que se encontró además asociado con pólipo endometrial e hiperplasia endometrial. A la hora de analizar el grosor endometrial de las pacientes mediante análisis de curva ROC, determinamos que el uso del grosor endometrial de 8.1 mm como punto de corte diagnóstico brinda una sensibilidad de 80% y una especificidad de 87.50%. Por lo tanto podemos extraer de nuestro estudio que únicamente la edad de la paciente (mayor a 31 años) y el grosor endometrial (mayor 8.1 mm como punto de corte diagnóstico con sensibilidad de 80% y especificidad de 87.50%) son factores predictivos de patología endometrial con resultados significativamente estadísticos, específicamente para pólipos endometriales y no así para la hiperplasia de endometrio.

## **CONCLUSIONES**

- La frecuencia de patología endometrial encontrada fue: Pólipos endometriales en el 10% y de Hiperplasia endometrial simple sin atipia en el 10% de las pacientes del estudio. No se encontraron pacientes con Hiperplasia endometrial compleja y/o atípica.
- El rango de edad donde se encontró más patología endometrial fue entre los 26 y 35 años. El análisis estadístico determinó que las pacientes con pólipo endometrial tuvieron en promedio siete años más que las pacientes control (31 años).
- La opsomenorrea fue el patrón más frecuente encontrado en condiciones normales y de enfermedad endometrial. El análisis mediante  $\chi^2$  no encontró diferencias significativas entre los grupos estudiados.
- El análisis estadístico mediante prueba de *t de student* reveló que no existen diferencias significativas entre el tiempo de evolución en meses del patrón menstrual entre las pacientes sin patología endometrial y las que sí presentaron patología.

- Con respecto al estado nutricional, la tendencia observada fue la presencia de obesidad grado I en las pacientes de todos los grupos. El análisis estadístico mediante prueba de *t de student* determinó que no existen diferencias significativas entre el IMC de pacientes con SOP sin y con patología endometrial.

- La Resistencia a la insulina se presentó en el 90% de las pacientes con patología endometrial y en el 58,3% de las pacientes con ausencia de patología en el endometrio; sin embargo, el análisis estadístico mediante  $\chi^2$  y prueba t determinó que no existen diferencias significativas en los patrones de resistencia a la insulina en pacientes con SOP con o sin enfermedad endometrial.

- El andrógeno que más frecuentemente estuvo elevado fue la Testosterona Libre; sin embargo, el análisis estadístico mediante prueba de *t de student* determinó que las pacientes con enfermedad endometrial presentan valores menores de testosterona total y valores mayores de dehidroepiandrosterona sulfato en comparación a las pacientes sin patología. En el resto de los valores no se identificó diferencias significativas.

- El grosor endometrial es mayor en las pacientes con pólipos endometriales que las pacientes con endometrio proliferativo o secretor. No se observó una diferencia significativa entre el grosor del endometrio en las pacientes con hiperplasia. El grosor endometrial de las pacientes fue analizado mediante análisis de curva ROC y determinamos que el uso del grosor endometrial de 8.1 mm como punto de corte diagnóstico brinda una sensibilidad de 80% y una especificidad de 87.50%.

- Se determinó mediante un análisis de concordancia para variables cualitativas o prueba de kappa, que la histeroscopia tiene buena precisión o fuerza de concordancia al diagnosticar patología endometrial (pólipo o hiperplasia endometrial), con una concordancia o precisión del 92% de las observaciones, cuando la probabilidad de concordancia al azar se encuentra por debajo de los 65.60%.

- La edad de la paciente (mayor a 31 años), la hiperandrogenemia (DHEAs) y el grosor endometrial (mayor 8.1 mm como punto de corte diagnóstico con sensibilidad de 80% y especificidad de 87.50%) son factores predictivos de patología endometrial con resultados significativamente estadísticos, específicamente para pólipos endometriales y no así para la hiperplasia de endometrio.

En resumen, en pacientes portadoras del SOP, encontramos mayor patología endometrial, principalmente entre los 26 y 35 años de edad. Pólipos endometriales e Hiperplasia endometrial simple sin atipia cada una la encontramos en el 10% de las pacientes. No existen diferencias significativas entre el tiempo de evolución en meses del patrón menstrual entre las pacientes sin patología endometrial y las que sí presentaron patología. No encontramos diferencias significativas en los patrones de resistencia a la insulina en pacientes con SOP con o sin enfermedad endometrial, por lo que no encontramos correlación entre la resistencia a la insulina y la presencia de patología endometrial. Las pacientes con patología endometrial presentan valores mayores de dehidroepiandrosterona sulfato en comparación a las pacientes sin patología, por lo que sí encontramos correlación entre la hiperandrogenemia (predominantemente suprarrenal – DHEAs) y la presencia de patología endometrial. Con respecto a la valoración del grosor endometrial por medio de USG endovaginal basal, determinamos que un grosor de 8.1 mm como punto de corte, brinda una sensibilidad del 80% y una especificidad del 87.50% para el diagnóstico de pólipos endometriales y no se observó una diferencia significativa entre el grosor del endometrio en las pacientes con hiperplasia. La histeroscopia tiene buena precisión o fuerza de concordancia (92%) al diagnosticar patología endometrial (pólipo o hiperplasia endometrial).

Con el presente trabajo concluimos que la edad de la paciente (mayor a 31 años), la hiperandrogenemia (DHEAs) y un grosor endometrial (mayor 8.1 mm como punto de corte diagnóstico con sensibilidad del 80% y especificidad del 87.50%) son factores predictivos de patología endometrial en pacientes con SOP, con resultados estadísticamente significativos.

## REFERENCIAS

1. López Rivero LP, Hernández Marín I, Pascacio Sarmiento H, Gordillo Méndez K, Cadena Alfaro GN, Madrid Zavala RM. *Correlación insulino resistencia e hiperandrogenismo, hiperandrogenemia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico*. Ginecol Obstet Mex; enero, 2012; Vol. 80, No 1, pags 30 – 35.
2. De la Jara Díaz JF, Ortega González C. *Síndrome de ovario poliquístico*. Revista mexicana de medicina de la reproducción, Diciembre, 2011; Vol. 4, No 2, pags 51 – 62.
3. Aplin J., Fazleabas A., Glasser S., Giudice L. *The Endometrium*. 2nd. Informa. London, UK. 2008. Pags 683 - 690.
4. Armstrong A, Hurd W, Elguero S, Barker N, Zanotti K. *Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia*. ELSEVIER, Journal of Minimally Invasive Gynecology. September/October, 2012, Vol. 19, No. 5: 562 – 571.
5. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ, *International histological classification and typing of female genital tract tumor*. 2nd ed. New York, NY: Springer-Verlag; 1994: 1 – 189.
6. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. *The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of untreated hyperplasia in 170 patients*. Cancer. 1985; Vol. 56: 403 – 412.
7. Alanis Fuentes J. *Polipectomía histeroscópica en consultorio: análisis de 8 años*. Ginecol Obstet Mex. Junio, 2007; Vol. 75, No. 6: 341 – 346.
8. AAGL Practice Report: *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps*. ELSEVIER, Journal of Minimally Invasive Gynecology. January/February, 2012, Vol. 19, No. 1: 3 – 10.
9. Sánchez L, Siero V, Pérez M. *Increased levels of insuline resistente, prolactin levels, BMI and abdominal circumference in infértiles women with endometrial polyps: a controlled clinical trial*. OB/GYN, Caracas Fertility Center; October, 2012.
10. McCormick B.; Wilburn R.; Thomas M.; Williams D.; Maxwell R.; Aubuchon M. *Endometrial thickness predicts endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome*. Fertility and Sterility, June, 2011; Vol. 95, No 8, pags 2625 – 2627.
11. Peri N, Levine D. *Sonographic evaluation of the endometrium in patients with a history or an appearance of polycystic ovarian syndrome*. American Institute of Ultrasound in Medicine, J Ultrasound Med, 2007; Vol. 26: 55 – 58.

12. Park JC, Lim SY, Jang TK, Bae JG, Kim JI, Rhee JH. *Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome*. Clin Exp Reprod Med, 2011; Vol. 38, No 1, pags 42 – 46.
13. Holm NSL, Glintborg D, Andersen MS, Schledermann D, Ravin P. *The prevalence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome or hyperandrogenism*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012, 00, pags 1 – 4.
14. Iatrakis G, Tsionis C, Adonakis G, Stoikidou M, Parava M, Vouxinou A, Georgopoulos N, Kourounis G. *Polycystic ovarian syndrome, insulin resistance and thickness of the endometrium*. ELSEVIER, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2006; Vol. 127: 218 – 221.
15. Fauser B.; Tarlatzis B.; Rebar R.; Legrp R.; Balen A.; Lobo R.; Carmina E.; et col.; *Consensus on women´s Elath aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASMR-Sponsored 3rd PCOS Consensus Work Group*. Fertility and Sterility, January, 2012; Vol. 97, No 1, pags 28 – 38.e25.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección III, investigación con riesgo mayor al mínimo, se anexó hoja de consentimiento informado.

Título segundo, Capítulo IV De la investigación en **mujeres en edad fértil, embarazadas**, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia, **recién nacidos**; de la utilización de **embriones**, óbitos y fetos y de la fertilización asistida, Artículos 40-56.