



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

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**EFFECTO DEL HIPERANDROGENISMO SOBRE EL PERFIL DE LÍPIDOS EN MUJERES
CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO ATENDIDAS EN LA CLÍNICA DE
GINECOLOGÍA ENDÓCRINA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

TESIS

Que presenta :

DRA. CINTIA MARIEL VILLEGAS RODRÍGUEZ
RESIDENTE DE POSTGRADO DE
ESPECIALIZACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN
PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA
ASESOR METODOLÓGICO

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO
2017.





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

EFFECTO DEL HIPERANDROGENISMO SOBRE EL PERFIL DE LÍPIDOS EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO ATENDIDAS EN LA CLÍNICA DE GINECOLOGÍA ENDÓCRINA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
DIVISION DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIRECTORA, ASESORA Y REVISORA DE TESIS**

**DR. LEOBARDO VALLE MOLINA
MÉDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA
ASESOR METODOLÓGICO**

**DRA. CINTIA MARIEL VILLEGAS RODRÍGUEZ
RESIDENTE DE 6TO. AÑO DE POSGRADO DE ESPECIALIDAD EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

Número de registro: HJM 0252/16-R

DEDICATORIA

A Dios, por haberme permitido vivir hasta este día, acompañarme y guiarme a lo largo de mi vida y mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad. Agradezco todo su amor, fidelidad y espero nunca soltarme de su mano.

A mis padres, quienes me dieron vida y han sido mi guía constante, mi apoyo, mi luz y mi camino, por darme valores, educación, consejos y haberme enseñado a perseguir mis anhelos. Porque a pesar de la distancia siempre me han acompañado con el pensamiento y el corazón. Son mi todo.

A mis hermanos, por ser parte importante de mi vida y representar la unidad familiar, por llenar mi vida de grandes momentos y cuidar de mis padres mientras estoy ausente.

A mis amigos por confiar y creer en mí y haber hecho de esta etapa un trayecto de vivencias y buenos momentos que nunca olvidaré.

Mi amor y agradecimiento eterno por ser los mejores regalos de mi vida.

Cintia Mariel Villegas Rodriguez

AGRADECIMIENTOS

El trabajo intelectual y la vida son un conjunto de encuentros. Entre ellos quiero reconocer profundamente algunos:

Debo empezar agradeciendo de manera especial, sincera y eterna a la Dra. Imelda Hernández Marín, quien me ha brindado el privilegio de ser parte de su selecto grupo de alumnos. Su apoyo, confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación profesional y personal durante estos dos años. Maestra, gracias por el rigor, la inspiración y el ejemplo intelectual, la guía espiritual y la comprensión en todas las esferas de la vida. Para usted mi eterno agradecimiento, la mas alta admiración, estima y espero verla pronto en Bolivia.

Quiero expresar también mi agradecimiento al Dr. Leobardo Valle Molina por su importante aporte y participación activa en el desarrollo de esta tesis. No cabe duda que su participación ha enriquecido el trabajo realizado.

Al Dr. Juan Jiménez Huerta, su interlocución de tan alta calidad intelectual y humanista es impulso de motivación para mí.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional a las que me encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

Muchas gracias y que Dios los bendiga.

ÍNDICE

I.	RESUMEN	5
II.	INTRODUCCIÓN	6
III.	MARCO TEÓRICO	8
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
V.	JUSTIFICACIÓN Y APORTES	29
VI.	OBJETIVOS.....	31
VII.	HIPÓTESIS NULA	31
VIII.	HIPÓTESIS ALTERNA	31
IX.	DISEÑO METODOLÓGICO	32
X.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	36
XI.	RESULTADOS.....	37
XII.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	51
XIII.	CONCLUSIONES	57
XIV.	RECOMENDACIONES.....	58
XV.	BIBLIOGRAFÍA.....	59
XVI.	ANEXOS.....	63

RESUMEN

ANTECEDENTES: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la patología endócrino-metabólica más frecuente en mujeres en edad reproductiva; su injerencia sobre la salud cardiovascular ya está descrita. La dislipidemia es el fenómeno esencial en la progresión del proceso aterosclerótico. El hiperandrogenismo y el metabolismo de los lípidos están íntimamente relacionados, no obstante el rol de los andrógenos en los mecanismos patogénicos todavía no se han definido con precisión.

OBJETIVO: Evaluar el efecto del hiperandrogenismo sobre los niveles de lípidos séricos [colesterol total (cT), lipoproteína de alta densidad (cHDL), lipoproteína de baja densidad (cLDL), lipoproteína de muy baja densidad (cVLDL), triglicéridos (TG), colesterol No-HDL (cNO-HDL) e índice aterogénico de Castelli (IA)] en mujeres jóvenes con SOP.

METODOLOGÍA: Estudio prospectivo, transversal, analítico. Se evaluaron 55 pacientes de 20 a 35 años con el diagnóstico de SOP según criterios de Rotterdam. Se subdividieron en dos grupos según la presencia de exceso de andrógenos clínico y/o bioquímico. Los parámetros evaluados fueron: Escala de Ferriman Gallwey, testosterona total, $\Delta 4$ androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHEA), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), 17 alfa OH progesterona (17-OHP) y testosterona libre (TL). Los parámetros metabólicos cT, cHDL, cLDL, cVLDL, TG, cNo-HDL e IA. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante pruebas de Chi cuadrada, correlación R de Pearson, T de Student y tablas de contingencia.

RESULTADOS: El hiperandrogenismo clínico y bioquímico se presentaron en 81,2% y 68% de casos. La elevación de $\Delta 4$ androstenediona se encontró en 61.8%. La hiperandrogenemia representó importantes modificaciones en las medias de lípidos evaluados. El hiperandrogenismo se correlacionó con la elevación de cLDL y disminución de cHDL, mientras que la hiperandrogenemia se correlacionó con la elevación de cT. La $\Delta 4$ androstenediona se correlacionó con cT, TG y cVLDL, generando riesgo para la elevación de cT [OR 5.182 (IC 95% 1.028 - 26.130)], elevación de TG [OR 4.038 (IC 95% 1.250 - 13.045)], y elevación de cVLDL [OR 5.867 (IC 95% 1.722-19.991)]. La elevación de testosterona total se correlacionó con cLDL e IA, y representó riesgo para la disminución de cHDL [1.441 (IC 95% 1.197 - 1.736)], elevación de cLDL [1.960 (IC 95% 1.490 - 2.579)], y elevación de IA [2.333 (IC 95% 1.689 - 3.224)].

CONCLUSIONES: El exceso de andrógenos genera un importante deterioro de los perfiles lipídicos, con un característico perfil aterogénico.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino-metabólico, heterogéneo, que afecta entre 6%-10% al 15%-21% de las mujeres en edad reproductiva, dependiendo los criterios diagnósticos valorados.^{1,2,4} En la actualidad, el SOP se considera un trastorno complejo que constituye un factor de riesgo para diabetes mellitus, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

En 1984, Mattsson et al. sugirieron por primera vez que las mujeres con SOP pueden tener un mayor riesgo de enfermedad coronaria, basado en un aumento observado en el nivel de triglicéridos en suero, peso corporal y niveles de presión arterial. Posteriormente, la dislipidemia se describe como una característica común en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico.⁵

El mecanismo fisiopatológico fundamental para el desarrollo de enfermedad cardiovascular es la progresión de la aterosclerosis, y la dislipidemia es un importante factor determinante. La elevación de lípidos y lipoproteínas predicen el riesgo de eventos cardiovasculares para las mujeres, y su reducción juega un papel importante en la prevención primaria de patología cardiovascular. Aunque existen descripciones epidemiológicas extensas relacionando la dislipidemia a eventos cardiovasculares para mujeres posmenopáusicas, la experiencia en las mujeres jóvenes es limitada.⁶

La aterosclerosis se inicia a una edad muy joven, y el síndrome de ovario poliquístico puede representar un modelo importante de alteraciones lipídicas comenzando en la adolescencia o edad fértil. De hecho, la dislipidemia es común en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico y representa la causa más común de dislipidemia en mujeres antes de la edad de 40 años. Aunque el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) son considerados como el objetivo principal para reducir las enfermedades cardiovasculares; la mayoría de los autores han centrado la atención de los trastornos metabólicos prevalentes en pacientes con SOP sobre los cambios en los triglicéridos y las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), con relativamente poca atención a otros cambios en los lípidos.³ Las directrices sugeridas por Rotterdam para la evaluación síndrome metabólico se centraron en la necesidad de medir cHDL y triglicéridos con relativamente poco cuidado a la evaluación de otras lipoproteínas.^{6,7}

Durante la década pasada, un grupo de estudios han descrito un aumento de los niveles de cLDL en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, a raíz de esto el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad de exceso de andrógenos y SOP han recomendando que las mujeres con SOP deben tener un perfil completo de lípidos y lipoproteínas como parte de su evaluación del riesgo cardiovascular.^{7,8}

Actualmente se considera al síndrome de ovario poliquístico (SOP) como factor de riesgo clave para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mientras que el exceso de andrógenos es de esencial importancia en el incremento del riesgo cardiovascular asociado con SOP.^{5,6}

Por el momento, el SOP continúa siendo un diagnóstico descriptivo y abarca un heterogéneo grupo de mujeres con grados variables de hiperandrogenismo, anovulación y resistencia a la insulina, y todas estas circunstancias pueden afectar a distintos niveles del metabolismo de los lípidos en diferentes grados. Este panorama heterogéneo puede explicar las diferencias observadas en muchos estudios relacionados con lípidos plasmáticos en pacientes con SOP, considerando además que muchos de ellos no han abordado el efecto del síndrome de ovario poliquístico en el perfil de lípidos teniendo en cuenta los diferentes fenotipos. En un estudio reciente se describe la relevancia del exceso de andrógenos en trastornos en perfil de lípidos, señalando que los fenotipos hiperandrogénicos en adolescentes con síndrome de ovario poliquístico mostraron peores perfiles de lípidos, concluye además que los niveles de triglicéridos y colesterol elevados y la disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad se relacionan negativamente con los andrógenos libres.⁹ Por otra parte, otro estudio demostró una marcada diferencia de niveles totales de colesterol total, lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL), triglicéridos elevados y cHDL disminuidos en pacientes con SOP anovulatorio en relación a las pacientes con SOP ovulatorias.¹⁰

En resumen las pacientes con SOP y exceso de andrógenos se relacionarían con peores perfiles metabólicos aterogénicos. Por lo que resulta esencial para la evaluación de la salud cardiovascular, el identificar los riesgos que implica el hiperandrogenismo en el síndrome de ovario poliquístico.¹¹

MARCO TEÓRICO

1. Síndrome De Ovario Poliquístico.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) constituye la patología endócrino-metabólica más común de mujeres en edad reproductiva. La prevalencia es altamente variable, acorde a los criterios del Instituto Nacional de Salud (NIH) la frecuencia de presentación es de 6 -10% , según criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS) 10 - 17% y la mayor prevalencia de acuerdo a criterios de Rotterdam (ESHRE / ASRM) que alcanza hasta 15 -21 %. ^{1,2, 2,4}

El SOP es una enfermedad multifactorial, y la susceptibilidad de cada individuo esta probablemente determinada por múltiples factores de riesgo genéticos, epigenéticos y ambientales. El síndrome es sobre todo caracterizado por una disfunción ovulatoria e hiperandrogenismo, pero la presentación clínica es heterogénea.

2. Criterios De Diagnóstico Y Fenotipos De SOP.

Los criterios diagnósticos propuestos para el SOP incluyen los emitidos por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) en 1990; que define al SOP como la presencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y oligomenorrea/anovulación. Más tarde, en 2003, el Consenso de Rotterdam presenta la descripción del ovario poliquístico en ultrasonido como un nuevo criterio que se añade a los dos criterios anteriores del NIH, y señala que el diagnóstico requiere dos de cada tres de estos criterios. A su vez, la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS) considera posteriormente que el exceso de andrógenos es un evento central en la patogénesis y el desarrollo de la enfermedad, y este criterio por lo tanto debe estar presente prioritariamente y acompañado por uno de los otros dos: oligomenorrea y/o morfología ovárica poliquística.

Ver Figura 1). En todos los casos, la exclusión de otros trastornos de exceso de andrógenos así como otras causas de oligomenorrea o anovulación (hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea y el exceso de andrógenos inducido por fármacos) es obligada. ¹²

Cuando se considera la definición de SOP acorde a los criterios de Rotterdam, se tienen en consecuencia diferentes fenotipos, además del fenotipo clásico, en el que las pacientes presentan hiperandrogenismo y oligomenorrea con o sin poliquistosis ovárica en ultrasonido.

Estos nuevos fenotipos son el " fenotipo ovulatorio", lo que significa hiperandrogenismo y poliquistosis ovárica en una mujer ovulatoria, y el " fenotipo no hiperandrogénico ", en el que están presentes oligomenorrea y poliquistosis ovárica, sin hiperandrogenismo manifiesto.

En 2012 NIH llevó a cabo un Taller de SOP con un enfoque y metodología basada en la evidencia que, entre otros temas evaluó las ventajas e inconvenientes de los criterios diagnósticos existentes. El panel recomienda el uso más amplio de los criterios de ESHRE / ASRM 2003, pero acompañada de una descripción detallada del fenotipo de síndrome de ovario poliquístico incluido. ^{(Ver Figura 2) 1}

3. Metabolismo De Los Andrógenos.

Los andrógenos y los precursores androgénicos son producidos por los ovarios y las cortezas suprarrenales en cantidades similares en respuesta a hormona luteinizante (LH) y hormona adenocorticotropa (ACTH), respectivamente. Aproximadamente la mitad de la testosterona surge del metabolismo periférico de los precursores secretados en el hígado, la piel y la grasa, donde los factores que regulan estas conversiones son menos claros, aunque el rol estimulante de la insulina es ampliamente reconocido. Los andrógenos no solo están sometidos a un estricto control de retroalimentación negativa neuroendocrina, por el contrario, la respuesta androgénica ovárica a la LH parece estar normalmente modulada por mecanismos intra-ováricos para optimizar la formación de andrógenos y estrógenos, con el fin de promover la maduración folicular, ya que mientras que los andrógenos son sustratos esenciales para la formación de estradiol, en exceso dificultan la ovulación. En parte, esta modulación se realiza mediante la desensibilización homóloga de las células de teca a LH, que minimiza la respuesta androgénica a altos niveles de LH comenzando con la desensibilización a nivel del receptor de LH. En parte, la modulación parece lograrse mediante mecanismos parácrinos contra reguladores y estimuladores que actúan principalmente sobre la actividad del citocromo P450c17 (enzima clave que regula la síntesis de andrógenos), como paso limitante de la formación de esteroides sexuales. El exceso de insulina es un modulador extra-ovárico que tiene el potencial de sobreponerse a los mecanismos inhibitorios intra-ováricos de la producción de andrógenos.¹³

La testosterona sérica existe en gran proporción 60% ligada a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), ligada a albumina en un 38% y una proporción mínima de aproximadamente 2% en un estado libre circulante. La SHBG es producida por el hígado, y su concentración disminuye de manera proporcional con la concentración de andrógenos.¹⁴

4. Metabolismo De Los Lípidos

Los lípidos desempeñan diversos roles biológicos: fuente de energía, precursor en la producción de hormonas esteroideas, y son componente del ácido biliar, por nombrar algunos. Dado que los lípidos son insolubles en el plasma, son transportados en el torrente sanguíneo por lipoproteínas, que consisten en colesterol esterificado y no esterificado, triglicéridos, fosfolípidos y proteínas (apoproteínas). Hay cinco lipoproteínas principales: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDLs), cLDL y cHDL. El metabolismo anormal de las lipoproteínas es un factor predisponente para la aterosclerosis, particularmente concentraciones aumentadas de apo B-100 que contienen cLDL. La lipoproteína cLDL oxidada es aterogénica, causando daño endotelial, alteración del tono vascular y reclutamiento de monocitos y macrófagos, entre otros efectos. Por el contrario, cHDL tiene una amplia variedad de propiedades antiaterogénicas, que van desde el transporte de colesterol inverso de la periferia al hígado y el mantenimiento de la viscosidad de la sangre. Aunque cHDL elevadas protegen contra la enfermedad cardiovascular, estudios recientes han demostrado que el aumento de cHDL solo, no disminuye el riesgo cardiovascular.¹⁴

5. Fisiopatología Del Síndrome De Ovario Poliquístico.

Las características reproductivas centrales del SOP, la secreción desordenada de gonadotropina y el aumento de la producción de andrógenos se describieron en los años cincuenta y sesenta.

El común denominador del complejo patológico del SOP parece ser el hiperandrogenismo ovárico funcional que por lo general tiene una anormalidad esteroidogénica característica de las células de la teca. El fenómeno hiperandrogénico puede explicar todas las características clínicas que caracterizan el SOP: hirsutismo, anovulación y ovarios poliquísticos o, en casos severos, hipertecosis. En aproximadamente la mitad de los casos, la resistencia de los tejidos a los efectos metabólicos de la insulina provoca hiperinsulinemia compensatoria: esto agrava la anovulación y el desarrollo de la morfología ovárica poliquística mediante la estimulación de la producción de andrógenos en respuesta a la LH y la sincronización con andrógenos para causar luteinización prematura de los folículos ováricos; también estimulan conjuntamente la adipogénesis que a su vez agrava el estado de resistencia a la insulina (RI). Entonces ocurren dos ciclos viciosos de efectos paralelos. La hiperandrogenemia moderada provoca elevación de la LH interfiriendo con la

retroalimentación negativa; en presencia de hiperinsulinemia, este exceso de LH agrava la disfunción ovárica.

En la mayoría de los casos, la causa del hiperandrogenismo ovárico parece ser intrínseca, y hay evidencia de una base constitutiva para gran parte de la resistencia a la insulina también. En ausencia de disfunción ovárica intrínseca, la hiperandrogenemia moderada de origen extra-ovárico (fuentes suprarrenales o periféricas) o resistencia severa a la insulina son causas inusuales de anovulación hiperandrogénica y ovarios poliquísticos.¹³

6. Regulación Anormal De La Esteroidogénesis, Hiperandrogenismo En SOP.

El defecto piramidal en la mayoría de los casos de SOP es el hiperandrogenismo ovárico, debido a un tipo único de hiperactividad esteroidogénica (primaria) que parece perturbar los procesos intra-ováricos que normalmente coordinan la secreción ovárica de andrógenos y estrógenos. Se ha descrito una anomalía prominente en el nivel de actividad del citocromo P450c17.¹³

Estudios clínicos han demostrado que la esteroidogénesis ovárica en SOP es típicamente hiperreceptiva tanto a la elevación endógena de LH como de FSH. Inicialmente se postuló que las posibles causas de esta desregulación de la secreción de andrógenos incluyen el exceso de insulina, que se sabe que sensibiliza al ovario a la LH interfiriendo con el proceso normal de desensibilización homóloga a LH como se ha discutido anteriormente, o un desequilibrio intrínseco entre regulaciones intra-ováricas, sin embargo estudios in vitro han demostrado la presencia de una anomalía intrínseca de la célula de la teca que es independiente del estado del receptor de LH demostrando que un fenotipo esteroidogénico hiperactivo está constitutivamente presente en células de teca aisladas y persiste a largo plazo en el cultivo celular, lo que sugiere un defecto inherente. Estos hallazgos apoyan el concepto de que el hiperandrogenismo suele ser la esencia del síndrome.¹³

Se ha demostrado que el exceso de andrógenos mejora el reclutamiento inicial de los folículos primordiales en el grupo de crecimiento y, por lo tanto, desempeña un papel en el inicio del crecimiento de folículos antrales pequeños. El exceso de andrógenos también inicia la luteinización prematura, lo que dificulta la ovulación al afectar la selección del folículo dominante. También se ha demostrado que el exceso de andrógenos causa los cambios histopatológicos y anatómicos macroscópicos clásicos del SOP que constituyen la morfología del ovario poliquístico.¹³ El hiperandrogenismo ovárico funcional es el común denominador en la gran mayoría de pacientes (87%).

6.1. Modulación De La Acción Androgénica En SOP.

La formación de dihidrotestosterona (DHT) a partir de la testosterona por 5alfa-reductasa (5 RD) es un determinante principal de la acción androgénica. La evidencia de aumento de la actividad periférica global 5 RD en SOP se ha obtenido de forma consistente a partir de la evaluación de los metabolitos urinarios de andrógenos y cortisol. Los índices de aumento de la actividad de 5 RD se incrementan tanto en pacientes con SOP y son significativamente mayores en mujeres obesas. La causa es desconocida, es posible que la actividad aumentada de 5 RD sea una consecuencia del hiperandrogenismo ya que la actividad de 5 RD está regulada por la acción de los andrógenos, la insulina de igual forma parece aumentar la actividad de 5 RD; este efecto se ejerce sobre la isoenzima tipo 1, que a su vez aumenta la sensibilidad a la insulina.¹³

La genética puede desempeñar un papel determinante ya que 5 variantes de genes 5 RD están asociados con la prevalencia de SOP. Se ha postulado que el aumento de la actividad de 5 RD podría potenciar las acciones de andrógenos en otros órganos o tejidos, como la unidad pilo sebácea y las células de la granulosa.¹³

6.2. Hiperandrogenismo.

El hiperandrogenismo clínico se define como las manifestaciones clínicas derivadas de un exceso o una hipersensibilidad a los andrógenos. Dentro de estas manifestaciones se incluyen el hirsutismo, la seborrea, el acné y la alopecia androgénica. Un grado extremo de hiperandrogenismo lo constituye la virilización, cuadro que es infrecuente en las mujeres con SOP y que es causado principalmente por tumores productores de andrógenos (ováricos o adrenales). La clasificación NIH y Rotterdam aceptaron como criterios diagnósticos de hiperandrogenismo: el hirsutismo, el acné y la alopecia. En cambio la clasificación de la AE-PCOS sólo acepta como criterio diagnóstico de hiperandrogenismo la presencia de hirsutismo.¹⁵

El hirsutismo se define como un aumento de los pelos terminales en zonas dependientes de andrógenos. Se han diseñado escalas para evaluar su magnitud, de las cuales la más conocida fue publicada el año 1967 por Ferriman y Gallwey. Ellos asignaron un puntaje entre 0 y 4, dependiendo de la densidad de pelos en once zonas del cuerpo: labio superior, mentón, espalda alta y baja, tórax, abdomen superior e inferior, brazo, antebrazo, muslos y piernas. Posteriormente, Hatch modifica esta escala, eliminando los antebrazos y piernas por su falta de relación con el hiperandrogenismo, originando la escala de Ferriman y Gallwey modificada (FGm), que es la que se utiliza en la mayoría de los estudios hoy en

día. ^(Ver figura 3) Se ha definido hirsutismo en las poblaciones europeas y latinoamericanas como un puntaje FGM mayor o igual a 8. Otros estudios en poblaciones menos hirsutas utilizan un punto de corte de 6 y en algunos casos incluso un puntaje de 3 se considera patológico. ¹⁵

Otro de los signos clínicos considerado como una manifestación del exceso de andrógenos es el acné. Slayden et al demostraron que sólo 63% de mujeres con acné, pero sin hirsutismo, presentaban hiperandrogenemia. ¹⁶

Al igual que con respecto a la presencia de acné, la alopecia androgénica no es considerada como un criterio diagnóstico de hiperandrogenismo por la clasificación de la AE-PCOS. Éste es un signo poco frecuente en las mujeres con SOP, afectando sólo a 5% de las pacientes con hiperandrogenismo. Además, cuando existe alopecia sin hirsutismo ni acné, constituye un signo inespecífico, que puede corresponder a otras etiologías no relacionadas al hiperandrogenismo.

6.3. Hiperandrogenemia.

Definida por la presencia de hiperandrogenismo bioquímico es aceptada por las tres clasificaciones como un elemento central en el SOP, con una prevalencia de 60% a 80%. Las tres clasificaciones concuerdan en la evaluación de la testosterona total, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) y la evaluación de los andrógenos libres, ya sea por medición de testosterona libre o por cálculo del índice de andrógenos libres para hacer el diagnóstico de SOP. Los elementos divergentes en los consensos radican en la medición de testosterona libre, que tiene importantes problemas metodológicos, y la inclusión de la androstenediona. La medición de testosterona libre tiene dificultades en su determinación por el laboratorio. El RIA presenta una gran variabilidad inter e intraensayo, y la diálisis de equilibrio, considerado el patrón de oro para medición de testosterona libre, no está disponible para uso clínico. Por estas razones, el consenso de Rotterdam sugiere utilizar el cálculo del índice de andrógenos libres que se correlaciona bien con los niveles de testosterona libre. Además, este índice es el parámetro en sangre que con mayor frecuencia se encuentra alterado en mujeres con SOP, con excelente sensibilidad y especificidad. ¹⁵

El cálculo del índice de andrógenos libres se realiza dividiendo la testosterona total sobre SHGB multiplicado por 100 (ambas en nmol/L); si la testosterona total se encuentra en ng/ml, debe multiplicarse por el factor 3,467 para obtenerla en nmol/L. Un índice elevado

se puede deber tanto a niveles de testosterona total aumentados, como a un descenso en los niveles de SHBG que se observa en estados hiperandrogénicos y en la presencia de hiperinsulinismo. Al igual que con la testosterona total, no existe consenso en el punto de corte que sugiere hiperandrogenismo. La medición de la testosterona total también presenta dificultades ya que los kits utilizados en su medición, fueron desarrollados para medir testosterona en hombres, lo que los hace poco sensibles a detectar los niveles encontrados en mujeres. Además, la variabilidad entre los diferentes ensayos ha hecho difícil decidir un punto de corte universal de testosterona total para definir hiperandrogenismo bioquímico. Otro factor a considerar en la evaluación de un valor de testosterona es la disminución progresiva en sus niveles con la edad, siendo más altos en la segunda década de la vida. Por lo anterior, el valor de laboratorio debe ser analizado con cautela y en el contexto clínico. La medición de androstenediona tiene un valor limitado para algunos grupos, sin embargo, estudios recientes que evaluaron marcadores de hiperandrogenismo en mujeres hirsutas subrayan la utilidad de medir androstenediona y dehidroepiandrosterona (DHEA), testosterona total e índice de andrógenos libres, para evidenciar la hiperandrogenemia en estas pacientes. Concluimos que los exámenes de laboratorio deben ser analizados en conjunto con la clínica, tomando en cuenta el tipo de ensayo utilizado para su medición, la edad de la paciente y el momento del ciclo en que fue efectuado.^{15,17}

Los parámetros propuestos en 2006 por Stanczyk se sugieren y describen en la Tabla N°1.

6. Dislipidemia En SOP

La dislipidemia en el síndrome de ovario poliquístico SOP fue inicialmente atribuida a la presencia de resistencia a la insulina (RI), sin embargo no todas las mujeres con SOP tienen RI. La dislipidemia en pacientes con SOP es multifactorial. Los factores que contribuyen a la dislipidemia del síndrome de ovario poliquístico ha sido el enfoque de la investigación durante muchos años. La comprensión de la fisiopatología de la dislipidemia es relevante, considerando que es la causa más importante de la aterogénesis. Desde un punto de vista del metabolismo, la comprensión del SOP es intrigante porque los fenotipos de síndrome de ovario poliquístico son un experimento biológico fascinante en la naturaleza.⁰

Una mujer que tiene síndrome de ovario poliquístico, como cualquier mujer, puede albergar un componente genético de trastorno de lípidos, tales como la dislipidemia familiar heterocigota. Envejecimiento, obesidad, estilo de vida (es decir, la inactividad física, las

dietas altas en grasas saturadas grasas, azúcares y bajas en fibra, fumar, consumo de drogas ilícitas) y el uso de medicamentos también pueden influir en el metabolismo de los lípidos en las mujeres con SOP. Esclarecer lo que es único para el SOP puede ser un reto.^{18, 19}

La dislipidemia es común en el SOP y está presente hasta en el 70% de los casos. Se ha descrito un perfil lipídico aterogénico que no es consistente entre los estudios, pero puede incluir altos niveles de cLDL y triglicéridos, cLDL de calidad alterada y un bajo nivel de cHDL consistente con el aumento de riesgo cardiovascular.^{19,20}

Un estudio describió que en mujeres no diabéticas, no hipertensas con síndrome de ovario poliquístico, incluso a los 20 años, los niveles de triglicéridos circulantes encontrados pueden ser hasta dos veces más altos, mientras que los niveles de cHDL fueron aproximadamente 60% menores en comparación con mujeres normales. Este mismo patrón de dislipidemia se ha encontrado desde entonces en todo el mundo.¹⁸

La prevalencia informada de hipoalfalipoproteinemia en SOP se encuentra entre 49,1% y 91%. Un estudio demostró que incluso las mujeres jóvenes y delgadas con SOP tienen significativamente menor cHDL que las mujeres normales con IMC similar, sin diferencias en el colesterol total o cLDL. La reducción de cHDL es un predictor conocido de aumento de la morbilidad cardiovascular, independiente de cLDL y también se asocia con un aumento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Las anomalías en la función así como la concentración de cHDL pueden influir en la salud cardiovascular. El amiloide sérico A, una molécula pro-inflamatoria liberada de adipocitos hipertrofiados, se asocia con cHDL, particularmente con cHDL3, lo que hace que esta lipoproteína sea disfuncional. Un estudio recientemente publicado demostró que el amiloide sérico A asociado con cHDL se incrementaron en las mujeres con SOP en comparación con los controles, independientemente del IMC y del porcentaje de grasa corporal. El aumento de amiloide A en HDL3 persistió después de un mayor ajuste para la resistencia a la insulina. Además, la actividad de la proteína de transferencia de fosfolípidos se incrementó en subfracciones cHDL2 y cHDL3 en las mujeres con SOP. La proteína de transferencia de fosfolípidos es necesaria para la maduración de cHDL y el aumento de la actividad en el suero se ha asociado con una disminución de la cHDL y enfermedad coronaria.²¹

La Apolipoproteína A1 (ApoA-1), un componente importante del cHDL, juega un papel clave en el transporte inverso del colesterol promoviendo el paso de colesterol desde la periferia al hígado. Un estudio publicado recientemente informó que los niveles medios de ApoA-1 eran más bajos y la relación ApoB / ApoA-1 mayor en mujeres con SOP que en mujeres normales. En conjunto, estos hallazgos proporcionan evidencia de que las propiedades anti-aterogénicas de las partículas de cHDL se reducen en SOP.²¹

La otra anomalía lipídica importante observada en las mujeres con SOP, también potencialmente contribuida por la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, es la hipertrigliceridemia. Essah et al. reportaron hipertrigliceridemia, definida como concentración sérica de TG superior a 1,7 mmol / l, en el 34,9% y el 7,4% de las mujeres SOP americanas e italianas, respectivamente. Las tasas discordantes de hipertrigliceridemia observadas entre las diferentes poblaciones de mujeres con SOP en este estudio no pudieron explicarse únicamente por diferencias en el peso corporal, sugiriendo la importancia de otras variables genéticas y / o ambientales, variables como la dieta en los niveles de triglicéridos. Un meta análisis publicado recientemente mostró que, en promedio, las mujeres con SOP tenían 0,9 mmol / l (IC del 95%: 0,2-0,4) TG más altos que las mujeres sanas.²¹

El colesterol cLDL se considera el principal objetivo para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Algunos estudios, pero no todos, han reportado concentraciones de cLDL aumentadas en mujeres con SOP. Las concentraciones de cLDL variaron ampliamente entre los estudios incluidos en el meta análisis, indicando que cLDL está influenciado por muchas variables incluyendo los criterios diagnósticos utilizados, el origen étnico, el peso corporal y los factores ambientales como la dieta.²¹

Un reciente meta análisis de los estudios publicados se llevó a cabo evaluando a mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (Rotterdam, o criterios NIH) comparadas con mujeres normales, y emparejadas por edad. En promedio, se encontró que las mujeres con SOP tenían niveles de triglicéridos 26 mg/dl mayores [IC del 95%: 26.39 (17.24 - 35.54)] y colesterol cHDL 6 mg/dl menores [IC del 95%; 6,41:(3,69 - 9,14)]. Además, las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y cNo-HDL se elevaron 12 mg / dl (IC del 95%, 10 a 16) y 19 mg / dl (IC del 95%, 18.82 (15.53 - 22.11), respectivamente. Este mismo meta análisis demostró que las mujeres con SOP tienen concentraciones más altas de cLDL [IC del 95%: 8,32 mg / dl (5,82 - 10,81)] y niveles de colesterol cNo-HDL más altos [CI 95% 9.20 mg / dl (4,68 - 13,72)] incluso

cuando no tienen sobrepeso ni obesidad. Con el ajuste del índice de masa corporal (IMC), cLDL y cNo-HDL fueron aún mayores en las mujeres con SOP: 9 mg/dl (IC del 95%, 6 a 12) y 16 mg/dl (IC del 95% 19), respectivamente.¹⁸ Otro estudio que comparó pacientes con SOP con peso normal y controles similares, no encontró diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cLDL, pero si describe el incremento de los niveles de cVLDL y mayores concentraciones de lipoproteína Lp (a), lo que indica un perfil más aterogénico en un tercio de los pacientes.²⁰

Estos hallazgos originales eran muy controvertidos debido a que los investigadores creían que este patrón de dislipidemia se presentaba por diferencias en el peso corporal entre las mujeres con síndrome de ovario poliquístico y controles. Los indicadores aterogénicos del metabolismo se correlacionó con el peso en los controles, pero no en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Otro meta análisis reciente, se encontró que la dislipidemia era común en mujeres con SOP. Además de las alteraciones conocidas en los triglicéridos y cHDL, las mujeres con SOP tienen cLDL y cNO-HDL más alto, independientemente del IMC, y se recomienda que todas las mujeres con SOP sean adecuadamente evaluadas para la prevención eficaz de la enfermedad cardiovascular.²⁰

La declaración de consenso de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS) recomienda un perfil lipídico completo que incluya cLDL, cNo-HDL, cHDL y triglicéridos en todas las pacientes con SOP.²⁰

La gravedad de la dislipidemia parece variar de acuerdo con el fenotipo, las anomalías lipídicas más graves afectan al SOP tradicional y son mucho más leves en otros fenotipos como la variante ovulatoria. En una comparación entre los pacientes con SOP con anovulación y ovulación, se encontró que Lp(a) eran más altas en los casos anovulatorios, y que la IR independientemente se correlacionada con niveles disminuidos de cHDL y cLDL elevados.²⁰

Otro reciente meta-análisis comparativo de peso y edad en 2011, destacó que las mujeres con SOP tienen menor colesterol cHDL y concentraciones de cLDL y cNo-HDL superiores así como niveles más altos de triglicéridos. Este patrón de dislipidemia es peor en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico que además son obesas. Es importante destacar que este meta-análisis encontró que en los estudios que utilizan la definición NIH, los triglicéridos fueron aproximadamente 30 mg/dl más altos vs. controles, mientras que en los estudios que utilizan los fenotipos menos graves de síndrome de ovario poliquístico

según los criterios de Rotterdam, los triglicéridos en promedio fueron de 17,7 mg/dl (IC del 95% (8.10 - 27.29) mayor que los controles. Las diferencias de colesterol cNo-HDL por criterios NIH fueron 22 mg/dL superiores comparados con estudios que evaluaron a mujeres con SOP utilizando los criterios de Rotterdam promediados sobre 14 mg/dl [IC 95% 13,47 (8,89 - 18,05)].^{6,18}

Como se mencionó anteriormente, el cLDL aumenta en las mujeres con SOP; sin embargo además de la dislipidemia aterogénica convencional, muchas mujeres con SOP tienen un patrón ateroesclerótico no clásico que ha sido descrito recientemente mediante alteraciones en la calidad de cLDL.^{21, 22}

Las mujeres con SOP también muestran niveles elevados lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL), utilizando la espectroscopia de RMN, se demostró que las mujeres con SOP tienen un alto número y tamaño de partículas cVLDL y un aumento del cLDL denso y pequeño, independiente de la obesidad.²¹ El cLDL comprende diferentes subclases según su tamaño, densidad y aterogenicidad. las pequeñas partículas densas de cLDL son más aterógenas que las grandes flotantes y están fuertemente asociadas con la enfermedad de las arterias coronarias. Las mujeres con SOP tienen un aumento de la proporción de cLDL aterogénicas pequeñas y densas o disminución del tamaño medio de las cLDL y estas alteraciones pueden estar asociadas con un aumento del riesgo cardiovascular.²² La prevalencia reportada de subtipos de cLDL pequeños (tipo III o IV) aumentados en una población de mujeres con SOP fue del 47% en un estudio.²¹ Estos hallazgos se han basado en estudios realizados principalmente en mujeres obesas o con sobrepeso, y contradictoriamente otro estudio realizado en mujeres coreanas que investigó si las partículas cLDL alteradas se observan en las mujeres no obesas con SOP (64 pacientes con SOP no obesas y 64 controles), no encontró diferencias en el nivel absoluto de cLDL, el diámetro medio de cLDL o el porcentaje de cLDL aterogénicas pequeñas y densas entre las pacientes con SOP y controles.²²

La importancia de la elevación en la pequeña cLDL densa se ilustra por su asociación con un aumento de tres a siete veces en la enfermedad coronaria, independiente de cLDL. Las pequeñas partículas de cLDL se asocian con la progresión de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular más temprana y más grave. Se han postulado varias razones para explicar sus propiedades más aterogénicas. Las pequeñas partículas de cLDL son absorbidas más fácilmente por el endotelio y tienen una mayor susceptibilidad oxidativa, además reducen las concentraciones de antioxidantes.

En conclusión, estos estudios demuestran que las mujeres con SOP tienen un número de partículas lipídicas aterogénicas aumentado y un patrón de tamaño que puede no ser fácilmente aparente en el panel de lípidos convencional.²¹

Si bien el patrón de dislipidemia en SOP se entiende; ahora queda por conocer qué factores contribuyen a la dislipidemia del síndrome de ovario poliquístico. ¿Está relacionado con cambios hormonales en las mujeres que conviven con síndrome de ovario poliquístico? Insulina, estrógenos y andrógenos son cada uno bien conocidos por alterar el metabolismo de las lipoproteínas.¹⁹

7. Relación Del Hiperandrogenismo Y Las Anormalidades Lipídicas En SOP.

El hiperandrogenismo y el metabolismo de los lípidos están íntimamente relacionados; sin embargo, los mecanismos patogénicos implicados todavía no se han definido. El hiperandrogenismo del SOP favorece un patrón central, visceral de la distribución de la grasa corporal, aunque otros factores hormonales y genéticos también pueden contribuir. Los andrógenos afectan el metabolismo de lipoproteínas en varios pasos. Un estudio revela los efectos de la testosterona en los adipocitos aislados de tejido adiposo subcutáneo de las mujeres con SOP.⁰

La testosterona se ha implicado en la reducción de los niveles de cHDL y el metabolismo de cHDL es un complejo proceso que implica enzimas de HDL-remodelación, transferencia de lipoproteínas y receptores de la superficie celular, cada uno de estos procesos podría constituir un objetivo potencial para los andrógenos. Los efectos de la testosterona se han atribuido principalmente a la sobreexpresión de dos genes implicados en el catabolismo de cHDL, denominado receptor scavenger B1 (SR-B1) y la lipasa hepática (HL). SR-B1 media la captación selectiva de cHDL por los hepatocitos y las células esteroideogénicas, así como el flujo de colesterol de las células periféricas, incluyendo los macrófagos. En ratones transgénicos, la sobreexpresión específica del hígado de SR-B1 resultó en una reducción dramática de cHDL.⁰

Los andrógenos también reducen los niveles de cHDL a través de la lipasa hepática (HL), una enzima que es muy sensible a los esteroides sexuales. HL cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos en la superficie de cHDL, lo que resulta en la conversión de cHDL2 a una molécula más pequeña, más densa cHDL3, que es un mejor sustrato para el hígado, por lo tanto aumenta el aclaramiento de cHDL. La administración exógena de testosterona resultaría en un incremento en la actividad de HL cuando se administra a dosis supra-

fisiológicas., sin embargo los datos de este efecto androgénico sobre HL en las mujeres son escasos. Un estudio realizado en mujeres con SOP no logró demostrar una correlación significativa entre los niveles de testosterona y la actividad HL.⁰

Los andrógenos, a través de la interacción con el receptor de andrógenos (AR), disminuyen el catabolismo de cLDL mediante la atenuación de los receptores de estrógenos (ER) y la inducción de la actividad mediada del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). El mecanismo de interacción entre los dos receptores no ha sido dilucidado. Un mecanismo potencial podría ser que AR interactúa directamente con ER, bloqueando así la activación . Otra posibilidad es la existencia de un cofactor compartido por AR y ER, con lo cual el predominio de AR prohíbe la activación de genes ER-inducidos. El control hormonal de la lipoproteinlipasa (LPL) en el tejido adiposo es complejo e involucra varias hormonas, reguladoras a nivel transcripcional y post-transcripcional. A pesar de que está bien documentado que los esteroides sexuales regulan la actividad de lipoproteinlipasa (LPL), no está claro si la regulación es directa, indirecta o si la regulación es genómica o no genómica.⁰

Los andrógenos están involucrados en la regulación de la actividad de la LPL humana. En las mujeres obesas, la actividad de LPL postprandial tiene una correlación positiva con la testosterona libre en plasma, mientras que en el tejido adiposo de mujeres con síndrome de ovario poliquístico se demostró que existe una inversa relación entre la concentración de testosterona y la actividad de la LPL. Sin embargo, la complejidad de los anti andrógenos en las aberraciones de lípidos en pacientes con SOP debe examinarse más a fondo.⁰

Como se mencionó anteriormente, el uso de diferentes criterios diagnósticos para el SOP no influye sólo en la tasa de prevalencia sino también en la gravedad de los trastornos metabólicos observados en las mujeres con SOP. Los criterios de Rotterdam introdujeron un fenotipo SOP de una mujer con ciclos anovulatorios y morfología de ovario poliquístico en ultrasonidos y sin hiperandrogenismo, con compromiso metabólico mínimo. En la práctica, es difícil separar los efectos únicos de los andrógenos sobre las anomalías metabólicas en las mujeres con SOP de otros correlacionados como el IMC y la resistencia a la insulina debido a la coincidencia significativa entre estas variables.²¹

En un estudio de sección transversal se informan las diferencias del perfil de lipoproteínas y de lípidos en mujeres con SOP, describiéndolas como similares en magnitud a las

diferencias en los niveles de andrógenos en suero entre grupos de la misma edad, lo que sugiere que el exceso de andrógenos es un factor contribuyente.¹⁸

Muchos estudios han informado que el colesterol LDL está aumentado en las mujeres con SOP, que en muchos casos no es atribuible a estados de resistencia insulínica, lo que podría estar relacionado con el hiperandrogenismo o el factor genético.²²

La relación entre la hiperandrogenemia y las anormalidades metabólicas es controvertida.

Un meta análisis publicado actualmente describe los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, cHDL, cLDL y detalla:

Colesterol total (cT): Evaluado en 18 estudios, un total de 3920 pacientes con SOP, incluidos 2856 casos en el grupo SOP e hiperandrogenismo HA y 1064 casos en el grupo SOP / No HA). Que la diferencia de colesterol total no fue estadísticamente significativa entre los grupos [DS = 0,05, IC del 95% (-0,09,0,18),P = 0,494].²³

Triglicéridos (TG): Evaluado en 19 estudios, un total de 4391 pacientes con SOP, incluidos 3233 casos en el grupo de SOP/HA y 1158 casos en el grupo SOP/No HA). Reveló que la diferencia entre niveles de triglicéridos fue estadísticamente insignificante entre los grupos [DS = 0,15, IC del 95% (-0,01, 0,31), P = 0,061].²³

Lipoproteína de alta densidad: cHDL evaluado en 22 estudios, un total de 5223 pacientes con SOP, incluidos 3730 casos en el grupo de SOP / HA Y 1493 casos en el grupo SOP/No HA). Mostró que la diferencia de cHDL fue estadísticamente significativa [SMD = -0,22, IC del 95% (-0,39, -0,06), P = 0,009].²³

Lipoproteína de baja densidad: cLDL se evaluó en 18 estudios en un total de 3329 pacientes con SOP, incluidos 2588 casos en el grupo SOP/HA Y 741 casos en el grupo SOP/ No HA). Reveló que la diferencia de cLDL fue estadísticamente insignificante entre los grupos [SMD = 0,14, IC95% (-0,03,0,30), P = 0,106].²³

8. SOP Y Riesgo Cardiovascular.

El complejo sindromático del SOP y la amplia gama de fenómenos patológicos metabólicos constituyen un importante riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y riesgo cardiovascular.

Se han señalado una constelación de trastornos metabólicos asociados a SOP que contribuyen al incremento de riesgo cardiovascular, como síndrome metabólico, obesidad, resistencia a la insulina /intolerancia a la glucosa y dislipidemia. El riesgo absoluto de

enfermedad cardiovascular no está bien establecido. El riesgo cardiovascular puede depender del fenotipo y la gravedad de la enfermedad, así como predictores de riesgo individuales como el IMC, la predisposición genética, la dieta y las variantes en el estilo de vida. En una revisión sistemática de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria y accidente cerebrovascular fatal o no mortal, las mujeres con SOP tenían 1,55 veces el riesgo de enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular en comparación con las mujeres sin SOP después de ajustar el IMC. Además, en el Nurses 'Health Study, un gran estudio prospectivo de cohortes, la irregularidad menstrual (Oligoanovulación) se asoció con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria no fatal (RR ajustado a la edad: 1,25) y mortal (RR: 1,67). Se presumió que los ciclos menstruales irregulares reflejaban SOP en una proporción sustancial de estas mujeres, aunque no se disponía de datos clínicos o bioquímicos sobre el exceso de andrógenos.^{19,21}

La literatura emergente demuestra que las mujeres con SOP han aumentado los marcadores séricos de inflamación, como proteína C reactiva (PCR) y el recuento de glóbulos blancos, anomalías en el sistema renina-angiotensina y la disfunción endotelial, que pueden determinar riesgo de enfermedad vascular. Por lo menos dos estudios, Talbott y colegas, así como Shroff et al., Han sugerido que el riesgo cardiovascular en las mujeres con SOP puede ser medida a través de la enfermedad aterosclerótica temprana.¹⁹

Un estudio de 2301 mujeres con SOP mostró un aumento de odds ratio [2.9-12.6] para la prevalencia de infarto de miocardio y angina en comparación con controles, mujeres en edades similares. Otro estudio retrospectivo demostró que el riesgo ajustado al IMC para la enfermedad de los vasos grandes era similar en las mujeres con SOP y los controles durante el seguimiento de 4,7 años en promedio. Las limitaciones obvias de estos datos son el diseño retrospectivo de los estudios. En contraste con estas observaciones, Shaw et al. demostraron una mayor tasa de enfermedad coronaria y un riesgo 3,3 veces mayor de muerte cardiovascular o infarto de miocardio en 104 mujeres posmenopáusicas con hiperandrogenemia y antecedentes de menstruación irregular.²¹

Finalmente, un meta análisis publicado recientemente concluyó que las mujeres con SOP tienen duplicado el riesgo de enfermedad arterial en relación con las mujeres sin SOP. Este aumento en el riesgo persistió después de ajustar el IMC, lo que sugiere que el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la SOP no se relaciona únicamente con la obesidad.²¹

En resumen, un aumento en la mortalidad por riesgo cardiovascular en las mujeres con SOP no está bien establecido. Para determinar la verdadera morbimortalidad cardiovascular en esta población se requieren grandes estudios longitudinales de duración suficiente para la evaluación de los resultados a largo plazo.²¹

9. Dislipidemia en SOP y riesgo cardiovascular.

La dislipidemia es uno de los principales factores de riesgo para la cardiopatía isquémica, primera causa de mortalidad en el mundo. Realizar una detección temprana y una intervención terapéutica precoz son elementos clave a la hora de realizar una adecuada prevención de una enfermedad cardiovascular. A pesar de las numerosas evidencias sobre su manejo clínico, la tasa de pacientes que consiguen un buen control de sus niveles de lípidos, sobre todo en los pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, es muy baja.

Las características que definen la dislipidemia aterogénica son la presencia de una concentración aumentada de triglicéridos (≥ 150 mg/dl), abundancia de partículas de cLDL pequeñas y densas, y una disminución de la concentración de cHDL (< 39 mg/dl).

No se han realizado estudios de seguimiento de las mujeres con SOP longitudinalmente para evaluar los resultados a largo plazo. Esta es la razón por la que existe cierto grado de incertidumbre con respecto a la precisión de las estimaciones de aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Poco se ha estudiado el seguimiento de los cambios fenotípicos dislipidémicos comunes en el SOP.

En 1992, William Castelli informó que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumentó en las mujeres en comparación con los hombres en el Framingham Offspring Heart Study cuando las concentraciones de triglicéridos eran superiores a 150 mg / dL, valor que ahora se considera superior normal para las mujeres. Tanko et al. informaron que una ampliación de la cintura combinada con triglicéridos elevados es un factor de riesgo muy fuerte que predice eventos cardiovasculares a lo largo de 10 años de seguimiento. En el Estudio sobre la Salud de la Mujer, el riesgo relativo de eventos cardiovasculares fue más alto en las niveles mas elevados de cLDL circulantes. En el estudio AMORIS, que examinó la relación entre apolipoproteínas y lípidos e infarto de miocardio en 76.831 mujeres seguidas durante 66-68 meses, en un análisis multivariado ajustado por edad, colesterol total y triglicéridos; la apolipoproteína B fue el predictor más fuerte de riesgo cardiovascular. Todos estos indicadores de riesgo dislipidémico se reflejan en la dislipidemia de SOP.¹⁸

10. Relevancia del Colesterol no-HDL e Índice de Castelli en Prevención Primaria de Riesgo Cardiovascular.

La aterosclerosis y los trastornos de las lipoproteínas se han indicado como cambios patológicos críticos durante el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Los investigadores del estudio cardiaco de Framingham fueron los primeros en demostrar que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta en función de la cantidad de colesterol transportada por sub-fracciones de lipoproteínas aterogénicas, como cLDL, y está asociado negativamente con la concentración de colesterol transportada por sub-fracciones de lipoproteínas anti-aterogénicas como cHDL. Este hallazgo es similar para ambos sexos, a través de grupos de edad y diversas etnias. La mayoría de los algoritmos de puntaje de riesgo en la práctica clínica usan niveles de colesterol total o colesterol LDL y colesterol HDL como parámetros lipídicos. Sin embargo, calcular el riesgo cardiovascular únicamente sobre la base de los niveles de cLDL y cHDL es una simplificación excesiva, ya que otras sub-fracciones de lipoproteínas que transportan ésteres de colesterol en la circulación, tales como cVLDL, y restos de quilomicrones, también son pro-aterogénicas.²⁴

La comprensión de que todos los ésteres de colesterol transportados por lipoproteínas distintas de las cHDL son aterogénicas ha llevado al concepto de que los niveles de colesterol cNo-HDL (colesterol total menos colesterol HDL) podrían estar más fuertemente asociados con el riesgo de ECV que los niveles de cLDL solo. Se ha demostrado que, incluso en individuos con niveles bajos de cLDL (<100 mg / dl), pero con niveles de cNo-HDL \geq 130 mg/dl, el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular futura es mayor (1,84 95% IC 1,12-3,04) en comparación con aquellos con niveles de cNo-HDL <130 mg/dl.²⁵

El hecho de que los niveles de cNo-HDL predicen mejor el riesgo de cardiopatía coronaria que los niveles de cLDL en la mayoría, si no en todos los estudios podría explicarse por la idea de que cNo-HDL es un mejor predictor del número de partículas cLDL aterogénicas circulantes que los niveles de colesterol cLDL.²⁴

El cNo-HDL está compuesto de varias lipoproteínas aterogénicas, incluyendo lipoproteína de muy baja densidad (cVLDL), lipoproteína de baja densidad (cLDL) y lipoproteínas de densidad intermedia (cIDL). El Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los EE. UU y la Guía del Panel de Tratamiento de Adultos III (NCEP-ATP III) señala como objetivos establecidos para pacientes con triglicéridos elevados, la disminución de los

niveles de colesterol no-HDL incluso después del logro de los objetivos del colesterol LDL.²⁵

Estudios recientes han demostrado que el valor predictivo de cNo-HDL en la incidencia de enfermedad coronaria es similar o mejor que cLDL. Un estudio de cohortes sobre la población china recientemente encontró que el nivel de cNo-HDL fue un factor predictivo de accidente cerebrovascular isquémico.²⁵

El cNo-HDL en suero se reconoce cada día mas como un factor de riesgo independiente para el accidente cerebrovascular total e isquémico. Un mayor nivel sérico cNo-HDL se asocia con mayores riesgos de accidente cerebrovascular total e isquémico independiente de otros factores de confusión potenciales.²⁵ Por lo tanto como un biomarcador no costoso y fácilmente probado, el cNo-HDL puede representar un marcador de selección alternativo importante para la prevención primaria de riesgo cardiovascular.

La probabilidad de que se produzca un evento cardiovascular puede no estar determinada únicamente por lipoproteínas aterogénicas, sino por el equilibrio entre las lipoproteínas aterogénicas y ateroprotectoras. Varios investigadores han demostrado que la proporción entre estas partículas predice el riesgo de ECV mejor que las subfracciones de lipoproteínas aisladas. Por lo tanto, la relación triglicéridos/cHDL y, lo que es más importante, el colesterol total/colesterol HDL se usan a menudo para estimar el riesgo cardiovascular de un individuo.²⁴

En cuanto a las alteraciones lipídicas predictivas de riesgo cardiovascular en mujeres con SOP, ya se ha descrito la elevación del cNo-HDL, como factor de riesgo cardiovascular independiente, mientras que un estudio prospectivo de la cohorte Iniciativa para la Salud de la Mujer estableció que una relación entre el colesterol total y cHDL (Índice Aterogénico de Castelli) de 3,5 se asocia con un riesgo relativo de 1,63 - 2,49 para predecir a futuro eventos cardiovasculares en mujeres inicialmente sanas. La aplicación de estas proporciones sugiere que muchas mujeres con SOP están en mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.²²

11. Implicaciones Para El Tratamiento.

Modificación del estilo de vida, incluyendo la dieta y el ejercicio, es la terapia principal y de primera línea para cualquier persona diagnosticada con una dislipidemia significativa. Muchas mujeres con SOP son inactivas y esto puede verse afectado por depresión concomitante y/o ansiedad prevalente. Las dietas consideradas saludables para el corazón

son recomendadas, frutas adecuadas, verduras, grasas poliinsaturadas y fibra son los principales componentes de las intervenciones dietéticas saludables para el corazón. El ejercicio está adaptado y específico para el grupo de edad y las circunstancias de vida. Muchas pacientes con SOP han desarrollado síndrome metabólico a una edad temprana. Los objetivos prácticos para la terapia incluyen mantener los niveles de cLDL y ApoB por debajo de los umbrales aterogénicos (niveles de ApoB <80 mg / dL) y mantener la presión arterial sistólica de 130 mg / dL y / o diastólica <85 mg Hg. Los triglicéridos deben mantenerse por debajo de 150 mg / dL. El cLDL es el objetivo primario (reflejado en ApoB) y el cNo-HDL es un objetivo secundario, pero no menos relevante.¹⁸

Los valores objetivo de los lípidos se clasifican de acuerdo con los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y deben ser individualizados. En las mujeres con SOP sin factores de riesgo adicionales de enfermedad cardiovascular, los niveles de cLDL deben ser inferiores a 100 mg / dL y los niveles séricos de cNo-HDL deben ser 30 mg / dL más altos que el objetivo cLDL designado. Los niveles séricos de triglicéridos deben ser inferiores a 150 mg/dl.²²

La medicación se utiliza cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes. Las estatinas son la terapia de primera línea para mantener el colesterol LDL en el umbral y los medicamentos secundarios incluyen niacina y fibratos dependiendo del patrón lipídico. Una guía útil para la evaluación de riesgo cardiovascular y la intervención terapéutica se proporciona en la declaración AE-PCOS.^{8,18}

Aunque los beneficios son prometedores, existe preocupación por los efectos teratogénicos de las estatinas en mujeres en edad fértil. Además, no se disponen de datos que nos indiquen si debemos abordar la dislipidemia como prevención primaria o como prevención secundaria. Los niveles de lípidos en la literatura sugieren que el tratamiento es arbitrario ya que no se han realizado estudios definitivos de riesgo cardiovascular en SOP. Igualmente, los umbrales de tratamiento son difíciles ya que estos pacientes son jóvenes e incluso en el escenario de un sujeto con la combinación de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión y una alta relación colesterol total/HDL, cuando se valoran en estimadores de riesgo tradicionales como Framingham tendrán un riesgo bajo de enfermedad cardiovascular debido a su juventud.²² Recientemente AE-PCOS ha sugerido un abordaje específico del riesgo cardiovascular en pacientes con SOP sin embargo su aplicación clínica es aún limitada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), constituye la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva, entre el 6 al 21% en dependencia de los criterios de diagnóstico evaluados. Aunque la etiología del síndrome todavía no es del todo conocida, es de acuerdo general que el hiperandrogenismo está en el corazón del síndrome.

En la actualidad esta bien establecido que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen un riesgo mayor para el desarrollo de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipidemia, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

El hiperandrogenismo y el metabolismo de los lípidos están íntimamente relacionados; sin embargo, los mecanismos patogénicos implicados todavía no se han definido. Un hallazgo fascinante fue que la disminución de la supervivencia libre de eventos cardiovasculares estaba correlacionada los niveles de testosterona libre en la post-menopausia y que esta relación era independiente de los índices de resistencia a la insulina, circunferencia de cintura y la presencia de diabetes lo que proporcionó evidencia convincente de que los andrógenos a largo plazo pueden ser un factor de riesgo cardiovascular independiente.¹⁴

Durante muchos años se ha estudiado la asociación del SOP y el riesgo cardiovascular y aunque la mayoría de los marcadores de riesgo cardiovascular pueden aumentar en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, el perfil de lípidos alterado es particularmente común.

El hiperandrogenismo del SOP favorece un patrón central, visceral de la distribución de la grasa corporal, que se ha implicado en la reducción de los niveles de cHDL , y el catabolismo de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) , que se ha caracterizado frecuentemente por el aumento de triglicéridos y disminución de lipoproteínas de alta densidad reducida (cHDL).

La descripción de los niveles de colesterol total (cT), lipoproteínas de baja (cLDL) y muy baja densidad (cVLDL) son insuficientes y contradictorias. Una posible explicación para la heterogeneidad de los resultados podría ser el uso de diferentes criterios de diagnóstico para el síndrome de ovario poliquístico, los fenotipos de SOP evaluados, así como las diferencias ambientales, geográficas, étnicas y genéticas en los sujetos de estudio.

Escasos estudios detallan el efecto del exceso de andrógenos en trastornos en el perfil de lípidos, y sugieren que los fenotipos hiperandrogénicos de SOP determinan mayor deterioro del panel lipídico y por lo tanto mayor riesgo cardiovascular.

Si bien el índice aterogénico de Castelli se relaciona desde hace mucho con riesgo cardiovascular, la determinación de los niveles séricos de cNo-HDL han sido descritos hace poco como un factor predictivo importante de enfermedad cardiovascular. La apreciación de estos componentes del panel lipídico en pacientes con SOP no están del todo descritas y su relación con la presencia de hiperandrogenismo no han sido evaluados hasta la fecha.

En México no se han realizado estudios previos que evalúen las modificaciones en el perfil de lípidos asociadas al síndrome de ovario poliquístico, menos aún el rol del hiperandrogenismo en la presencia de estos trastornos que significan un importante factor de riesgo cardiovascular.

INTERROGANTE CIENTÍFICA:

¿Cuál es el efecto del hiperandrogenismo sobre los niveles de lípidos séricos (colesterol total, colesterol de alta, baja, muy baja intensidad, triglicéridos, colesterol No-HDL e índice aterogénico de Castelli) en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico?

JUSTIFICACIÓN Y APORTES

El síndrome de ovario poliquístico es la patología endócrino-metabólica mas frecuentes en mujeres en edad reproductiva; la fisiopatología del síndrome es multifacética, involucrando todo el eje hipotálamo - hipófisis - ovario, así como mecanismos periféricos tales como la hiperplasia de las células teca de ovario, hiperinsulinemia, dislipidemia y una multitud de otras citoquinas. Algunos de estos factores fisiopatológicos están también involucrados en los mecanismos de desarrollo de la enfermedad cardiovascular (ECV). Por lo tanto, pacientes con síndrome de ovario poliquístico, representan el subestimado e importante segmento de la población femenina en riesgo de enfermedad cardiovascular. En las últimas décadas, la investigación sobre el SOP se ha centrado cada vez más en la salud metabólica y cardiovascular de las mujeres afectadas.

A pesar de la alta prevalencia de la resistencia a la insulina en mujeres con SOP, especialmente en obesas, inicialmente descrita en gran medida como responsables de estas secuelas a largo plazo, ahora hay cada vez más pruebas sobre el papel del exceso de andrógenos en estos procesos, que es más que meramente permisiva.

El factor de riesgo cardiovascular depende de la progresión del proceso aterosclerótico, siendo la dislipidemia el fenómeno inicial de este proceso, es lógico encontrar el perfil de lípidos alterado como característica común en pacientes con diagnóstico de SOP y por lo general se caracteriza por el aumento de triglicéridos (TG), el aumento de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y disminución de lipoproteínas de alta densidad reducida (cHDL). El aumento de colesterol total también se ha descrito, pero con una menor prevalencia. Si bien el colesterol total y cLDL son considerados como el objetivo principal para reducir las enfermedades cardiovasculares, la mayoría de los autores no han dirigido su atención a estos factores, mientras que muchos médicos no miden los valores de lípidos en pacientes con SOP o miden sólo el cHDL y triglicéridos.

Insuficientes estudios describen el efecto del exceso de andrógenos en el perfil de lípidos, y señalan que los fenotipos hiperandrogénicos determinan peores perfiles de lípidos, además recientemente se demostró la marcada diferencia de niveles totales de colesterol total, cVLDL TG elevados y cHDL disminuidos en pacientes con hiperandrogenismo lo que aumenta su riesgo aterogénico y cardiovascular general. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad de exceso de andrógenos y SOP han recomendado que las mujeres con SOP deben tener perfil completo de lípidos y lipoproteínas como parte de su evaluación del riesgo cardiovascular.

Por este motivo se hizo necesario realizar una investigación que permita describir los niveles de lípidos séricos (colesterol total, lipoproteínas de baja, muy baja densidad y triglicéridos, además del calculo de colesterol cNo-HDL e índice de Castelli) en pacientes con SOP en México considerando su asociación con riesgo cardiovascular y fundamentalmente evaluar el efecto del hiperandrogenismo como fenómeno independiente mediante la comparación de valores obtenidos en pacientes con diagnóstico de SOP con y sin hiperandrogenismo.

El aporte teórico de la investigación consistirá en abordar con profundidad científica las modificaciones en el perfil de lípidos en pacientes con SOP, evaluando el rol del hiperandrogenismo como factor asociado de riesgo cardiovascular independiente. Su aporte práctico se considera al realizar una prevención primaria y secundaria mediante identificación de estos factores de riesgo y tratamiento oportuno para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes que padecen SOP.

La novedad científica de la investigación radicara en que no existe otra investigación en México que aborde el tema en cuestión.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el efecto del hiperandrogenismo sobre los niveles de lípidos séricos (cT, cHDL, cLDL, cVLDL, TG, cNo-HDL e índice aterogénico de Castelli) en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico atendidas en la clínica de ginecología endocrina del Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las características antropométricas, clínicas, bioquímicas y ecográficas de la población en estudio.
- Estratificar a la población de estudio de acuerdo a su fenotipo de SOP y a la presencia o no de hiperandrogenismo e hiperandrogenemia.
- Determinar los niveles séricos cT, cHDL, cLDL, cVLDL, TG, cNo-HDL e índice aterogénico de Castelli (IA).
- Determinar la frecuencia de alteraciones del perfil lipídico en las pacientes con hiperandrogenemia y sin hiperandrogenemia.
- Evaluar las diferencias en los niveles séricos de lípidos entre grupos.
- Correlacionar los andrógenos séricos ($\Delta 4$ androstenediona, DHEA, DHEA, y testosterona libre) con los niveles de lípidos séricos (cT, cHDL, cLDL cVLDL, TG, cNo-HDL e IA)
- Calcular el riesgo de dislipidemia que genera la elevación individual de cada metabolito androgénico.

ENDPOINTS

Primario: Colesterol cHDL, cLDL y triglicéridos.

Secundarios: Colesterol total, cVLDL, cNo-HDL e índice aterogénico de Castelli.

HIPÓTESIS NULA

El hiperandrogenismo en pacientes con SOP incrementa el nivel de lípidos séricos como el colesterol total cLDL, cVDL, triglicéridos, cNo-HDL, el índice aterogénico de Castelli y disminuye los niveles de cHDL.

HIPÓTESIS ALTERNA

El hiperandrogenismo en pacientes con SOP no modifica los niveles de lípidos séricos.

DISEÑO METODOLÓGICO

TIPO DE ESTUDIO

- Prospectivo, transversal, analítico.

AREA DE ESTUDIO

Comprendió la clínica de Ginecología Endócrina del Servicio de Biología de la Reproducción del Hospital Juárez de México.

POBLACIÓN

Universo:

Pacientes en edad reproductiva con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico diagnosticadas según los criterios de Rotterdam, que acuden a la Consulta Externa de Ginecología Endócrina del Hospital Juárez de México.

Criterios de inclusión:

- Mujeres de 20-35 años de edad con síndrome de ovario poliquístico diagnosticadas según criterios de Rotterdam de 2003.
- Pacientes con protocolo de estudio completo de síndrome de ovario poliquístico.
- Pacientes de nuevo ingreso, sin uso de medicación que tenga influencia en el perfil endocrino y metabólico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cumplieron con los criterios de Rotterdam (que no tengan ninguno o sólo uno de los criterios)
- Pacientes con protocolo de estudio incompleto.
- Pacientes con patología ginecoendócrina diferente del síndrome de ovario poliquístico (Hiperprolactinemia, patología tiroidea, hiperandrogenismo adrenal, etc.)

Muestra:

Pacientes en edad reproductiva que acudieron a la Consulta Externa de Ginecología Endócrina del Servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Se realizó calculo muestral mediante formula estadística para evaluación de una población infinita con un nivel de error muestral previsible del 10%, nivel de significación o nivel de error tipo I de 5% y poder estadístico de 80%.

Para mejorar la precisión de la muestra se incrementó un 20 % de tamaño muestral para juste de perdidas.

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot 0.85 \cdot 0.15}{(0.1)^2}$$

$$n = 48.9 + (20\% = 9.79) \quad n \text{ total} = 60$$

VARIABLES:

- Edad
- IMC
- Hiperandrogenismo clínico (hirsutismo)
- Disfunción ovárica (Oligoanovulación)
- Perfil de andrógenos
 - Testosterona total
 - Δ 4 Androstenediona
 - DHEA (Dehidroepiandrosterona)
 - DHEA-S (Dehidroepiandrosterona sulfato)
 - 17-OHP (17alfa OH progesterona)
- Perfil de lípidos
 - Colesterol Total
 - Colesterol LDL
 - Colesterol HDL
 - Triglicéridos TG
 - Colesterol VLDL
 - Colesterol No-HDL
 - Índice aterogénico IA
- Glucosa
- Insulina
- HOMA IR
- Criterios ecográficos de SOP

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable independiente: Hiperandrogenismo clínico o bioquímico.

Variable dependiente: Perfil de lípidos

Grupo de Variables	Denominación	Tipo de Variables	Definición	Indicador	Nivel de medición
	Edad	Cuantitativa	Cantidad de años que tiene de vida un individuo, cumplidos a la fecha de la realización del estudio	Se expresa en años cumplidos	Discreta
	IMC	Cualitativa	Índice de masa corporal	Medición en Kg/ m ² Mediante valoración de peso y talla. Normal 18,5 -24,9 Sobrepeso 25-29,9 Obesidad > 30	Ordinal
CLÍNICAS	Hirsutismo	Cualitativa	Exceso de vello terminal con patrón masculino	Medida por la escala de Ferriman Gallway Normal < 8 Hiperandrogenismo 8 o más	Dicotómica
	Disfunción ovárica	Cualitativa	Alteraciones propias del ciclo menstrual	Expresada según alteración de la frecuencia, cantidad, y o duración. Eumenorrea (Normal) Opsoamenorrea (Alterada)	Dicotómica
BIOQUÍMICAS	Perfil de andrógenos	Cuantitativa Continua	Prueba de laboratorio utilizada para medir la cantidad sérica de andrógenos	VARIABLES medidas de acuerdo a parámetros normales,	Continua
	Perfil de lípidos	Cuantitativa continua	Prueba de laboratorio utilizada para medir variedades de lípidos circulantes	VARIABLES medidas de acuerdo a parámetros normales, niveles expresados en mg/dl.	Continua
	Glucosa	Cuantitativa continua	Prueba de laboratorio para medir la cantidad de glucosa en sangre	VARIABLES medidas de acuerdo a parámetros normales, niveles expresados en mg/dl.	Continua
	Insulina	Cuantitativa continua	Prueba de laboratorio para medir la cantidad de insulina en sangre	VARIABLES medidas de acuerdo a parámetros normales, niveles expresados en uU/L.	Continua
	HOMA	Cualitativa	Índice de determinación de resistencia a la insulina y funcionalidad de la célula beta	VARIABLES medidas de acuerdo a parámetros normales Normal: ≤2,5 Hiperinsulinemia >2,5	Dicotómica
ECOGRÁFICAS	Criterio ecográfico de SOP	Cualitativa	Evaluación del patrón ecográfico ovárico en ultrasonido basal	VARIABLES medidas de acuerdo al número de folículos y/o volumen ovárico. Morfología de poliquistosis ovárica o no.	Dicotómica

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS:

Técnica de obtención del dato primario.

Se recopilaron datos del expediente clínico de pacientes de nuevo ingreso que consultaron en la clínica de ginecología endócrina del Hospital Juárez de México a partir de Junio de 2016 con el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico. Se evaluaron los datos clínicos, antropométricos, resultados de estudios de laboratorio y estudios de imagen que comprenden el protocolo de estudio de síndrome de ovario poliquístico. Los niveles de andrógenos se evaluaron acorde a los parámetros de normalidad propuestos por Stanczyk en 2008. Los niveles de lípidos fueron evaluados acorde a las Recomendaciones del tercer reporte del panel de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) sobre la detección, evaluación, y tratamiento del colesterol sanguíneo elevado en adultos (ATP III – Adult Treatment Panel III). Actualización año 2004.

Se confeccionó una matriz de datos en la que fueron plasmados los datos de interés, que se almacenaron posteriormente en una base de datos.

Técnica de procesamiento y análisis de la información.

Los sujetos de estudio fueron inicialmente asignados en dos subgrupos de SOP de acuerdo a la presencia o no de hiperandrogenismo clínico y bioquímico.

Las diferencias clínicas y bioquímicas se evaluaron entre los grupos mediante análisis estadístico de variables categóricas y cuantitativas. Acorde al cumplimiento de supuestos estadísticos se aplicaron pruebas de Chi cuadrada, correlación R de Pearson, T de Student y tablas de contingencia. Previamente se evaluó la normalidad de los datos, para lo cual se realizó una prueba de normalidad con el test de D'Agostino..

Técnica de elaboración y síntesis.

Se realizó una descripción detallada de cada tabla y se analizaron los resultados mediante la justificación de los objetivos propuestos, comparándolos con aquellos reflejados en otros estudios nacionales y extranjeros, empleando como fuente de información bibliográfica aquellas que aparecieran en la base de datos electrónicos, libros y revistas disponibles.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo se realizó en conformidad a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos asentados en la “Declaración de Helsinki”, considerando que el propósito final de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades para mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas; en todo momento regidos por el Código Internacional de Ética Médica.

Así también se cumplieron los lineamientos que se establecen en La Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en México de acuerdo con el artículo 17. ARTICULO 17. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. En base a este artículo, este trabajo se clasifica dentro de la Categoría “Riesgo mínimo”.

En este mismo sentido se cumplió con los lineamientos de la NOM-004-SSA3 en referencia al expediente clínico, y la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de los proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Finalmente este proyecto se presentó ante los Comités de Investigación y de Bioética del Hospital Juárez de México y fue aprobado con el número de registro JHM 0252/16-R.

RESULTADOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO GLOBAL

Se estudiaron un total de 60 pacientes en edad fértil con Síndrome de Ovario Poliquístico diagnosticado mediante criterios de Rotterdam. Del total de pacientes, se excluyeron 5, por no completar el protocolo de estudio, obteniendo una muestra final de 55 pacientes.

Se exponen los resultados estadísticos descriptivos en la TABLA 2. La media de edad de la población estudiada fue de 24.47 (desviación estándar 4.1, rango de 20 a 35 años), la media de peso 69.78 kg (desviación estándar 17.51, rango 44 a 124 Kg), con un IMC superior al límite de la normalidad con 28.23 Kg/m² (desviación estándar 5.8, rango 18 a 47 Kg/m²) que corresponde a parámetro de Sobrepeso, que coincide con el incremento en el perímetro abdominal que resultó en una media de 94,2 cm (desviación estándar 12.94, rango 71 a 120 cm).

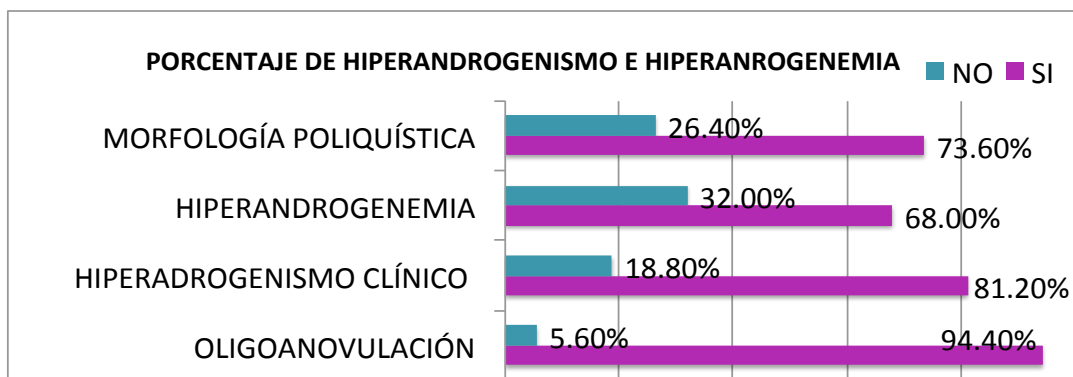
Entre los niveles séricos de andrógenos evaluados, destaca la media de $\Delta 4$ androstenediona de 3.029 (desviación estándar 1.366, rango 0.71 a 7.29) y la media de testosterona libre de 1.598 (desviación estándar 1.582, rango 0.1 a 7.1) ubicadas por encima de los umbrales de normalidad establecidos.

El resultado de la evaluación del perfil metabólico demostró alteraciones en las medias de cuantificación de cHDL, y cLDL con 44mg/dl (desviación estándar 11.84, rango 25.8 a 82.5 mg/dl) y 106 mg/dl (desviación estándar 33.02, rango 50 a 208 mg/dl) respectivamente, destacó además que la media de TG y cVLDL se encontraron con discreta elevación sobre los límites superiores de normalidad, la media estimada de colesterol cNO-HDL además se halló elevada 128,685 mg/dl (desviación estándar 39.76, rango 21.2 a 210 mg/dl) considerando que se propone un nivel óptimo de 130 mg/dl en pacientes con presencia de factores de riesgo cardiovascular. De igual manera el IA con discreta elevación sobre límite superior con una media de 4 .1 (desviación estándar 1.43, rango 1,4 a 8). Cuando se evaluó el metabolismo de la glucosa de estas pacientes, fue evidente el incremento en la media de HOMA IR (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina) de 3.33 (desviación estándar 2.46, rango 0.4 a 11.3) a expensas de un importante incremento de la media de insulina 15.8 uUI/mL (desviación estándar 10.6, rango 2.8 a 44.6 uUI/mL), en relación a la media de glucosa en ayunas que se mantuvo en parámetros normales con una media de 83.7 mg/dl (desviación estándar 9.08, rango 61 a 113 mg/dl).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO					
	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
EDAD	20.0	35.0	24.473	4.1090	16.884
PESO	44.0	124.0	69.786	17.5166	306.833
TALLA	141.0	177.0	156.382	5.7815	33.426
INDICE DE MASA CORPORAL	18.1	47.0	28.237	5.8871	34.658
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL	71.00	120.00	94,2833	12,9498	167,698
INDICE DE CINTURA CADERA	.70	1.23	.8858	.10183	.010
E. FERRIMAN GALLWEY	0	31	12.98	6.676	44.574
Testosterona Total	.00	1.23	.4653	.24181	.058
DHEA	80.00	1600.00	542.6364	312.75800	97817.569
DHEAS	45.10	439.40	210.9745	102.98769	10606.465
17 α OH progesterona (17 OHP)	15.00	200.00	82.5636	47.33676	2240.769
DELTA4A	.71	7.29	3.0297	1.36641	1.867
T. LIBRE	.10	7.10	1.5987	1.58249	2.504
GLUCOSA EN AYUNAS	61.0	113.0	83.795	9.0850	82.538
INSULINA	2.8	44.6	15.811	10.6643	113.727
HOMA	.4	11.3	3.333	2.4628	6.065
cT	78.0	241.0	171.845	37.9271	1438.462
cHDL	25.8	82.5	44.480	11.8467	140.344
cLDL	50.0	208.0	106.647	33.0245	1090.619
TG	56.0	317.0	150.384	57.0246	3251.800
cVLDL	11.2	63.4	30.091	11.4051	130.075
cNOHDL	21.2	210.0	128.685	39.7678	1581.475
IA	1.4	8.0	4.144	1.4345	2.058

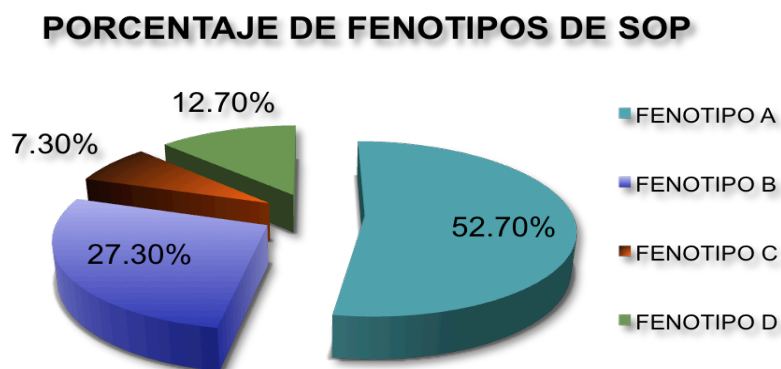
Tabla N°2: ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO

La expresión clínica del exceso de andrógenos se presentó en 81.2% de los casos mientras que la hiperandrogenemia en 68% de los casos evaluados, en conjunto resultaron el segundo criterio diagnóstico de Rotterdam mas frecuente, después de la oligoanovulación presente en 94.4% de las pacientes. ^(Gráfica 1)



Gráfica 1: **PORCENTAJE DE HIPERANDROGENISMO E HIPERANDROGENEMIA**

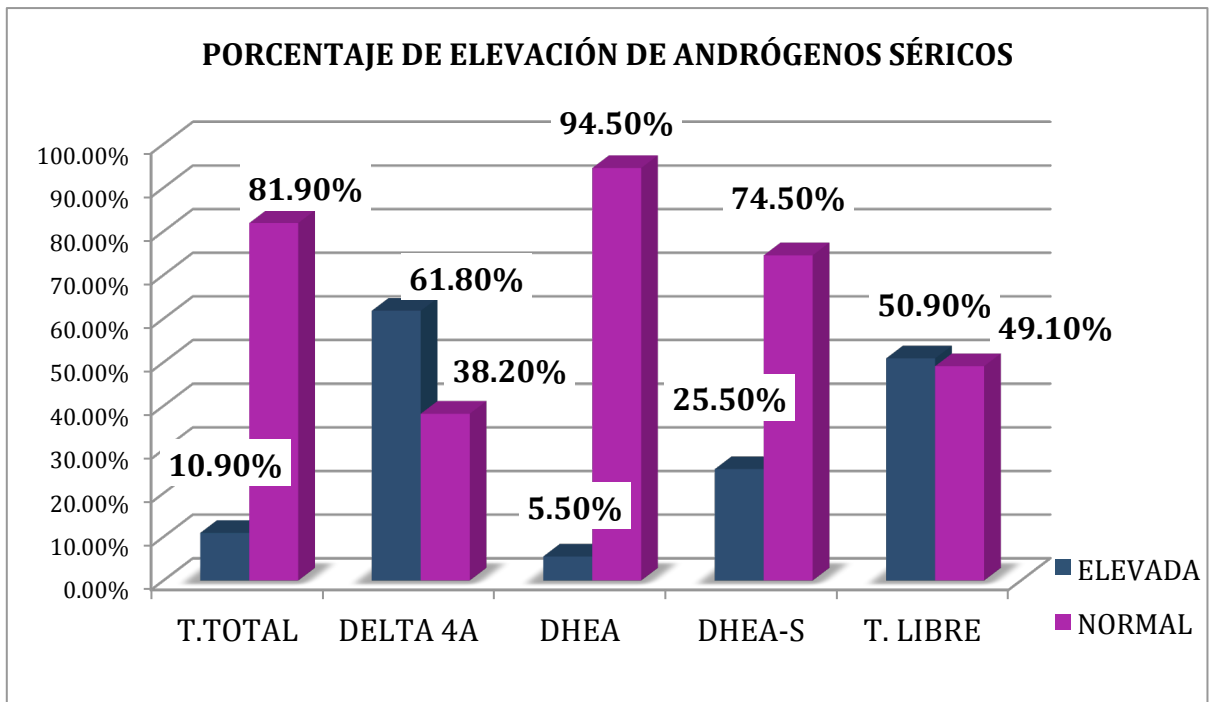
El fenotipo mas frecuentemente observado fue el fenotipo A (52%), seguido del fenotipo B (27.3%) y por último el fenotipo D (12.7%) y C (7.3%). (Gráfica 2)



PORCENTAJE DE FRECUENCIA DE FENOTIPOS DE SOP					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	A	29	52.7	52.7	52.7
	B	15	27.3	27.3	80.0
	C	4	7.3	7.3	87.3
	D	7	12.7	12.7	100.0
	Total	55	100.0	100.0	

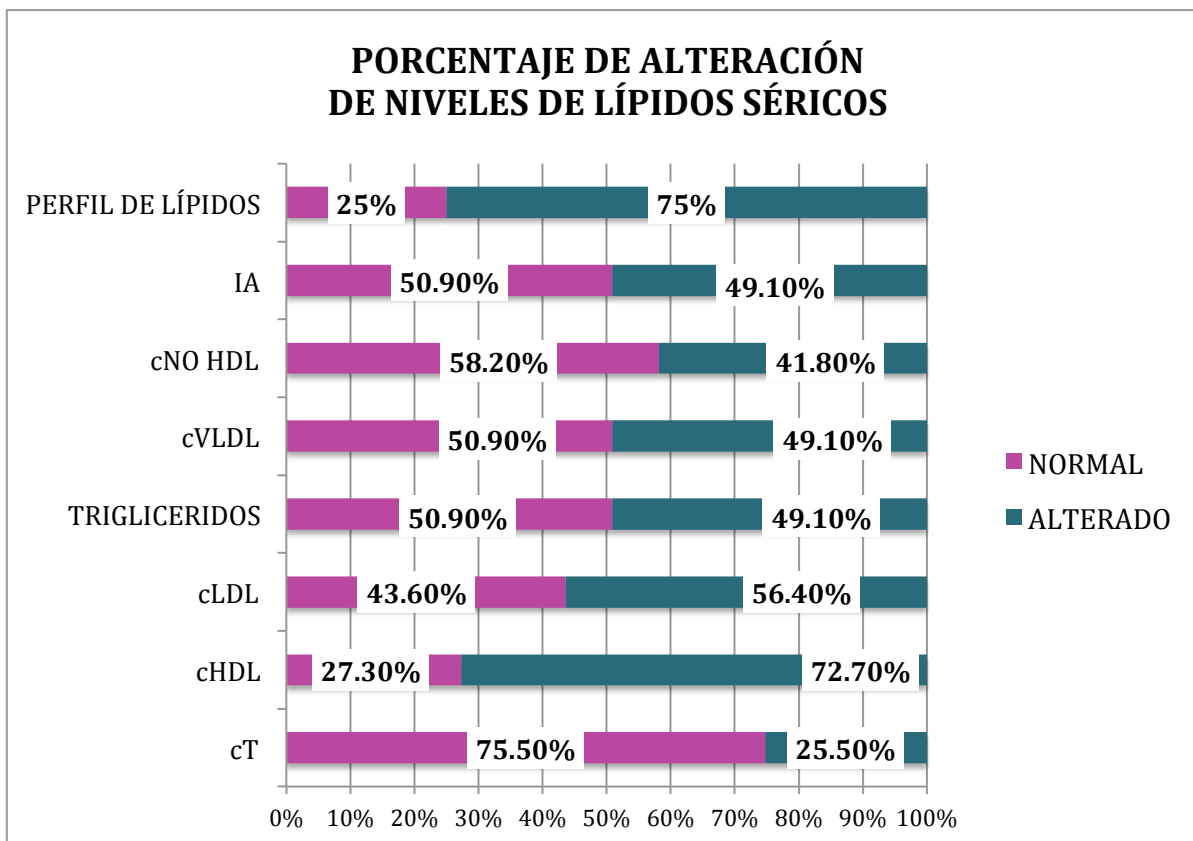
Gráfica 2: **PORCENTAJE DE FENOTIPOS DE SOP**

La hiperandrogenemia se expresó mayoritariamente por elevación de $\Delta 4$ androstenediona (61.8%), y la elevación de testosterona libre (50.9%), seguida de DHEA-S (25.5%), Testosterona Total (10.9%) y DHEA (5.5%). (Gráfica 3)



Gráfica 3: PORCENTAJE DE ELEVACIÓN DE ANDRÓGENOS SÉRICOS

Respecto a las características globales de la dislipidemia en las pacientes evaluadas, solo 25% tuvieron perfiles lipídicos normales, mientras que 75% de los casos presentaron una o varias alteraciones en los niveles séricos de lípidos. La hipoalfalipoproteinemia representó la principal alteración lipídica (72.7%), seguida de la alteración en los niveles de cLDL (56.4%), triglicéridos TG (49.1%), cVLDL (49.1%) y colesterol total cT (25.5%). Además el índice aterogénico de Castelli (IA) se encontró alterado en 49.1% de los casos mientras que el cNo-HDL en una proporción menor pero relevante de 41.8%. (Gráfica 4)



Gráfica 4: **PORCENTAJE DE ALTERACIÓN DE LOS NIVELES DE LÍPIDOS SÉRICOS**

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS

Cuando se estratificó a las pacientes acorde a la presencia o no de hiperandrogenemia, se identificaron importantes diferencias tanto en datos antropométricos como en los niveles de lípidos. Así el grupo con exceso de andrógenos tuvo una media de IMC 29.3 Kg/m² próxima al rango de obesidad, mientras que en ausencia de hiperandrogenemia la media fue de 25.9 Kg/m², próxima al límite de normalidad. (Tabla 3)

ANÁLISIS COMPARATIVO DE MEDIAS DE DATOS ANTROPOMÉTRICOS					
HIPERANDROGENEMIA			PESO	INDICE DE MASA CORPORAL	INDICE DE CINTURA CADERA
Con hiperandrogenemia	N	Válidos	37	37	37
	Media		72,366	29,334	,8900
Sin hiperandrogenemia	N	Válidos	18	18	18
	Media		64,483	25,982	,8772

Tabla N°3: **COMPARACIÓN DE MEDIAS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE GRUPOS**

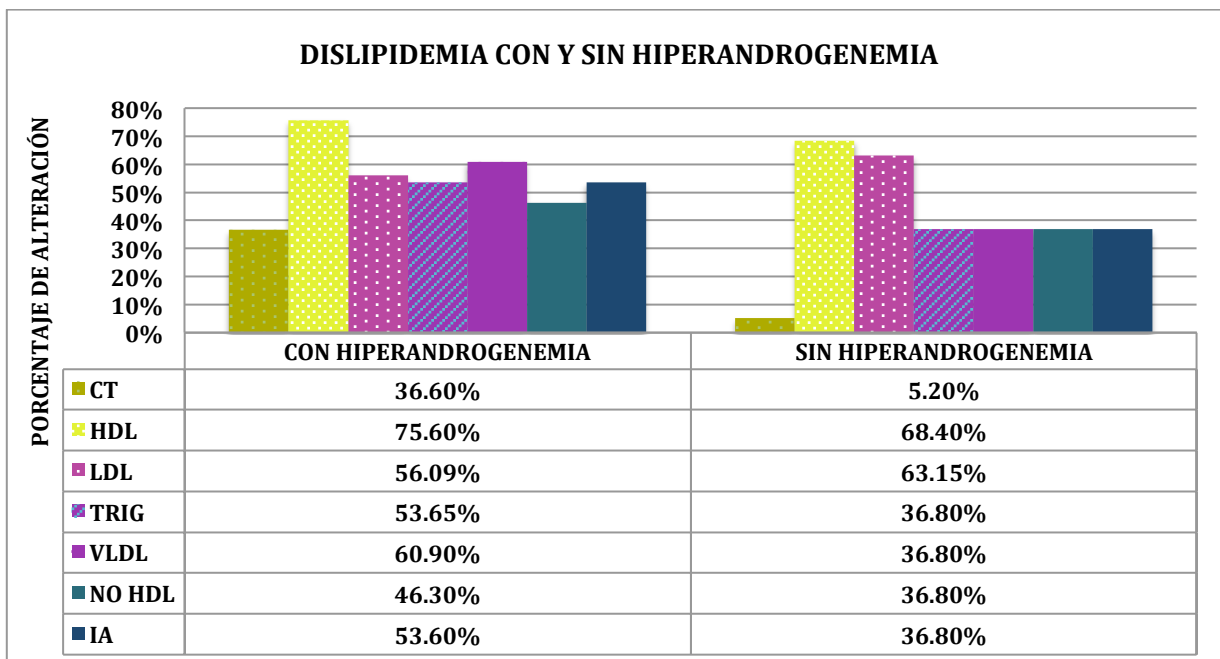
Igualmente la hiperandrogenemia en general representó un incremento en la media de 16 mg/dl de cT, por otra parte llamó la atención la media baja de cHDL en ambos grupos con una diferencia de 3 a 4 mg/dl que podría ser inherente a una característica poblacional. La diferencia de medias de cLDL y Triglicéridos fueron de relevancia clínica aunque no estadística con 4 mg/dl y 25 mg/dl. Es importante destacar además la diferencia clínica de medias que se generaron en los índices de lípidos como cVLDL (4mg/dl), cNo-HDL (16 mg/dl) e IA (0.5), que trascendieron entre los parámetros normales y patológicos. Las diferencias de medias respecto a glucosa en ayunas, insulina y resistencia a la insulina según HOMA IR entre grupos fue mínima. ^(Tabla 4)

ANALISIS COMPARATIVO DE MEDIAS - PERFIL METABÓLICO									
HIPERANDROGENEMIA			cT	cHDL	cLDL	TG	cVLDL	cNOHDL	IA
Con hiperandrogenemia	N	Válidos	37	37	37	37	37	37	37
	Media		177,08	43,63	108,46	158,79	31,757	133,965	4,305
Sin hiperandrogenemia	N	Válidos	18	18	18	18	18	18	18
	Media		161,08	46,22	102,92	133,11	26,667	117,833	3,811
HIPERANDROGENEMIA			GLUCOSA EN AYUNAS		INSULINA		HOMA IR		
Con hiperandrogenemia	N	Válidos	37		37		37		
	Media		83,73		16,25		3,44		
Sin hiperandrogenemia	N	Válidos	18		18		18		
	Media		83,92		14,91		3,11		

Tabla N°4: COMPARACIÓN DE MEDIAS PERFIL METABÓLICO ENTRE GRUPOS

Cuando se compararon además las características de la dislipidemia entre grupos se obtuvo que el exceso de andrógenos generó un mayor incremento de dislipidemia a expensas de la elevación de cT (36% Vs 5.2%), triglicéridos (53.65% vs 36.8%) y cVLDL (60.9% vs 36.8%) en relación al grupo sin hiperandrogenemia. La proporción de hipoalfalipoproteinemia en presencia de hiperandrogenemia también fue mayor (75.6% vs 68.4%). Por otra parte la alteración en los niveles de colesterol No-HDL (46.3% vs 36.8%) e IA (53.6% vs 36.8%) también fueron en proporción mas frecuentes en el grupo de hiperandrogenemia. Finalmente llamó la atención que la dislipidemia a expensa de la elevación de cLDL (63.15% vs 56.09%) fue en proporción discretamente mayor en el grupo sin hiperandrogenemia, lo que podría representar una característica poblacional global.

(Gráfica 5)



Gráfica 5: DISLIPIDEMIA EN SOP. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS CON Y SIN HIPERANDROGENEMIA.

CORRELACIÓN DE VARIABLES CATEGÓRICAS (HIPERANDROGENISMO/HIPERANDROGENEMIA Y DISLIPIDEMIA)

Continuamos con el proceso analítico y procedimos a realizar una correlación global de variables categóricas, se describen a continuación los resultados positivos. El primer grupo de variables al que sometimos el cálculo de contingencias fue Escala Ferriman Gallwey y Colesterol HDL, las pruebas de contingencia cuadrática (chi cuadrada) nos arrojaron un valor de 5.156 con una significancia asintótica bilateral de 0.023; concluimos entonces que el hiperandrogenismo mostró relación con el cHDL disminuido. El coeficiente de Phi generó un valor de 0.306 y una significancia aproximada de 0.023 que nos exhortó a aceptar una correlación positiva y directa, confirmada por el coeficiente V de Cramer.

El coeficiente de contingencia muestra un valor calculado de 0.293 y una significancia de 0.023 que nos refirió a una asociación dependiente. Finalmente en el coeficiente R de Pearson el valor calculado fue de 0.306 donde como regla asumimos que existió una discreta relación entre variables aunque no lineal, no obstante dependiente ya que su valor aproximado de significancia fue de 0.023. La correlación de Spearman, de igual manera, la notamos en 0.306 y la significancia estadística en 0.023 con interpretación similar. ^(Tabla 5)

HIPERANDROGENISMO – cHDL DISMINUIDO		
PRUEBA	Valor	Sig. Asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	5.156	.023
Phi	.306	.023
V de Cramer	.306	.023
Coeficiente de contingencia	.293	.023
R de Pearson	.306	.023
Correlación de Spearman	.306	.023

Tabla 5. Pruebas del coeficiente de contingencia cuadrática al cálculo entre el cruce de las variables Hiperandrogenismo y HDL

La segunda contingencia se llevó a cabo entre las variables Escala Ferriman Gallwey y Colesterol LDL. Se obtuvo una chi cuadrada con un valor de 3.622 y una significancia asintótica bilateral de 0.057, concluyendo significancia estadística positiva. El coeficiente Phi con un valor de -0.257 y una significancia aproximada de 0.057 señaló una correlación positiva y directa apoyada por el coeficiente V de Cramer presenta un valor calculado de 0.257. El coeficiente de contingencia fue 0.249 y una significancia de 0.057, nos señaló una asociación dependiente de nuestras variables donde podemos asumir que hay dependencia entre cLDL elevado con la presencia de hiperandrogenismo. El coeficiente R de Pearson con valor de -0.257 no asumió una relación lineal entre las variables, pero sugirió una dependencia entre las variables ya que su valor aproximado de significancia es de 0.059. Finalmente la correlación de Spearman tuvo una interpretación equivalente. (Tabla 6)

HIPERANDROGENISMO – cLDL ELEVADO		
PRUEBA	Valor	Sig. Asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	3.622	.057
Phi	-.257	.057
V de Cramer	.257	.057
Coeficiente de contingencia	.249	.057
R de Pearson	-.257	.059
Correlación de Spearman	-.257	.059

Tabla 6. Pruebas del coeficiente de contingencia cuadrática al cálculo entre el cruce de las variables Hiperandrogenismo y LDL

El último ejercicio de contingencias positivas se realizó entre las variables Hiperandrogenemia y Colesterol Total (cT). Las pruebas de contingencia cuadrática (chi cuadrada) nos arrojaron un valor de 5.584 con una significancia asintótica bilateral de 0.018; con significancia estadística positiva concluyendo que la hiperandrogenemia mostró relación positiva con cT. El coeficiente Phi tuvo un valor de 0.319 y una significancia aproximada de 0.018, una correlación positiva y directa entre las variables al igual que el coeficiente V de Cramer. El coeficiente de contingencia fue 0.304 y tuvo una significancia de 0.018 que describió a una asociación dependiente de nuestras variables. Finalmente el coeficiente R de Pearson el valor calculado es de 0.319 asumió una correlación baja entre las variables, pero no indicó una independencia entre las variables ya que su valor aproximado de significancia es de 0.018; la correlación de Spearman tuvo hallazgos semejantes. (Tabla 7)

HIPERANDORGENEMIA – cT ELEVADO		
PRUEBA	Valor	Sig. Asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	3.622	.057
Phi	-.257	.057
V de Cramer	.257	.057
Coeficiente de contingencia	.249	.057
R de Pearson	-.257	.059
Correlación de Spearman	-.257	.059

Tabla 7. Pruebas del coeficiente de contingencia cuadrática al cálculo entre el cruce de las variables Hiperandrogenemia y Colesterol Total

PRUEBA T DE STUDENT PARA DIFERENCIAS DE LÍPIDOS SÉRICOS ENTRE GRUPOS ACORDE A NIVELES DE ANDRÓGENOS INDIVIDUALES

A continuación se realizó la evaluación de las diferencias que existen en los niveles séricos de lípidos cuando se exponen a la elevación de un andrógeno en particular:

El primer grupo de variables sometidas fueron $\Delta 4$ androstenediona y el perfil lipídico (cT, cHDL, cLDL, TG, cVLDL, cNo-HDL, IA); según las pruebas para T de Student y $p=.000 (< 0.05)$ se estableció *una diferencia estadísticamente significativa en todas las variables del perfil lipídico.* (Ver Anexos Tabla 8)

El siguiente grupo de variables sometidas fue DHEA y el perfil lipídico (cT, cHDL, cLDL, TG, cVLDL, cNo-HDL, IA) donde se observó un valor $p=.000$, (<0.05), concluyendo que *existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de lípidos y Dehidroepiandrosterona.* (Ver Anexos Tabla 9)

El tercer grupo de variables sometidas fue DHEA-S y perfil lipídico (cT, cHDL, cLDL, TG, cVLDL, cNo-HDL, IA) con un p valor de entre 1.000 hasta 0.000, expresó que *existen diferencias significativas en la cuantificación de lípidos a excepción de la variable cT y cNo-HDL.* (Ver Anexos Tabla 10)

Las siguientes variables sometidas fueron Testosterona Libre y perfil lipídico (cT, cHDL, cLDL, TG, cVLDL, cNo-HDL, IA) con un p valor que oscilo entre 0.003 hasta 0.849, señaló que *únicamente existe una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de cT respecto a Testosterona Libre.* (Ver Anexos Tabla 11)

La última prueba de muestras emparejadas fue Testosterona Total y perfil lipídico (cT, cHDL, cLDL, TG, cVLDL, cNo-HDL, IA) con un p valor de entre 0.000 hasta 0.031, aceptamos que *existieron diferencias estadísticamente significativas respecto a todos los niveles de lípidos.* (Ver Anexos Tabla 12)

CORRELACIÓN ENTRE ANDRÓGENOS Y LÍPIDOS SÉRICOS INDIVIDUALES

A raíz de los resultados obtenidos en las diferencias entre medias, se evaluó la correlación de cada andrógeno para la elevación de los lípidos séricos. Se citan a continuación los hallazgos significativos:

Se evaluaron las variables Testosterona Total y cLDL. Se obtuvo una chi cuadrada con un valor de 5.214 con una significancia asintótica bilateral de 0.022, concluyendo significancia estadística positiva. El coeficiente Phi con un valor de 0.308 y una significancia aproximada de 0.022 señaló una correlación positiva y directa apoyada por el coeficiente V de Cramer con un valor calculado de 0.308. El coeficiente de contingencia nos mostró un valor calculado de 0.294 y una significancia de 0.022 que describió a una asociación dependiente de nuestras variables donde podemos asumir que hay dependencia de cLDL. El coeficiente R de Pearson con valor de 0.308 asume una relación lineal entre las variables, y ratifica una dependencia entre las variables ya que su valor aproximado de significancia fue de 0.022. Finalmente la correlación de Spearman con interpretación equivalente. (Tabla 13)

TESTOSTERONA TOTAL- cLDL ELEVADO		
PRUEBA	Valor	Sig. Asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	5,214	,022
Phi	,308	,022
V de Cramer	,308	,022
Coefficiente de contingencia	,294	,022
R de Pearson	,308	,022
Correlación de Spearman	,308	,022

Tabla 13. Pruebas del coeficiente de contingencia cuadrática al cálculo entre el cruce de las variables Testosterona Total y LDL

Se evaluaron las variables Testosterona Total e Índice Aterogénico de Castelli. Se obtuvo una chi cuadrada con un valor de 6.984 y una significancia asintótica bilateral de 0.008, concluyendo significancia estadística positiva. El coeficiente Phi con un valor de 0.356 y una significancia aproximada de 0.008 señaló una correlación positiva y directa apoyada por el coeficiente V de Cramer con un valor calculado de 0.356. El coeficiente de contingencia nos mostró un valor calculado de 0.336 y una significancia de 0.008 que nos indicó a una asociación dependiente de nuestras variables donde podemos asumir que hay dependencia entre IA elevado con la presencia de testosterona total elevada. El coeficiente R de Pearson con valor de 0.356 asume una relación lineal entre las variables, y sugiere una dependencia entre las variables ya que su valor aproximado de significancia fue de 0.008. Finalmente la correlación de Spearman con la misma interpretación. (Tabla 14)

TESTOSTERONA TOTAL- IA ELEVADO		
PRUEBA	Valor	Sig. Asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	6,984	,008
Phi	,356	,008
V de Cramer	,356	,008
Coefficiente de contingencia	,336	,008
R de Pearson	,356	,008
Correlación de Spearman	,356	,008

Tabla 14. Pruebas del coeficiente de contingencia cuadrática al cálculo entre el cruce de las variables Testosterona Total e Índice Aterogénico

Las siguientes variables evaluadas fueron $\Delta 4$ Androstenediona y colesterol total. Se obtuvo una chi cuadrada con un valor de 4.543 con una significancia asintótica bilateral de 0.033, concluyendo significancia estadística positiva. El coeficiente Phi con un valor de 0.287 y una significancia aproximada de 0.033 señaló una correlación positiva y directa apoyada por el coeficiente V de Cramer que presentó un valor calculado de 0.287. El coeficiente de contingencia nos muestra un valor calculado de 0.276 y una significancia de 0.033 que nos refiere a una asociación dependiente de nuestras variables donde podemos asumir que hay dependencia entre cT elevado con la presencia de $\Delta 4$ Androstenediona elevada. El coeficiente R de Pearson con valor de 0.287 asume una relación baja entre las variables, y sugiere una dependencia entre las variables ya que su valor aproximado de significancia es de 0.033. Finalmente la correlación de Spearman con interpretación similar. (Tabla 15)

$\Delta 4$ Androstenediona – cT Elevado		
PRUEBA	Valor	Sig. Asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	4,543	,033
Phi	,287	,033
V de Cramer	,287	,033
Coeficiente de contingencia	,276	,033
R de Pearson	,287	,033
Correlación de Spearman	,287	,033

Tabla 15. Pruebas del coeficiente de contingencia cuadrática al cálculo entre el cruce de las variables $\Delta 4$ Androstenediona y Colesterol Total

La correlación entre $\Delta 4$ Androstenediona y triglicéridos generó una chi cuadrada con un valor de 5.723 con una significancia asintótica bilateral de 0.017, concluyendo significancia estadística positiva. El coeficiente Phi con un valor de 0.323 y una significancia aproximada de 0.017 señaló una correlación positiva y directa apoyada por el coeficiente V de Cramer con un valor calculado de 0.323. El coeficiente de contingencia nos mostró un valor calculado de 0.307 y una significancia de 0.017 que determinó una asociación dependiente de la variable TG elevado con la presencia de $\Delta 4$ Androstenediona elevada. El coeficiente R de Pearson con valor de 0.323 asume una relación lineal entre las variables, y sugiere una dependencia entre las mismas ya que su valor aproximado de significancia fue de 0.016. Finalmente la correlación de Spearman con interpretación equivalente. (Tabla 16)

$\Delta 4$ Androstenediona – Triglicéridos elevados		
PRUEBA	Valor	Sig. Asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	5,723	,017
Phi	,323	,017
V de Cramer	,323	,017
Coefficiente de contingencia	,307	,017
R de Pearson	,323	,016
Correlación de Spearman	,323	,016

Tabla 16. Pruebas del coeficiente de contingencia cuadrática al cálculo entre el cruce de las variables $\Delta 4$ Androstenediona y Triglicéridos

Finalmente se evaluaron las variables $\Delta 4$ Androstenediona y cVLDL. Se obtuvo una chi cuadrada con un valor de 8.688 con una significancia asintótica bilateral de 0.003, concluyendo significancia estadística positiva. El coeficiente Phi con un valor de 0.397 y una significancia aproximada de 0.003 señala una correlación positiva y directa apoyada por el coeficiente V de Cramer que presentó un valor calculado de 0.397. El coeficiente de contingencia con un valor calculado de 0.369 y una significancia de 0.003 que nos refirió una asociación dependiente de nuestras variables donde podemos asumir que hay dependencia entre cVLDL elevado con la presencia $\Delta 4$ Androstenediona elevada. El coeficiente R de Pearson con valor de .397 asume una relación lineal entre las variables, y sugiere una dependencia entre las variables ya que su valor aproximado de significancia fue de .003. Finalmente la correlación de Spearman con interpretación semejante. (Tabla 17)

$\Delta 4$ Androstenediona – cVLDL elevado		
PRUEBA	Valor	Sig. Asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	8,688	,003
Phi	,397	,003
V de Cramer	,397	,003
Coefficiente de contingencia	,369	,003
R de Pearson	,397	,003
Correlación de Spearman	,397	,003

Tabla 17. Pruebas del coeficiente de contingencia cuadrática al cálculo entre el cruce de las variables $\Delta 4$ Androstenediona y VLDL

ANÁLISIS DE ESTIMACIÓN DE RIESGO (ANDRÓGENOS Y DISLIPIDEMIA)

Finalmente se realizó la evaluación de la estimación de riesgo para el desarrollo de dislipidemia, habiéndose obtenido que: la elevación de $\Delta 4$ Androstenediona genera riesgo estadísticamente significativo OR: 5.182 (IC 95% 1.028 - 26.130), OR: 4.038 (IC 95% 1.250 - 13.045) y OR: 5.867 (IC 95% 1.722-19.991) para la elevación de colesterol total, triglicéridos, y cVLDL respectivamente. Por otra parte la elevación de testosterona total determina el incremento de cLDL e IA con un OR: 1.960(IC 95% 1.490 - 2.579) y OR: 2.333 (IC 95% 1.689 – 3.224), mientras que determina la disminución de cHDL con un OR: 1.441 (IC 95% 1.197 - 1.736) igualmente con significancia estadística. La elevación de testosterona libre generó un OR: 2.084 (IC 95% 0.595 - 7.302) estadísticamente significativo para la elevación de colesterol total en sangre . (Tabla 18)

ANDRÓGENO	LÍPIDO	OR	Valor P
$\Delta 4$ Androstenediona	↑COLESTEROL TOTAL	5.182 (IC 95% 1.028 - 26.13)	<0.05
$\Delta 4$ Androstenediona	↑TRIGLICERIDOS	4.038 (IC 95% 1.250 - 13.045)	<0.05
$\Delta 4$ Androstenediona	↑cVLDL	5.867 (IC 95% 1.722-19.991)	<0.05
Testosterona total	cHDL	1.441 (IC 95% 1.197 - 1.736)	<0.05
Testosterona total	↑cLDL	1.960(IC 95% 1.490 - 2.579)	<0.05
Testosterona total	↑ÍNDICE ATEROGÉNICO DE CASTELLI (IA)	2.333 (IC 95% 1.689 – 3.224)	<0.05
Testosterona libre	↑COLESTEROL TOTAL	2.084 (IC 95% 0.595 - 7.302)	<0.05

Tabla 18. Pruebas de estimación de riesgo para el desarrollo de dislipidemia acorde a la elevación de andrógenos séricos

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El Síndrome de Ovario Poliquístico es la endocrinopatía mas frecuente en mujeres en edad reproductiva. Los fenómenos fisiopatológicos descritos en la evolución de la enfermedad generan repercusiones en distintas esferas de la salud (reproductiva, gestacional, cosmética, carcinogénica, metabólica y cardiovascular), siendo las repercusiones cardiometabólicas de gran relevancia al incrementar el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular a futuro. Así, las pacientes con SOP tienen una alta prevalencia de varios factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular (ECV) que son a menudo subvalorados en la consulta ginecológica, como la dislipidemia.

De acuerdo con los nuevos criterios de Rotterdam, el SOP puede representar un amplio espectro de anormalidades, incluyendo mujeres con formas leves ó severas de la enfermedad, que generalmente cursan con anormalidades clínicas y hormonales diferentes. Se han atribuido estas diferencias al papel que ejerce el exceso de andrógenos en diferentes niveles del metabolismo, por lo que fenotipos hiperandrogénicos presentarían mayor deterioro del ambiente metabólico.²⁷

El fenotipo mas frecuentemente observado en nuestro estudio fue el fenotipo A (52%), seguido del fenotipo B (27.3%) y por último el fenotipo D (12.7%) y C (7.3%), datos que coinciden con lo reportado por *Lizneva et al.*¹ quienes señalan que cerca de la mitad de los casos corresponden al fenotipo clásico del SOP (A) y que en general 2/3 de las pacientes cuentan con fenotipo A y B que tienen un importante factor en común (hiperandrogenismo suficiente para generar anovulación).

El hiperandrogenismo, como exceso de andrógenos aislado, no se ha reconocido como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular²⁸ y los estudios prospectivos realizados en mujeres pre y post menopáusicas no mostraron una clara asociación entre el hiperandrogenismo y el futuro cardiovascular²⁹, no obstante su relación con otras afecciones metabólicas, como la resistencia a la insulina y la dislipidemia, parecen jugar un papel importante.^{10,30} El consenso de Amsterdam (ESHRE/ASRM Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología /Sociedad Americana de Medicina Reproductiva) al igual que AE- PCOS resaltan la necesidad de la evaluación e intervención tempranas de los factores de riesgo modificables como la dislipidemia para disminuir el impacto cardiometabólico de la enfermedad.

Se ha descrito que los fenotipos no hiperandrogénicos tienen un menor IMC, menor concentración de insulina y una mayor sensibilidad a la insulina que los pacientes con fenotipo hiperandrogénico anovulatorio (**Wild et al**)⁶. En el presente estudio hemos confirmado las diferencias entre medias de IMC (IMC 29.3 vs 25.9) con marcada relevancia clínica considerando que los casos de SOP no hiperandrogénicos tienen un IMC muy cercano al límite superior de normalidad, mientras que el hiperandrogenismo se halla muy próximo a los rangos de obesidad. Por otra parte en este estudio, las diferencias inherentes a resistencia a la insulina generó diferencias mínimas ante el exceso de andrógenos (HOMA 3.4 vs 3.1), considerando que la media general de la población evaluada se hallaba en rango de sobrepeso, la persistencia de resistencia a la insulina entre grupos puede ser un factor inherente de la población.

La expresión clínica mas frecuente del exceso de andrógenos “hirsutismo” evaluada por la escala de Ferriman Gallwey >8, se presentó en 81.2% de los casos mientras que la hiperandrogenemia en 68% que coincide con lo reportado por **Slayden et al**¹⁶ y **Sung et al**³¹. La hiperandrogenemia se expreso mayoritariamente por elevación de $\Delta 4$ androstenediona (61.8%), y la elevación de testosterona libre (50.9%) que es una consecuencia lógica del hiperandrogenismo ovárico funcional predominante en el SOP.

La dislipidemia es integrante del espectro de complicaciones metabólicas del SOP, con una prevalencia estimada del 70-76% de acuerdo a lo reportado por **Rizzo et al**¹⁰, **Sathyapalan et al**²¹ y **Rocha et al**⁵, nuestros hallazgos no difieren con un porcentaje de presentación del 75%.

Sathyapalan et al²¹, en un meta análisis reciente al igual que en nuestro estudio, constató que además de las alteraciones conocidas en los triglicéridos y el colesterol HDL, las mujeres con SOP tienen un cLDL y cNo-HDL mas alto.²¹ Acorde a nuestros hallazgos la hipoalfalipoproteinemia es la alteración lipídica mas importante presente en 73% de las pacientes que es un porcentaje similar al reportado por **Wild et al**¹⁹, y mayor al que se había descrito por **Rocha et al**⁵, la elevación de cLDL se presentó en 56% y la hipertrigliceridemia en 49%, dato que coincide con el meta analisis de **Wild et al**⁶ en el que cLDL y cNo-HDL se elevaron con mas frecuencia que los triglicéridos, la explicación fisiopatológica probable es un metabolismo alterado de cLDL que se ha ligado al exceso de andrógenos y su efecto en la disminución el catabolismo de cLDL.

Además en este estudio se observó la elevación de cVLDL en 49.1%, que como precursor de cLDL, triglicéridos y colesterol es de marcada relevancia en el perfil lipídico en general. El IA se encontró alterado en 49.1% de los casos mientras que el colesterol No-HDL en una proporción menor pero relevante de 41.8%, que una vez más es similar a los resultados de **Wild et al**⁶ que señalaron que el incremento de cNo-HDL es inherente al SOP.

Castelo-Branco et al¹¹ señalaron en 2010 un porcentaje mayor de mujeres con hipertrigliceridemia, cLDL elevados e hipoalfalipoproteinemia en pacientes con SOP hiperandrogénicas. **Kim et al**³², describieron en 2014 que las mujeres con SOP e hiperandrogenismo tienen mayor deterioro metabólico y dislipidemia que las pacientes con SOP sin hiperandrogenismo independientemente de la obesidad, de esta forma la evidencia existente sugiere que el exceso de andrógenos favorece la adiposidad visceral abdominal, y la grasa visceral fomenta la producción adicional de andrógenos a través del efecto directo de varios mediadores incluyendo hipoadiponectinemia, aumento del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) y los niveles de leptina y otros factores, actuando sinérgicamente en la generación de los trastornos lipídicos.³²

Nuestros resultados coinciden con lo anteriormente descrito, pues se observó que el exceso de andrógenos se relacionó con el incremento en el IMC y generó un mayor incremento de dislipidemia a expensas de la elevación de cT, TG, cLDL, cVLDL, cNo-HDL asociado a una proporción mayor de hipoalfalipoproteinemia. Por otra parte el IA se hallaba elevado en una proporción mucho mayor en el grupo de hiperandrogenemia, lo que refleja claramente el riesgo pro-aterogénico.

Cuando se evaluaron las medias de lípidos en presencia de exceso de andrógenos se evidenció un incremento en la media de cT de 16 mg/dl, disminución de cHDL en 3 a 4 mg/dl, elevación de cLDL y triglicéridos en 4 mg/dl y 25 mg/dl respectivamente. Estos datos coinciden parcialmente con lo reportado por **Sung et al**³¹, sin embargo vale la pena resaltar que la hipoalfalipoproteinemia fue discretamente mayor y Sung no evaluó las diferencias en cLDL.

Por otra parte resaltamos una vez más que existió una importante diferencia clínica en los niveles de cVLDL, cNo-HDL e IA, que se localizaron entre los parámetros de normalidad y patológicos. Acorde a lo reportado por **Arsenault et al**²⁵ en 2011, el colesterol No-HDL es un mejor predictor del número de partículas cLDL aterogénicas circulantes que los niveles de cLDL, de esta manera una cifra de colesterol No-HDL \geq 130 mg/dl determina un riesgo

relativo de enfermedad cardiovascular futura de 1,84 95% IC 1,12-3,04) en comparación con aquellos con niveles de colesterol No-HDL <130 mg/dl.

Pazderska et al²² por otra parte en 2015 estableció que una relación entre el cT y el cHDL (índice de aterogénico de Castelli) de 3,5 se asocia con un riesgo relativo de 1,63 y una razón de 4,9 con un riesgo relativo de 2,49 para predecir el futuro eventos cardiovasculares en mujeres inicialmente sanas. La evaluación de estos parámetros por lo tanto y su deterioro ante la presencia de exceso de andrógenos se resalta, pues representan biomarcadores alternativos, no costosos importantes para la prevención primaria de riesgo cardiovascular.

Este estudio señaló la correlación que existe entre el hiperandrogenismo y la hipoalfalipoproteinemia, además de la elevación de cLDL, mientras que la hiperandrogenemia en general mostro una correlación positiva con el incremento de colesterol total, resultados similares a los descritos por **Yang et al**²⁴ en 2016 quien señalo una correlación positiva entre hiperandrogenismo e hipoalfalipoproteinemia, sin hallar relaciones significativas con hipertrigliceridemia e incremento de cLDL.

Pocos estudios han evaluado la influencia de cada andrógeno en específico sobre el perfil de lípidos, con esta fin se aplicó la prueba T de Student sobre nuestras variables describiéndose una diferencia estadísticamente significativa $p=.000$ (< 0.05) en todas las variables del perfil lipídico y las variaciones de testosterona total, Δ 4 androstenediona y DHEA. DHEAS generó diferencias significativas en los niveles de lípidos a excepción de colesterol total y Colesterol No-HDL. Finalmente la testosterona libre únicamente generó diferencias sobre los niveles de colesterol total.

A raíz de los resultados las pruebas de correlación individuales resultaron positivas para la relación entre testosterona total con cLDL e IA. **Castelo Branco et al**¹¹ admite mas correlaciones entre testosterona y el panel lipídico que no se identificaron en nuestro estudio, además la relación entre cLDL y testosterona total tampoco fue descrita por **Castelo Branco et al**¹¹. **Rizzo et al**¹⁰ y **Lerchbaum et al**³³ no identificaron asociación entre testosterona total con los parámetros lipídicos, pero **Lerchbaum et al**³³ si describieron una asociación de testosterona libre y cHDL significativa, misma que en nuestro estudio no se evidenció.

En cuanto a $\Delta 4$ androstenediona se hallaron correlaciones positivas con los niveles de cT, TG y cVLDL, mientras que **Castelo Branco et al**¹¹ describieron únicamente la correlación de $\Delta 4$ androstenediona con hipertrigliceridemia, su contraparte **Lerchbaum et al**³³, hallaron una asociación de androstenediona con elevación de TG, cT y una disminución de la proporción de cHDL, quien se ajusta mas a nuestros resultados.

Finalmente no se encontró ningún estudio que genere cifras de estimación de riesgo individuales para cada andrógeno en su capacidad de generar dislipidemia, por lo que nuestros hallazgos pueden ser un aporte científico relevante ya que señalaron de manera mas clara y aplicable el efecto de cada andrógenos sobre cada lipoproteína e índice aterogénico. Así se verificó una vez más que la elevación de $\Delta 4$ androstenediona reflejo del hiperandrogenismo ovárico es quien determinó un OR: 5.182 (IC 95% 1.028 - 26.13 P<0.05) para el incremento de colesterol total, OR: 4.038 (IC 95% 1.250 - 13.045 P<0.05) para hipertrigliceridemia y un OR :5.867 (IC 95%1.722-19.991 P<0.05) para la elevación de cVLDL que en conjunto son un importante sustrato para la generación de la placa ateromatosa en mediano y largo plazo.

Por otra parte la hipoalfalipoproteinemia en nuestra población parece depender en mayor grado a la elevación de testosterona total (OR: 1.441 IC 95% 1.197 - 1.736 P<0.05), que a su vez determinó un importante riesgo para la elevación de cT (OR 2.084 IC 95% 0.595 - 7.302 P<0.05), cLDL (OR1.960 IC 95% 1.490 - 2.579 P<0.05) e IA (OR 2.084 IC 95% 0.595 - 7.302 P<0.05), afortunadamente la elevación de colesterol total en nuestro estudio no es tan frecuente, por lo que acorde a nuestros resultados, las metas terapéuticas deberán ir enfocadas a la normalización en los niveles de $\Delta 4$ androstenediona.

Las observaciones en nuestro estudio concuerdan con aspectos ya descritos en la literatura que sustentan que la dislipidemia es un factor común en el SOP y que el deterioro lipídico es aun mayor en presencia de exceso de andrógenos evaluados de manera global e individual. La influencia de la resistencia a la insulina en las diferencias entre grupos evaluados fue mínima desde nuestra perspectiva, pues las medias de HOMA IR entre grupos fueron similares. La relación entre el hiperandrogenismo, el sobrepeso y obesidad no permite dissociar su influencia individual, no obstante como se ha señalado en estudios similares al nuestro, estos mecanismos actúan en sinergia para el deterioro metabólico aunque evidentemente el exceso de andrógenos por múltiples vías y gracias a diferentes evaluaciones estadísticas generó individualmente una importante diferencia en el panel de lípidos.

Los trastornos de las lipoproteínas se han indicado como cambios patológicos críticos en el desarrollo de riesgo cardiovascular, así la probabilidad de que se produzca un evento cardiovascular esta determinada por el equilibrio entre las lipoproteínas aterogénicas y ateroprotectoras. Las características que definen la dislipidemia aterogénicas en el SOP son la presencia de una concentración aumentada de triglicéridos, abundancia de partículas de cLDL, cVLDL, cNo-HDL y una disminución de la concentración de cHDL, por lo tanto la modificación de estas alteraciones deben considerarse el principal objetivo para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

CONCLUSIONES

El presente estudio demostró la prevalencia y la gravedad de la dislipidemia en el SOP, que es aun mayor en fenotipos caracterizados por la presencia de exceso de andrógenos, que se expresa con la dislipidemia aterogénica clásica. La injerencia de los andrógenos sobre los lípidos se estableció a través de múltiples análisis estadísticos, tanto el exceso de andrógenos global como el análisis individual generaron importantes diferencias entre grupos y la estimación de riesgo para el desarrollo de dislipidemia involucra sobre todo el exceso de andrógenos de origen ovárico, reflejo del estado hiperandrogénico ovárico funcional del SOP, que determinan el perfil lipídico proaterogénico de estas pacientes.

Si bien la resistencia a la insulina es un trastorno asociado al que se ha atribuido mayoritariamente la dislipidemia, en nuestro estudio las diferencias de medias de HOMA IR entre grupos no fueron relevantes, mientras que las diferencias lipídicas fueron importantes. Por otro parte la asociación entre sobrepeso, obesidad e hiperandrogenismo en nuestro estudio fue significativa, por lo que inferimos que ambos fenómenos fisiopatológicos actúan en sinergia para el desarrollo de la dislipidemia, no obstante el análisis de estimación de riesgo y la evidencia actual nos permite sustentar que los andrógenos por si solos pueden determinar estas alteraciones.

Las alteraciones lipídicas sugeridas como predictivas de riesgo cardiovascular acorde a la literatura actual (elevación del colesterol No-HDL, e Índice Aterogénico de Castelli) tuvieron importantes porcentajes de presentación sobre todos ante la presencia de exceso de andrógenos, así cerca de la mitad de estas pacientes tienen parámetros alterados, lo que acorde a la evidencia determina un riesgo relativo elevado de 3,5 y 2,49 para el desarrollo de un futuro evento cardiovascular. La aplicación de estas proporciones sugiere que muchas mujeres con SOP están en mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, lo que establece su relevancia clínica y terapéutica.

A pesar de que el perfil cardiometabólico del SOP ya esta descrito, los umbrales de tratamiento son debatidos ya que las pacientes tendrán un riesgo bajo de enfermedad cardiovascular debido a su juventud cuando se aplican herramientas de estimación de riesgo cardiovascular tradicionales, acorde a nuestros hallazgos consideramos que la aplicación de una herramienta especifica como la propuesta por AE-PCOS debería ser considerada.

RECOMENDACIONES

Recomendamos que la evaluación del perfil de lípidos completo debe llevarse a cabo en todas las mujeres con SOP, incluyendo colesterol No-HDL e Índice aterogénico de Castelli.

La corrección del estado de exceso de andrógenos es clave para disminuir el grado de repercusiones metabólicas. En la prevención del riesgo cardiovascular, el primer objetivo del control metabólico será llegar a metas terapéuticas individuales para cada paciente establecidas acorde a la evaluación de factores de riesgo.

La heterogeneidad del trastorno y sobretodo la asociación entre sobrepeso, resistencia a la insulina e hiperandrogenismo ha generado debate sobre la causalidad de cada fenómeno sobre el metabolismo lipídico, la disociación de los efectos individuales son complicadas, y se requiere más investigación, dirigida a determinar la causalidad de las razones hipotéticas descritas aquí para las diferencias en los patrones lipídicos lipoproteínicos, más aun en la población mexicana que tiene un perfil epidemiológico con importantes tasas de sobrepeso y obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavrilova-Jordan, L., & Azziz, R. (2016). Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*.
2. Yildiz, B. O., Bozdog, G., Yapici, Z., Esinler, I., & Yarali, H. (2012). Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human reproduction*, 27(10), 3067-3073.
3. Sirmans, S. M., & Pate, K. A. (2013). Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*, 6(12), 1-13.
4. Conway, G., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Franks, S., Gambineri, A., ... & Pfeifer, M. (2014). The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology*, 171(4), P1-P29.
5. Rocha, M. P., Marcondes, J. A., Barcellos, C. R., Hayashida, S. A., Curi, D. D., da Fonseca, Â. M., ... & Baracat, E. C. (2011). Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecological Endocrinology*, 27(10), 814-819.
6. Wild, R. A., Rizzo, M., Clifton, S., & Carmina, E. (2011). Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 95(3), 1073-1079.
7. Dokras, A., Bochner, M., Hollinrake, E., Markham, S., VanVoorhis, B., & Jagasia, D. H. (2005). Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 106(1), 131-137.
8. Wild, R. A., Carmina, E., Diamanti-Kandarakis, E., Dokras, A., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., ... & Dumesic, D. A. (2010). Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(5), 2038-2049.

9. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fert Steril* 2009; 92:626–634.]
10. Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, Pepe I, Di Fede G, Rini GB, Spinassou GA, Carmina E. Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory Polycystic ovary syndrome phenotype. *Hum Reprod* 2009;24(9):2286– 2292.].
11. Castelo-Branco, C., Steinvarcel, F., Osorio, A., Ros, C., & Balasch, J. (2010). Atherogenic metabolic profile in PCOS patients: role of obesity and hyperandrogenism. *Gynecological Endocrinology*, 26(10), 736-742
12. Fauser, B. C., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., ... & Boivin, J. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and sterility*, 97(1), 28-38.)
13. Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*, 37(5), 467-520.
14. Monroe, A. K., & Dobs, A. S. (2013). The effect of androgens on lipids. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 20(2), 132-139.
15. Merino, P. M., Codner, E., & Cassorla, F. (2011). A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(8), 590-598.
16. Slayden, S. M., Moran, C., Sams, W. M., Boots, L. R., & Azziz, R. (2001). Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertility and sterility*, 75(5), 889-892.
17. Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S. (2015). Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*, 36(5), 487-525.
Diamanti-Kandarakis, E., Papavassiliou, A. G., Kandarakis, S. A., & Chrousos, G. P. (2007). Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18(7), 280-285.
18. Wild, R. A. (2012). Dyslipidemia in PCOS. *Steroids*, 77(4), 295-299.

19. Mahalingaiah, S., & Diamanti-Kandarakis, E. (2015). Targets to treat metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Expert opinion on therapeutic targets*, 19(11), 1561-1574.
20. Sathyapalan, T., & Atkin, S. L. (2012). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Recent advances in cardiovascular aspects of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 166(4), 575-583.
21. Pazderska, A., & Gibney, J. (2015). Metabolic and lipoprotein aspects of polycystic ovarian syndrome.
22. Kim, J. J., & Choi, Y. M. (2013). Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & gynecology science*, 56(3), 137-142.
23. Yang, R., Yang, S., Li, R., Liu, P., Qiao, J., & Zhang, Y. (2016). Effects of hyperandrogenism on metabolic abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 14(1), 67.
24. Arsenault, B. J., Boekholdt, S. M., & Kastelein, J. J. (2011). Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 8(4), 197-206.
25. Wu, J., Chen, S., Zhou, Y., Wang, C., Wang, A., Zhang, Q., ... & Zhao, X. (2013). Non-high-density lipoprotein cholesterol on the risks of stroke: a result from the Kailuan study. *PloS one*, 8(9), e74634.
26. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE et al. Position statement: criteria for defining Polycystic Ovary Syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237–4245.
27. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302–312.
28. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis* 2006;185:227–239.
29. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111:607 – 613.
30. Sung, Y. A., Oh, J. Y., Chung, H., & Lee, H. (2014). Hyperandrogenemia is implicated in both the metabolic and reproductive morbidities of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 101(3), 840-845.

31. Kim, M. J., Lim, N. K., Choi, Y. M., Kim, J. J., Hwang, K. R., Chae, S. J., ... & Kim, T. (2014). Prevalence of metabolic syndrome is higher among non-obese PCOS women with hyperandrogenism and menstrual irregularity in Korea. *PloS one*, 9(6), e99252.
32. Lerchbaum, E., Schwetz, V., Rabe, T., Giuliani, A., & Obermayer-Pietsch, B. (2014). Hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome: exploration of the role of free testosterone and androstenedione in metabolic phenotype. *PLoS One*, 9(10), e108263.

ANEXOS

Anexo N° 1

<i>Criterios NIH</i>	<i>Criterios de Rotterdam</i>	<i>Criterios AE-PCOS</i>
1. Oligoovulación	1. Oligo y/o anovulación	1. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
2. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	2. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	2. Disfunción ovárica (oligo-anovulación y/o ovarios poliquísticos)
	3. Ovarios poliquísticos	

FIGURA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SOP.

Fuente: Elaboración propia.

Anexo N° 2

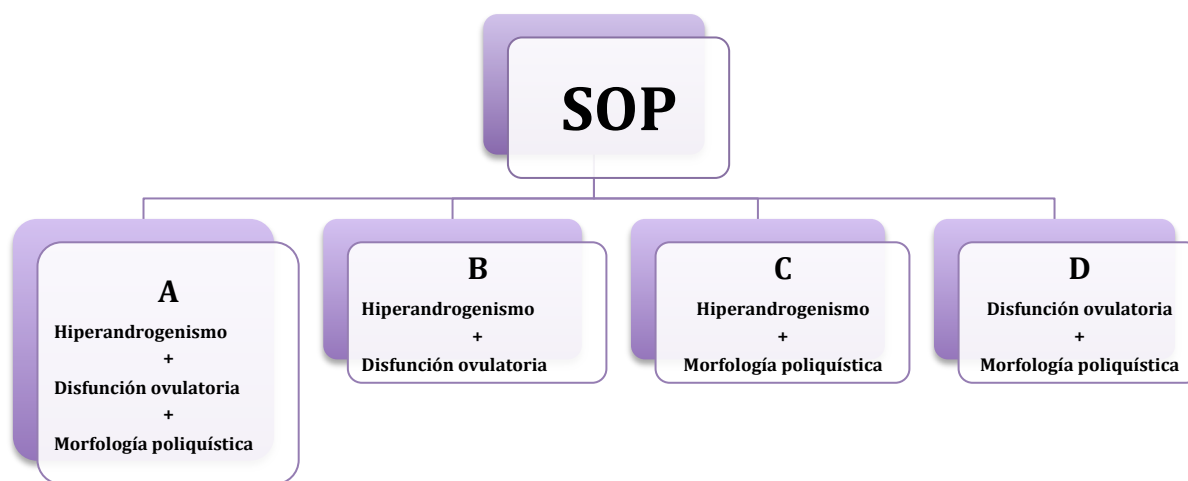


FIGURA 2. FENOTIPOS DE SOP.

Fuente: Elaboración propia.⁷

Anexo N° 3



Figura 3. ESCALA DE FERRIMAN GALLWEY MODIFICADA

Fuente: Merino, P. M., Codner, E., & Cassorla, F. (2011). A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(8), 590-598.

Anexo N° 4

Andrógeno	Origen Ovárico	Origen Suprarrenal	Valores normales de referencia
Testosterona	25%	50%	0.2–0.8 ng/mL 20-80 ng/dl
Δ 4 androstenediona	50%	10%	0.2-2.5 ng/mL 20-250 ng/dL
DHEA (Dehidroepiandrosterona)	2%	0%	130–980 ng/dL 1.3-9.8 μg/L
S-DHEA (Sulfato de Dehidroepiandrosterona)	2%	0%	50-2800 ng/mL
17 a OH progesterona (17-alfa-hidroxiprogesterona)	2%	0%	0.5-2ng/mL 50-200 ng/dL

Tabla N°1. PARAMETROS DE EVALUACIÓN DE HIPERANDROGENEMIA

FUENTE: Stanczyk, F. Z. (2006). Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(2), 177-191

Anexo N° 5

Prueba T de Student (Comparación de medias)									
		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	DELTA4A - COL.TOTAL	1.28422	1.46064	.19695	.88935	1.67908	6.520	54	.000
Par 2	DELTA4A - COL.HDL	1.75695	1.37801	.18581	1.38442	2.12947	9.456	54	.000
Par 3	DELTA4A - COL.LDL	1.59331	1.47127	.19839	1.19557	1.99105	8.031	54	.000
Par 4	DELTA4A - COL.TG	1.52058	1.44981	.19549	1.12864	1.91252	7.778	54	.000
Par 5	DELTA4A - COL.VLDL	1.52058	1.46265	.19722	1.12517	1.91599	7.710	54	.000
Par 6	DELTA4A - COL.NOHDL	1.44785	1.45601	.19633	1.05424	1.84147	7.375	54	.000
Par 7	DELTA4A - COL.IAT	1.52058	1.46480	.19751	1.12459	1.91657	7.699	54	.000

Tabla N° 8. Prueba T de Student para muestras emparejadas entre las variables DELTA4 A y perfil lipídico (Col. Total, Col. HDL, Col. LDL, Col. TG, Col. VLDL, Col. No. HDL, Col. IAT)

Anexo N° 6

Prueba T de Student (Comparación de medias)									
		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	DEHIDROEPIANDROSTERONA - COL.TOTAL	.200	.487	.066	.068	.332	3.047	54	.004
Par 2	DEHIDROEPIANDROSTERONA - COL.HDL	.673	.511	.069	.535	.811	9.760	54	.000
Par 3	DEHIDROEPIANDROSTERONA - COL.LDL	.509	.540	.073	.363	.655	6.992	54	.000
Par 4	DEHIDROEPIANDROSTERONA - COL.TG	.436	.570	.077	.282	.590	5.680	54	.000
Par 5	DEHIDROEPIANDROSTERONA - COL.VLDL	.436	.536	.072	.291	.581	6.035	54	.000
Par 6	DEHIDROEPIANDROSTERONA - COL.NOHDL	.364	.522	.070	.222	.505	5.164	54	.000
Par 7	DEHIDROEPIANDROSTERONA - COL.IAT	.436	.536	.072	.291	.581	6.035	54	.000

Tabla N° 9. Prueba T de Student para muestras emparejadas entre las variables Dehidroepiandrosterona y perfil lipídico (Col. Total, Col. HDL, Col. LDL, Col. TG, Col. VLDL, Col. No. HDL, Col. IAT)

Anexo N° 7

Prueba T de Student (Comparación de medias)									
		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATADA - COL.TOTAL	.000	.638	.086	-.173	.173	.000	54	1.000
Par 2	DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATADA - COL.HDL	.473	.573	.077	.318	.628	6.122	54	.000
Par 3	DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATADA - COL.LDL	.309	.635	.086	.138	.481	3.612	54	.001
Par 4	DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATADA - COL.TG	.236	.666	.090	.056	.416	2.633	54	.011
Par 5	DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATADA - COL.VLDL	.236	.666	.090	.056	.416	2.633	54	.011
Par 6	DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATADA - COL.NOHDL	.164	.688	.093	-.022	.350	1.765	54	.083
Par 7	DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATADA - COL.IAT	.236	.607	.082	.072	.401	2.886	54	.006

Tabla N° 10. Prueba T de Student para muestras emparejadas entre las variables Dehidroepiandrosterona Sulfatada y perfil lipídico (Col. Total, Col. HDL, Col. LDL, Col. TG, Col. VLDL, Col. No. HDL, Col. IAT)

Anexo N° 8

Prueba de muestras emparejadas									
		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	TESTOSTERONA LIBRE - COL.TOTAL	-.255	.615	.083	-.421	-.088	-3.069	54	.003
Par 2	TESTOSTERONA LIBRE - COL.HDL	.218	.738	.099	.019	.418	2.194	54	.033
Par 3	TESTOSTERONA LIBRE - COL.LDL	.055	.756	.102	-.150	.259	.535	54	.595
Par 4	TESTOSTERONA LIBRE - COL.TG	-.018	.680	.092	-.202	.166	-.198	54	.844
Par 5	TESTOSTERONA LIBRE - COL.VLDL	-.018	.680	.092	-.202	.166	-.198	54	.844
Par 6	TESTOSTERONA LIBRE - COL.NOHDL	-.091	.701	.095	-.280	.099	-.962	54	.341
Par 7	TESTOSTERONA LIBRE - COL.IAT	-.018	.707	.095	-.209	.173	-.191	54	.849

Tabla N° 11. Prueba T de Student para muestras emparejadas entre las variables Testosterona libre y perfil lipídico (Col. Total, Col. HDL, Col. LDL, Col. TG, Col. VLDL, Col. No. HDL, Col. IAT)

Anexo N° 9

Prueba T de Student (Comparación de medias)									
		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	TESTOSTERONA TOTAL - COL.TOTAL	.145	.488	.066	.014	.277	2.213	54	.031
Par 2	TESTOSTERONA TOTAL - COL.HDL	.618	.490	.066	.486	.751	9.350	54	.000
Par 3	TESTOSTERONA TOTAL - COL.LDL	.455	.503	.068	.319	.590	6.708	54	.000
Par 4	TESTOSTERONA TOTAL - COL.TG	.382	.593	.080	.222	.542	4.776	54	.000
Par 5	TESTOSTERONA TOTAL - COL.VLDL	.382	.593	.080	.222	.542	4.776	54	.000
Par 6	TESTOSTERONA TOTAL - COL.NOHD	.309	.573	.077	.154	.464	3.999	54	.000
Par 7	TESTOSTERONA TOTAL - COL.IAT	.382	.490	.066	.249	.514	5.775	54	.000

Tabla N° 12. Prueba T de Student para muestras emparejadas entre las variables Testosterona total y perfil lipídico (Col. Total, Col. HDL, Col. LDL, Col. TG, Col. VLDL, Col. No. HDL, Col. IAT)