



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes

**EFFECTO DE LA INTERVENCIÓN MÉDICO NUTRICIA
TEMPRANA SOBRE LOS RESULTADOS PERINATALES
ADVERSOS EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO
POLIQUÍSTICO.**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN
“BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA”**

PRESENTA:
Dr. Fabiola del Carmen Brito Sandoval

Dra. Patricia Aguayo González
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN
HUMANA**

Dr. Enrique Reyes Muñoz
DIRECTOR DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

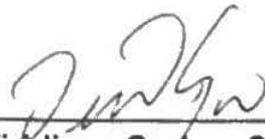
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

CIUDAD DE MÉXICO, 2019

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**EFFECTO DE LA INTERVENCIÓN MÉDICO NUTRICIA
TEMPRANA SOBRE LOS RESULTADOS PERINATALES
ADVERSOS EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO
POLIQUÍSTICO**



Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Directora de Educación en Ciencias de la Salud

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dra. Patricia Aguayo González

Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología de la
Reproducción Humana

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Enrique Reyes Muñoz

Director de tesis

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia de una intervención médico-nutricia multidisciplinaria sobre los resultados perinatales adversos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Metodología: Estudio de cohorte histórica. Grupo 1, mujeres con infertilidad y diagnóstico de SOP de acuerdo a los criterios de Rotterdam y grupo 2, mujeres con infertilidad sin SOP, todas las mujeres recibieron la misma intervención médica-nutricia y multidisciplinaria desde el primer trimestre del embarazo, se compararon los resultados perinatales adversos entre ambos grupos. Se calculó el riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza (IC) al 95%.

Resultados: Se analizaron 293 mujeres con SOP y 390 mujeres sin SOP. No hubo diferencias significativas en los resultados perinatales adversos como: aborto, embarazo ectópico, diabetes gestacional, preeclampsia, pretérmino, cesárea, neonato pequeño para edad gestacional y grande para edad gestacional, entre los grupos. Se observó mayor incidencia de malformaciones en el recién nacido (3.8 vs 1.3% y RR 3.0 IC 1.05-8.54).

Conclusión: La intervención médico-nutricia temprana y multidisciplinaria disminuye el riesgo de resultados perinatales adversos en mujeres con SOP a un nivel de riesgo similar al de mujeres sin SOP. Si bien, se observó una mayor incidencia de malformaciones congénitas en recién nacidos de mujeres con SOP.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of early medical nutrition intervention throughout pregnancy on adverse perinatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)

Study design: retrospective cohort

Methodology: Study design historic cohort. Group 1 women with history of infertility and PCOS diagnosed with Rotterdam criteria, and group 2 women without PCOS. All women received the same multidisciplinary medical nutrition intervention initiating in the first trimester. We compared adverse perinatal outcomes in both groups and calculated relative risk with 95% confidence interval.

Results: We analyzed 293 women with PCOS and 390 without PCOS. No significant differences were observed in the incidence of miscarriage, ectopic pregnancy, preterm birth, caesarean section, premature rupture of membranes, preeclampsia or small and large for gestational age newborns. The incidence of fetal malformations was higher in PCOS group 3.8% vs 1.3% (RR 3.0 IC 1.05-8.54).

Conclusions: Multidisciplinary medical nutrition therapy initiated early in pregnancy can reduce the risk of adverse perinatal outcomes in women with PCOS similar to the baseline risk of women without PCOS. Nevertheless the incidence of fetal malformations was higher in PCOS group.

ANTECEDENTES O MARCO TEÓRICO

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía ginecológica más común, afecta del 5 al 10% de la mujeres en edad reproductiva (1), encontrándose hasta en el 60-80% de las mujeres con hiperandrogenismo clínico o bioquímico. La prevalencia promedio reportada en México es del 6% (2).

Debido a la variabilidad de fenotipos de la enfermedad y a la complejidad su fisiopatología, existen varios criterios para el diagnóstico. En la **Tabla 1.** se comparan los criterios que existen para el diagnóstico de SOP propuestos por diferentes asociaciones y sociedades. Los criterios de Rotterdam 2004, son los más utilizados actualmente y hacen diagnóstico de SOP con la presencia de dos de tres de los siguientes criterios: anovulación crónica, ovarios con morfología poliquística e hiperandrogenismo clínico o bioquímico. Dado que existen otras enfermedades que comparten algunos elementos del SOP. El diagnóstico definitivo de SOP es de exclusión (3).

Tabla 1. Criterios diagnósticos		
NIH/NICHD	ESHRE/ASRM (Criterios de Rotterdam 2004)	AES (2006)
Diagnóstico con todos los criterios:	Diagnóstico con 2 de 3 criterios:	Diagnóstico con todos los criterios:
1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico	1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico	1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico
2. Disfunción menstrual	2. Oligo-ovulación o anovulación 3. Ovarios poliquísticos	2. Disfunción ovulatoria u ovarios poliquísticos
NIH/NICHD: National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Disease. ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology ASRM: American Society for Reproductive AES: Androgen Excess Society		

El SOP es una enfermedad prioritaria para el sistema de salud, ya que tiene impacto multisistémico, tiene manifestaciones en la reproducción (infertilidad y desenlaces adversos en el embarazo), el estado metabólico (resistencia a la insulina (RI), obesidad, diabetes mellitus tipo 2), alteraciones cardiovasculares (hipertensión arterial, enfermedad coronaria y evento cerebral vascular) y el área psicosocial (depresión, ansiedad y mala calidad de vida) (4).

Las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de presentar desenlaces perinatales adversos, sin embargo, aún existe controversia acerca de las medidas de prevención y tratamiento en esta población (5). Esta controversia es probablemente secundaria a la falta de diseños prospectivos, y gran heterogeneidad entre estudios en las características de la población, criterios diagnósticos utilizados, puntos de corte diferentes para definir hiperinsulinemia e hiperandrogenemia, entre otros (6). Así mismo muchas veces no se toman en cuenta condiciones pregestacionales como el índice de masa corporal (IMC), grado de hiperinsulinemia e hiperandrogenemia y el uso de técnicas de reproducción asistida (TRA), que pueden empeorar las manifestaciones del SOP y aumentar el riesgo de desenlaces perinatales adversos (7).

Algunos de los desenlaces adversos maternos que se han reportado de forma consistente y significativa en meta-análisis recientes son diabetes mellitus gestacional (DMG) (OR 2.8 IC 95%: 1.8-3.7), preeclampsia (OR 3.5 IC 95%: 1.9-6.2), cesárea (OR 1.2 IC 95%: 1.1-1.7) y aborto (OR 2.9 IC 95%: 1.6-5) (8).

Por otro lado, los desenlaces adversos fetales reportados en los estudios muestran discrepancia, un meta-análisis reporta una tendencia en mujeres con SOP a nacimientos pretérmino, sin embargo no se reporta si estos nacimientos son espontáneos o inducidos por alguna patología materna o fetal (9,10). Algunos estudios reportan que hay mayor prevalencia de fetos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) o pequeños para edad gestacional (PEG) en mujeres con SOP, mientras que otros no encuentran dicha asociación (11). Si bien, la hiperinsulinemia, obesidad y DMG se asocian con fetos grandes para edad gestacional (GEG), no se ha observado aumento de esta condición en la mayoría de los estudios en mujeres con SOP (12). De igual forma los resultados en cuanto al riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales y mortalidad perinatal son inconsistentes (13).

La adiposidad, hiperinsulinemia con la consiguiente hiperandrogenemia, presentes en el 50-80% de las mujeres con SOP, producen vasoconstricción, así como efecto protrombótico y profibrótico inducido por diferentes factores de crecimiento. Así mismo, el SOP se considera un estado de inflamación crónica leve, inducido por el hiperandrogenismo y la RI, que eleva marcadores como la proteína C reactiva (PCR), citocinas proinflamatorias como la interleucina 6, 8 y moléculas de adhesión como la selectinas solubles endoteliales, intercelulares y vasculares (14). La elevación de estos marcadores inflamatorios se asocian con mayor riesgo de desenlaces materno-fetales adversos, por lo que el control y tratamiento de estas alteraciones durante el embarazo podría disminuir el riesgo de presentar desenlaces perinatales adversos en las mujeres con SOP (15).

Algunas de las intervenciones que se han reportado que podrían mejorar el pronóstico materno fetal en mujeres con SOP, son los cambios en el estilo de vida (pérdida de peso, ejercicio aeróbico y dieta), uso de metformina, suplementos con vitamina D, aspirina, mio-inositol, entre otros, sin embargo los resultados de dichas intervenciones son inconsistentes (16-19) y no se ha reportado el efecto de la combinación de varias intervenciones, por lo que en el presente estudio se valorará el efecto de la intervención médico-nutricia temprana (combinando diferentes intervenciones desde el primer trimestre) sobre el riesgo de presentar resultados perinatales adversos (20).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SOP es un estado de inflamación crónica, secundario al hiperandrogenismo, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. La elevación de marcadores inflamatorios se asocia a mayor riesgo de desenlaces materno-fetales adversos en las mujeres con SOP en comparación con las mujeres que no tienen SOP. El control y tratamiento de estas alteraciones durante el embarazo podría disminuir el riesgo de presentar desenlaces perinatales adversos en las mujeres con SOP.

JUSTIFICACIÓN: Algunas intervenciones médico nutricias durante el embarazo en mujeres con SOP, se ha reportado que mejoran el pronóstico materno fetal, sin embargo los resultados de dichas intervenciones son inconsistentes, por lo que en el presente estudio se valorará el efecto de la combinación de intervenciones médico-nutricias tempranas sobre el riesgo de presentar resultados perinatales adversos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿Cuál es la efectividad de las intervenciones médico nutricias tempranas para disminuir resultados perinatales adversos en mujeres embarazadas con antecedente de infertilidad y SOP comparadas con mujeres sin SOP?

OBJETIVO GENERAL: Comparar los resultados perinatales adversos en mujeres embarazadas que recibieron intervenciones médico nutricias tempranas con antecedente de infertilidad y SOP versus embarazadas con antecedente de infertilidad sin SOP que recibieron las mismas intervenciones médico nutricias tempranas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS: Comparar la incidencia de DMG, preeclampsia, nacimiento pretérmino, aborto, recién nacido pequeño para edad gestacional (PEG) y grande para edad gestacional (GEG) en mujeres embarazadas con antecedente de infertilidad con SOP y sin SOP que recibieron intervenciones médico nutricias tempranas.

HIPOTESIS Las intervenciones médico nutricias tempranas en mujeres embarazadas con antecedente de infertilidad y SOP disminuirá el riesgo de presentar resultados perinatales adversos.

METODOLOGIA:

DISEÑO DEL ESTUDIO: cohorte histórica

- a) Por la participación del investigador: Observacional
- b) Por temporalidad del estudio: Longitudinal
- c) Por la lectura de los datos: Retrolectivo
- d) Por el análisis de datos: Analítico

POBLACION DE ESTUDIO

Criterios de inclusión: mujeres de >18 años con antecedente de infertilidad, embarazo único logrado entre 2008 y 2016 en el Instituto Nacional de Perinatología, con ingreso a control prenatal antes de las 15 semanas de gestación y que recibieron una intervención médico nutricia temprana.

GRUPO1: Mujeres embarazadas con antecedente de SOP, usando los criterios de Rotterdam 2004

GRUPO 2: Mujeres embarazadas con antecedente de infertilidad sin SOP.

Criterios de exclusión: embarazo múltiple, menores de 18 años, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing y tumores secretores de andrógenos o enfermedades crónico-degenerativas como lupus, enfermedad renal crónica, artritis reumatoide, diabetes pregestacional, cardiopatías e hipertensión arterial crónica.

Criterios de eliminación: Expediente incompleto ó resolución del embarazo fuera del Instituto Nacional de Perinatología.

VARIABLE INDEPENDIENTE: Intervención médico-nutricia temprana, la misma intervención se realizó en mujeres con y sin SOP, dicha intervención consistió en: 1). Vigilancia de ganancia de peso, todas las mujeres con obesidad pregestacional, recibieron al menos una consulta en el servicio de dietética, las mujeres con peso normal y sobrepeso se enviaron dietética en caso de ganancia excesiva o falta de ganancia adecuada. 2). Ultrasonido semana 11-13.6, realizado por el servicio de Medicina Materno Fetal donde se reportó el riesgo de cromosopatías, preeclampsia y RCIU. En caso de alto riesgo para RCIU ó preeclampsia por tamizaje, mujeres con obesidad pregestacional, perdida gestacional recurrente o antecedente de preeclampsia, recibieron tratamiento con ácido acetil salicílico 100 mg cada 24 horas, calcio 600 mg más 400U de vitamina D y L-arginina 1 gramo cada 12 horas, adicionalmente todas las mujeres. 3). Medición de longitud cervical, realizado por el servicio de Medicina Materno Fetal entre las 18-20 semanas de gestación. En caso de longitud cervical menor de 25 mm se indicó progesterona 200 mg cada 12 horas vía vaginal y/o cerclaje cervical, con

seguimiento de longitud cervical cada 2 a 3 semanas hasta la semanas 36 de gestación. 4) Ultrasonido estructural semana 18-22, y ultrasonido de crecimiento de las 28-30 semanas realizado por el servicio de Medicina Materno Fetal. 5) Metformina, se continuo en mujeres que tomaban previamente por prediabetes o resistencia a la insulina, la metformina se suspendió si la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) con 75 gramos de 2 horas al ingreso del control prenatal fue normal. 6). CTOG 75g-2h al ingreso a control prenatal: semana 10-14 y si fue normal segunda CTOG a la semana 24-28, las mujeres con diabetes mellitus gestacional, recibieron tratamiento médico nutricio, curso de educación, automonitoreo de glucosa capilar y seguimiento por servicios de Nutrición, Medicina Materno Fetal, Obstetricia y Endocrinología. 7) Todas las mujeres se suplementaron con multivitamínicos prenatales que contenían ácidos omega 3 y 6. 8) Consulta de control prenatal en el servicio de Obstetricia cada mes hasta el octavo mes y de ahí cada 2 semanas hasta la resolución, 9) Solicitud de exámenes prenatales básicos con cultivo cervicovaginal y cultivo especial para Ureaplasma y Mycoplasma en caso de salir positivos recibieron tratamiento comprobando negativización 4-6 semanas después.

VARIABLES DEPENDIENTES: Resultados perinatales adversos

Diabetes mellitus gestacional (DMG): Diagnóstico con dos o más valores alterados en la CTOG 75gr-2horas usando los criterios de Carpenter-Coustan (basal ≥ 95 mg/dl, 1 hora ≥ 180 mg/dl y 2 horas ≥ 155 mg/dl) (21).

Preeclampsia: Elevación de la TA $\geq 140/90$ mmHg en al menos dos ocasiones con mínimo de 4 horas de diferencia, después de las 20 semanas de gestación

en una mujer con TA previamente normal, acompañada de cualquiera de los siguientes: proteinuria \geq 300 mg/dl en orina de 24 horas, trombocitopenia, alteración de las pruebas de función hepática o renal, edema pulmonar, alteraciones cerebrales o visuales (22).

Nacimiento pretérmino: nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas y después de las 20 semanas de gestación. Se definió como pretérmino tardío cuando el nacimiento fue después de las 34 semanas de gestación y pretérmino temprano cuando fue antes de las 34 semanas (23).

Pequeño para edad gestacional (PEG): peso al nacimiento por debajo del percentil 10 expresado en gramos, de acuerdo edad gestacional y sexo para población mexicana (24).

Grande para edad gestacional (GEG): peso al nacimiento por arriba del percentil 90 expresado en gramos, de acuerdo edad gestacional y sexo para población mexicana (24).

Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU): Peso fetal estimado (PFE) entre menor al percentil 10, con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas (25).

Ruptura prematura de membranas (RPM): Ruptura de las membranas antes del inicio del trabajo de parto. Se incluye en esta definición la ruptura prematura de membranas pretérmino, la cual ocurre antes de las 37 semanas de gestación (26).

Aborto: Terminación del embarazo antes de las 20 semanas de gestación. Se incluye en esta definición solo a las mujeres con aborto espontáneo, no terapéutico.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Se calculó para encontrar una diferencia al menos del 10% en la incidencia de DMG entre mujeres con SOP y sin SOP, considerando una prevalencia del 10% en población con SOP y 20% en población sin SOP, con alfa de 0.05 y una beta del 0.20 o poder de 80%. Se requieren 199 mujeres, por grupo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará del programa SPSS, versión 23.0 (SPSS INC, Chicago, Illinois). Las variables continuas se reportaron con media y desviación estándar, las variables categóricas como frecuencias y porcentajes, se utilizará T de student o U de Mann Whitney para diferencias de medias de acuerdo a la distribución de cada variable y prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para diferencia de proporciones entre ambos grupos. Se realizó una regresión logística para calcular el riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para los desenlaces perinatales adversos.

RESULTADOS

Se incluyeron 293 mujeres embarazadas con antecedente de infertilidad y SOP diagnosticado con los criterios de Rotterdam 2004 en el grupo 1 y se compararon con 390 mujeres embarazadas con antecedente de infertilidad sin SOP (grupo 2). No hubo diferencias significativas en edad, peso pregestacional, años de infertilidad, tipo de infertilidad, presencia del factor masculino y antecedente familiar de diabetes mellitus (**Tabla 2**). El factor masculino más frecuente fue teratozoospermia en el 14% (n= 41) del grupo 1 y 13.1% (n= 51) en el grupo 2, seguido de astenozoospermia en el 7.8% (n=23) y 10.5% (n=41) respectivamente, sin diferencias significativas entre grupos.

Las características bioquímicas de las mujeres con y sin SOP al ingreso al servicio de infertilidad se reportan en la **Tabla 3**. Las mujeres con SOP presentaron concentraciones significativamente mayores de insulina sérica, glucosa, androstendiona, dehidroepiandrostendiona sulfatada (DHEA-S), índice de andrógenos libres (IAL) y hormona luteinizante (LH) en comparación con las mujeres del grupo sin SOP. Así mismo, menores concentraciones de progesterona del día 21-23 del ciclo menstrual y hormona folículo estimulante (FSH) del día 3-5 del ciclo. No se observó diferencia en concentración de testosterona total, hormona transportadora de hormonas sexuales (SHBG), hormona estimulante de tiroides (TSH) y prolactina.

Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas al ingreso al servicio infertilidad			
Características	Grupo 1 Mujeres con SOP (n= 293)	Grupo 2 Mujeres sin SOP (n= 390)	Valor p
Edad (años)	28.3 ± 4.2	30.04 ± 4.07	0.2
Peso pregestacional (kg)	70.2 ± 11.8	64.1 ± 10.9	0.08
IMC (kg/m ²)	27.5 ± 3.8	26.1 ± 3.6	0.5
Años infertilidad	4.2 ± 2.4	4.06 ± 2.3	0.4
Infertilidad primaria (%)	199 (67.9)	242 (62.1)	0.1
Infertilidad secundaria (%)	94 (32.1)	148 (37.9)	0.1
Factor masculino (%)	97 (33.1)	134 (34.4)	0.7
Antecedente familiar de diabetes	159 (54.3)	196 (50.3)	0.3
Bioquímica			
Insulina mU/mL	15.6 ± 9.8	11.1 ± 9.7	0.001*
Glucosa mg/dl	93.7 ± 14.3	89.3 ± 9.4	0.001*
Androstendiona	3.7 ± 1.6	2.4 ± 1.07	0.001*
DHEA-S	178.2 ± 101	153.1 ± 76	0.003*
Testosterona total	2.3 ± 5.2	2.0 ± 6.9	0.9
SHBG	33.4 ± 25.9	44.3 ± 23.8	0.3
IAL	8.6 ± 12.8	4.5 ± 10.6	0.03*
Prolactina	15.5 ± 14.4	16.8 ± 14.2	0.4
TSH	2.8 ± 2.2	2.5 ± 1.7	0.1
Estradiol	52.2 ± 33.5	46.2 ± 25.2	0.04*
Progesterona	2.5 ± 4.7	8.7 ± 7.1	0.001*
FSH	5.02 ± 2.1	5.7 ± 2.1	0.001*
LH	5.4 ± 3.4	3.7 ± 2.5	0.001*
** IMC: índice de masa corporal, DHEA-S: dehidroepiandrosterona sulfatada, SHBG: hormona transportadora de hormonas sexuales, IAL: índice de andrógenos libres, TSH: hormona estimulante de tiroides, FSH: hormona folículo estimulante, LH hormona luteinizante,			

Las características pregestacionales del el grupo 1 con SOP en comparación con el grupo 2 se describen en la **Tabla 3**. El 84% de las mujeres con SOP tenían hiperandrogenismo bioquímico, 56.7% hiperandrogenismo clínico (19.8% acné y 37.2% hirsutismo), 88.7% presentaban ciclos con oligomenorrea o amenorrea, 34.5% a la exploración física se reportó acantosis nigricans y el 70% de éstas mujeres tenían ovarios poliquísticos en el ultrasonido. Como se

esperaba, todas las características para establecer el diagnóstico de SOP fueron mas frecuentes en mujeres con SOP vs sin SOP.

En cuanto a como lograron el embarazo, en ambos grupos lo más frecuente fue de forma espontánea (58.7 vs 61.8%, $p=0.5$). Las mujeres con SOP, se embarazaron con mayor frecuencia con inductores de la ovulación y coito programado (20.8 vs 10.8% $p=0.001$), de las cuales el 83.7% utilizaron citrato de clomifeno y el resto letrozol. El 60.2% de los embarazos con citrato de clomifeno fueron con dosis de 100 mg y 42.1% de los embarazos con letrozol fue con dosis de 5 mg. Con ambos medicamentos el 30.7% logró el embarazo en el tercer ciclo y 25.6% e el cuarto ciclo. En el grupo 2 el embarazo con inseminación intrauterina fue mayor (13 vs 6.8% $p=0.01$). No hubo diferencias en el porcentaje de embarazos logrados con técnicas de alta complejidad (FIV/ICSI) en ambos grupos (13.6 vs 14.4% $p=0.8$).

Tabla 3. Características para el diagnóstico de mujeres con SOP vs sin SOP			
Características	Grupo 1 n= 293 (%)	Grupo 2 n= 390 (%)	Valor p
Hiperandrogenismo bioquímico	246 (84)	63 (16.4)	0.001*
Hiperandrogenismo clínico			
Acné	58 (19.8)	7 (1.8)	0.001*
Hirsutismo	109 (37.2)	9 (2.3)	0.001*
Oligomenorrea o amenorrea	260 (88.7)	108 (27.7)	0.001*
Ovarios poliquísticos	205 (70)	29 (7.4)	0.001*
Acantosis nigricans	101(34.5)	29 (7.4)	0.001*

El ingreso a control prenatal fue a las 13.2 semanas en el grupo 1 y a las 13.1 semanas en promedio en el grupo 2, ambos grupos tuvieron un promedio de 7

a 8 consultas durante el control prenatal, el peso al inicio y final del embarazo fue mayor en el grupo de mujeres con SOP, sin embargo, esta diferencia no fue significativa (**Tabla 4.**). No hubo diferencias en las semanas a la resolución de embarazo, ni en el peso del recién nacido entre ambos grupos. El 25% de las mujeres con SOP utilizaron metformina transgestacional en comparación con un 10% de mujeres sin SOP ($p=0.001$), no hubo diferencias en las proporciones de mujeres que utilizaron aspirina (60.3 vs 64% $p= 0.42$) y L-arginina (31% vs 37% $p=0.15$).

Tabla 4. Características iniciales y resolución del embarazo en mujeres con SOP vs mujeres sin SOP.			
Características	Grupo 1 SOP n= 293	Grupo 2 Sin SOP n= 390	Valor p
Semanas ingreso	13.2 ± 3.6	13.1 ± 3.6	0.5
Número de consultas	7 ± 2	8 ± 3	0.8
Peso inicio embarazo	67.6 ± 11.3	63.7 ± 9,6	0.6
Peso final embarazo	76.1 ± 11.9	73.1 ± 11,4	0.7
Semana resolución	37.5 ± 3.1	38.1 ± 2.3	0.24
Peso recién nacido (kg)	2887 ± 640	2923 ± 572	0.1

Los resultados perinatales adversos se reportan en la **Tabla 5.** No hubo diferencia significativa en la incidencia de aborto, 11.9% vs 8.7% $p=0.29$ (RR 1.37 (0.87-2.14) y embarazo ectópico 1.7% vs 1.5% $p=0.89$ (RR 1.10 (0.34-3.59) para mujeres con y sin SOP, respectivamente

El riesgo de resultados perinatales adversos se muestran en la tabla 5. Se calcularon solo en mujeres con resolución del embarazo después de las 20 semanas de gestación: No hubo diferencias en DMG, ICHOS, preeclampsia,

hipertensión gestacional, RPM, nacimiento pretérmino, PEG y GEG. Los únicos dos desenlaces que mostraron diferencia fue la resolución del embarazo por cesárea (57.1 vs 65.1%, $p= 0.03$) y en malformaciones fetales (3.8 vs 1.3% $p= 0.05$). La indicación de cesárea más comúnmente reportada en ambos grupos fue falta de progresión de trabajo de parto (11.3 y 13.6% respectivamente) seguida de desproporción cefalopélvica (8.2 y 8.5%) y riesgo de pérdida del bienestar fetal (8.2 y 7.7%).

Complicación	Grupo 1 N= 253 (%)	Grupo 2 N= 349 (%)	Valor de p	RR (IC 95%)
DMG	31/225 (13.8)	32/308 (10.3)	0.28	1.32 (0.83-2.11)
ICHOS	36 (16.1)	45 (14.7)	0.75	0.79 (0.52-1.19)
Preeclampsia	24 (9.5)	23 (6.6)	0.24	1.43 (0.83-2.49)
H. gestacional	8 (3.2)	13 (3.7)	0.87	0.84 (0.35-2.01)
RPM	15 (5.9)	20 (5.7)	0.86	0.99 (0.52-1.91)
Pretérmino	41 (16.2)	48 (13.6)	0.59	1.13 (0.77-1.67)
Cesárea	167 (66)	254 (72.7)	0.08	0.90 (0.81- 1.01)
PEG	28 (11.4)	44 (12.7)	0.73	0.89 (0.57-1.40)
GEG	18 (7.3)	27 (7.8)	0.96	0.94 (0.53-1.67)
Malformaciones	11 (3.8)	5 (1.3)	0.05	3.0 (1.05-8.54) *

** DMG: diabetes mellitus gestacional (solo mujeres con CTOG), ICHOS: intolerancia a los carbohidratos, RPM: ruptura prematura de membranas, PEG: pequeño para edad gestacional, GEG: grande para edad gestacional

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó que la intervención médico nutricional, multidisciplinaria, en mujeres con historia de infertilidad y SOP, disminuye el riesgo de resultados perinatales adversos a un riesgo similar al de mujeres sin SOP.

En un estudio realizado previamente en población mexicana, se compararon 52 embarazadas con SOP y antecedente de infertilidad con 52 mujeres pareadas por edad, IMC pregestacional y paridad sin SOP. Se observó un riesgo 2 veces más de presentar DMG (RR 2.8 IC 1.08-7.2) en el grupo de mujeres con SOP. En el resto de las complicaciones perinatales reportadas; aborto, preeclampsia, parto pretérmino, RPM, PEG, GEG, óbito y malformaciones congénitas no se reportaron diferencias significativas entre los dos grupos (18).

En un metaanálisis del 2015 Li Feng y colaboradores reportaron que la metformina reduce el riesgo de aborto y nacimiento pretérmino de forma significativa de 70 a 8.8% y 62 a 26% respectivamente, lo cual apoya la hipótesis que la disminución de la resistencia a la insulina y el estado proinflamatorio reduce la tasa de aborto y nacimiento pretérmino. Sin embargo no se observó reducción de la tasa de DMG ni otros desenlaces perinatales adversos (19).

Frene VD y colaboradores en una cohorte retrospectiva compararon 93 mujeres con SOP y sobrepeso con 107 mujeres con SOP y peso normal y concluyen que las mujeres con SOP y sobrepeso tienen mayor prevalencia de DMG, macrosomía y parto pretérmino (11). Por lo que el control estricto del peso pregestacional y durante el embarazo mejoraría el pronóstico de estas mujeres.

En el presente estudio, se excluyeron algunos factores confusores como antecedente de DMG o cualquier grado de hiperglicemia en embarazos previos o enfermedad hipertensiva del embarazo. Los grupos se parearon por edad, peso pregestacional, peso al inicio y al final del embarazo, tipo y tiempo de infertilidad y misma edad gestacional del inicio de control prenatal para que los grupos fueran comparables y homogéneos.

Se inició una terapia médico nutricia en las mujeres con SOP antes de las 15 semanas de gestación con la finalidad de controlar la ganancia de peso durante el embarazo, continuar metformina iniciada en el servicio de reproducción solo en caso contar con una CTOG 75 gr de 2 horas alterada, seguimiento por el servicio de medicina materno fetal para detectar mujeres con alto riesgo de preeclampsia o RCIU a las cuales se indicó tratamiento con ácido acetil salicílico 150 mg al día, calcio 600 mg + vitamina D 400 unidades y L arginina al día de las 12 a las 36 semanas de gestación. Medición de longitud cervical por el servicio de Medicina Materno Fetal de las 18-20 semanas o en caso de tener factores de riesgo se inicia desde las 13-14 semanas. En caso de alto riesgo de parto pretérmino continua con seguimiento en la clínica de longitud cervical cada 2 a 3 semanas y se inicia progesterona micronizada 200 mg cada 24 horas hasta la semanas 36 de gestación o colocación de cerclaje según sea el caso.

La terapia multidisciplinaria (nutrición, endocrinología, obstetricia y medicina materno fetal) utilizada en este estudio pudo contribuir a que el porcentaje de complicaciones perinatales sean similares en ambos grupos. Si bien, la presencia de malformaciones en el recién nacido fue mayor en el grupo con

SOP 3.8 vs 1.3% de forma significativa ($p=0.05$), sin embargo, estas últimas tienen un porcentaje similar al reportado en población general que es del 4%.

Algunas limitantes del estudio es que fue retrospectivo y que se requiere de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo para corroborar la eficacia de la intervención médico-nutricia múltiple propuesta en mujeres con SOP.

CONCLUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican que una intervención médico nutricia temprana y multidisciplinaria en mujeres con SOP reduce el riesgo de resultados perinatales adversos a una incidencia similar al de mujeres sin SOP.

El control prenatal de mujeres con SOP implica la combinación de diferentes intervenciones lo cual hace difícil de evaluar si una intervención es mas efectiva que otra.

Bibliografía

1. March WA. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25:544-551
2. Moran C. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest* 2013;69:274-280.
3. Goodman NF. American Association of clinical endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: Guide to the best practice in the evaluation and treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291-1298
4. Conway G. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Europ J Endocrinol.* 2014; 171: P1-P29.
5. Teede, H. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010;8:41.
6. Gibson-Helm M. Delayed diagnosis and a lack of information associated with dissatisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2017; 102: 604-612.
7. De Wilde, MA. Increased rates of complications in singleton pregnancies of women previously diagnosed with polycystic ovary syndrome predominantly in the hyperandrogenic phenotype. *Feril Steriil.* 2017; 108 (2): 333-340

8. Qin JZ. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:56.
9. Khomami MB, Polycystic ovary syndrome and adverse pregnancy outcomes: current state of knowledge, challenges and potential implications for practice. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;1-9.
10. Naver KV. Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia. *BJOG.* 2014;121:575-581
11. Yu HF. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2016;95:4863-68.
12. De Frene, V. A retrospective study of the pregnancy, delivery and neonatal outcome in overweight vs normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2014;12:1-6.
13. Doherty DA. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring. *Obstet Gynecol.* 2015;125:1397-1406.
14. Palomba S. Low-grade chronic inflammation in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab.*2014;99:2942-2951.
15. Diamanti-Kandarakis E. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Hum Reprod.* 2016;21:1426-1431.
16. Al-Biate. Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54:266-269.

17. Pundir J, Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG*. 2018;125:509-510.
18. Moran LJ, Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD007506.
19. Khattab S, Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27:789-793.
20. Tan X, Hu J. Combination therapy for type 2 diabetes: dapagliflozin plus metformin. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17: 117-126
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: S11-S61
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31.
23. Locatelli A., Consonni S. GA. Management of Preterm Labor. *Obs Gynecol Clin N Am*. 2015;42(1):255-74.
24. Flores-Huerta S, Martínez-Salgado H. Peso al nacer de los niños y niñas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012; 69: 30-39
25. Fetal growth restriction. Practice Bulletin No. 134. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013; 121:1122-33

26. Premature rupture of membranes. Practice Bulletin No. 139. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013; 122:918-30