



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



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

“Asociación de las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo con el nivel de andrógenos séricos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico atendidas en la clínica de Ginecología Endocrina del Hospital Juárez de México”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

P R E S E N T A

AUTOR DE TESIS:

DRA. SILVIA CRISTAL CABRERA SÁNCHEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

TITULO DE LA TESIS:

Asociación de las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo con el nivel de andrógenos séricos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico atendidas en la clínica de Ginecología Endocrina del Hospital Juárez de México.

DR. JAIME MELLADO ABREGO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

DRA. IMELDA HERNANDEZ MARÍN
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA.
ASESORA DE TESIS.

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA.
ASESOR METODOLÓGICO.

Estudio aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Juárez de
México con el registro HJM 0475/18R

AGRADECIMIENTOS

A MI FAMILIA

Que son mi motor para seguir adelante , siempre mas delante de lo que uno se pone como limite, porque siempre me recuerdan que puedo con cualquier meta que me proponga y que siempre van a estar ahí para apoyarme y alentarme en este camino.

A MIS MAESTROS:

A la *Dra. Imelda* quien fue mi inspiración para tomar el camino de tan bella especialidad, y a quien que siempre le estaré inmensamente agradecida por darme la oportunidad de pertenecer su gran equipo de trabajo, pero sobretodo por dedicarnos su tiempo y esfuerzo para darnos algo que no tiene precio, como lo es la enseñanza de todos sus conocimientos y no solo en materia profesional, si no también en la formación de la vida, mi total agradecimiento *Dra.*

Al *Dr. Jiménez* a quien no solo apreció sino también admiro profundamente, porque sus enseñanzas nunca se limitaron al tema académico del día, si no que siempre nos aportó mas, demostrándonos no solo su gran capacidad profesional, si la empatía y humildad de un gran maestro.

Al *Dr. Valle* quien siempre estuvo accesible y con una sonrisa para enseñarnos y orientarnos en todo momento para poder llevar acabo esta tesis que hoy presento. Muchas gracias por todo sus enseñanzas y paciencia *Dr.*

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación que existe entre las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo y los niveles de andrógenos en sangre (delta 4 androstenediona (A4), dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) y testosterona total (TT) en pacientes con síndrome de ovario poliquístico SOP.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles en el que se estudiaron 121 pacientes con manifestaciones dermatológicas con hiperandrogenismo en el grupo casos y en el grupo control 60 pacientes sin manifestaciones dermatológicas, a cada grupo se le estudio su asociación con los niveles de andrógenos elevados, así como su asociación con los niveles de lípidos, resistencia a la insulina, índice de masa corporal, alteración de la morfología ovárica, alteración del patrón menstrual y grosor endometrial.

Resultados: Se analizaron 181 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. De la prueba de asociación entre las manifestaciones dermatológicas y los niveles de andrógenos se obtuvo un Odds Ratio (OR) de 1.2 con un intervalo de confianza de 95% (IC) de 0.62 – 2.8.

Conclusiones: No existe asociación entre las manifestaciones dermatológicas y los niveles de andrógenos en sangre.

INDICE

I.	Introducción.....	4
	I.I Marco Teórico.....	4
	I.II Planteamiento del Problema.....	16
	I.III Justificación.....	16
	I.IV Hipótesis	16
	I.V Objetivos.....	17
II.	Metodología.....	18
	I. Tipo de Estudio.....	18
	II. Descripción del Estudio.....	18
	III. Tamaño de la Muestra.....	18
	IV. Análisis de los Datos.....	19
	V. Criterios de Inclusión.....	19
	VI. Criterios de Exclusión.....	20
	VII. Operacionalización de Variables.....	20
	VIII. Consideraciones Éticas.....	22
III.	Resultados.....	23
IV.	Discusión.....	37
V.	Conclusiones.....	40
VI.	Bibliografía.....	41

I.-INTRODUCCIÓN

I.I MARCO TEÓRICO

Definición de SOP:

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más común en las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de 6 - 20%, dependiendo de los criterios utilizados¹. Heterogéneo por naturaleza, el SOP se define por una combinación de signos y síntomas de exceso de andrógenos y disfunción ovárica en ausencia de otros diagnósticos específicos. Su etología sigue siendo desconocida pero la creciente evidencia sugiere que el SOP podría ser un trastorno multigénico complejo con fuertes influencias epigenéticas y ambientales, incluyendo la dieta y el estilo de vida².

Se han aplicado diferentes criterios diagnósticos en diversos estudios y en diferentes momentos.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico (Se deben excluir otras causas de hiperandrogenismo y/o disfunción ovulatoria)

NIH 1990	ESHRE/ASRM (ROTTERDAM) 2003	AES 2006	AES/PCOS 2009
Incluye todos los siguientes:	Incluye dos de los siguientes:	Incluye todos los siguientes:	Incluye la presencia simultánea de:
1.Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.	1.Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.	1.Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.	1.Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.
2. Disfunción ovulatoria	2. Oligo-anovulación	2. Disfunción ovulatoria y/o morfología de ovario poliquístico	2. Disfunción ovulatoria y/o morfología de ovario poliquístico
	3. Morfología de ovario poliquístico		
Abreviaturas: NIH: Instituto Nacional de Salud; ESHRE/ASRM: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología / Sociedad Americana de Medicina Reproductiva; AES: Sociedad de Exceso de Andrógenos; PCOS: Síndrome de Ovario Poliquístico Tabla adaptada de Clin Epidemiol 2014;6:1-13.			

Los criterios de Rotterdam que se publicaron en 2003 son los más utilizados en la actualidad¹. De acuerdo con estos criterios, dos de los tres siguientes criterios deben ser cumplidos para el diagnóstico de SOP: hiperandrogenismo o hiperandrogenemia, disfunción ovulatoria y la morfología de ovario poliquístico (que se define por la presencia de ≥ 12 folículos de 2 - 9 mm de diámetro o con un volumen ovárico > 10 ml, sin un quiste o folículo dominante) en cualquiera de los dos ovarios³.

Fisiopatología de SOP:

La fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico es compleja y se destacan tres eventos relacionados entre sí:

- 1.Un componente neuroendocrino, que es la hipersecreción de la hormona luteinizante (LH).
- 2.Un componente metabólico, representado por la insulino resistencia y la hiperinsulinemia.
- 3.Un componente debido a la disfunción de la esteroidogénesis intraovárica, que también puede comprometer la esteroidogénesis adrenal.

En la disfunción del eje hipotálamo- hipófisis y la disfunción ovulatoria, existen alteraciones dinámicas en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) , caracterizados por un aumento en la frecuencia y la amplitud de sus pulsos dando como resultado una hipersecreción de la hormona luteinizante (LH), la cual tiene un efecto directo sobre las células de la teca a nivel intraovárico condicionando un incremento en la síntesis androgénica que conlleva a un deterioro en la foliculogénesis⁴ .

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria son frecuentes en la mujeres con SOP y también es parte importante de su fisiopatología ya que al existir un exceso de insulina se produce una mayor cantidad de andrógenos al incrementar la secreción de LH y disminuir la cantidad de hormona transportadora

de esteroides sexuales (SHBG) , perpetuando así el defecto en la maduración folicular y por consiguiente la anovulación⁵.

La disfunción de la esteroidogénesis intraovárica se debe a la hiperactividad de la enzima citocromo P450 c17, que cataliza el paso de progesterona a 17-alfa hidroxiprogesterona y de ésta a androstenodiona, es decir, a andrógenos. Esta hiperactividad enzimática podría deberse a un defecto genético primario en los denominados “genes SOP”, que tienen relación con esta hiperactividad enzimática, pero también es activada por exceso de LH y exceso de insulina, de forma que estos dos componentes activan más aún esta enzima, que ya está actuando en forma acelerada y está produciendo una mayor cantidad de andrógenos en la teca del ovario²³.

Manifestaciones dermatológicas de Hiperandrogenismo:

El Hiperandrogenismo es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes, afecta al 5% y 10% de mujeres en edad reproductiva en diferentes regiones del mundo⁶. Los andrógenos son necesarios para el desarrollo fisiológico de la unidad pilosebácea. Bajo la acción de los andrógenos, el vello se convierte en pelo terminal en las áreas de la piel donde las mujeres tienen menos vello que los hombres⁷. Los estudios han demostrado una mayor producción de andrógenos de origen ovárico y suprarrenal en mujeres con hirsutismo⁸.

Las características clínicas del hiperandrogenismo observadas frecuentemente en el SOP incluyen el hirsutismo, el acné y la alopecia androgénica

Hirsutismo

El hirsutismo se define como el crecimiento excesivo de pelo terminal en áreas dependientes de andrógenos en las mujeres. Existen tres tipos de pelo; la primera es lanugo, que es un pelo suave, fino, ligeramente pigmentada que cubre la piel del feto y se pierde entre el primero y el cuarto mes de vida ; el segundo tipo, es el vello, también es suave, pero menos que el lanugo y suele ser corto y no pigmentado y el

tercer tipo es el pelo terminal, es grueso, largo, y pigmentado, es el pelo que comprende el cuero cabelludo, cejas, pestañas, vello púbico y axilar⁸.

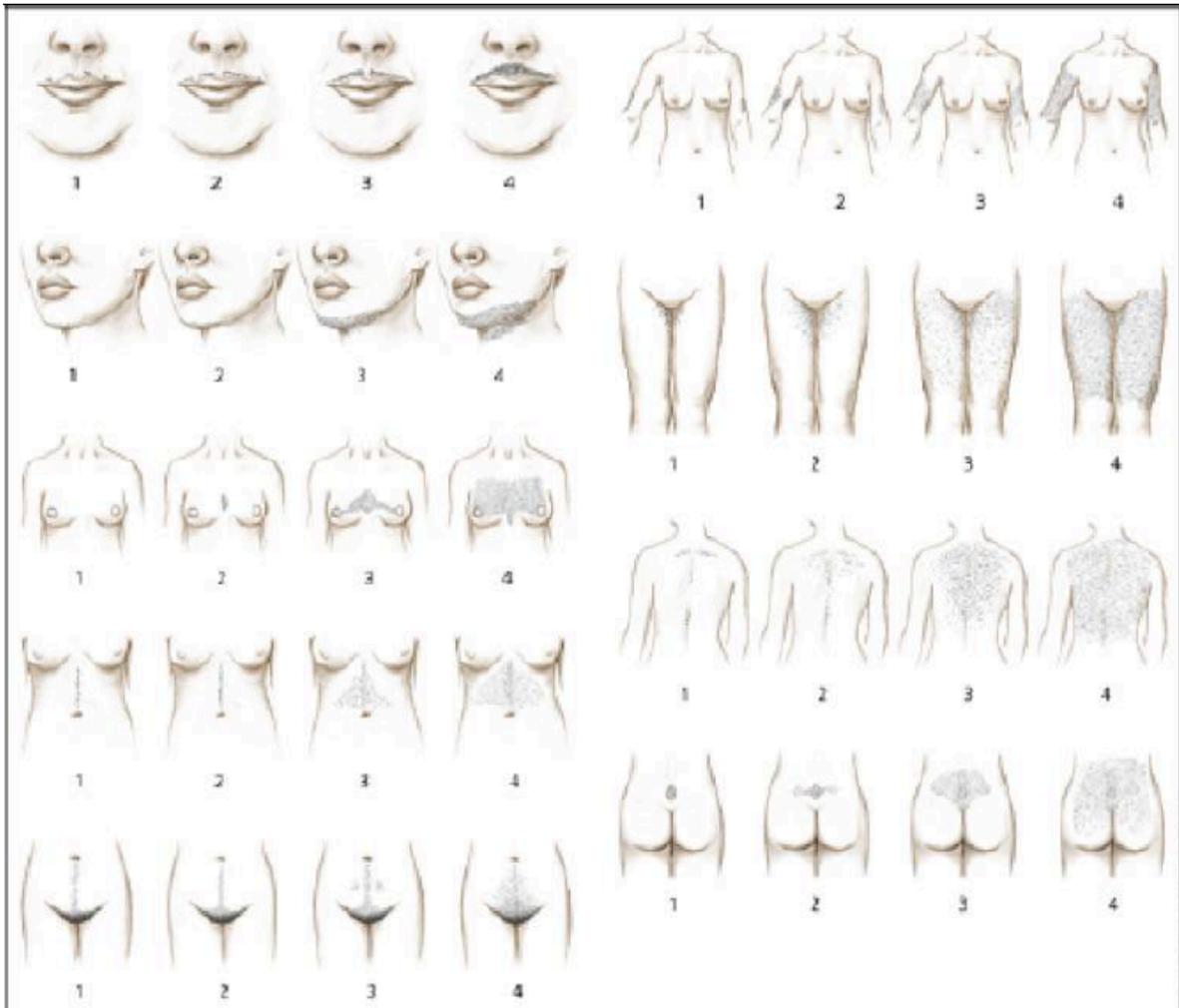
Los andrógenos juegan un papel importante en determinar el tipo y la distribución del vello. Dentro del folículo piloso, la testosterona, bajo la influencia de la enzima 5 α - reductasa, se convierte en su metabolito más activo, la dihidrotestosterona (DHT), esta a su vez, convierte el vello en pelo terminal. Algunas áreas de la piel tienen una mayor sensibilidad a los efectos fisiológicos de estos andrógenos circulantes, siendo un ejemplo el crecimiento de pelo en las regiones púbico y axilar durante la pubertad. Sin embargo, los niveles altos de andrógenos circulantes en mujeres pueden resultar en el crecimiento del pelo terminal en varias áreas que no son normalmente sensibles a andrógenos, en particular la cara, el cuello, el pecho y el abdomen inferior⁹.

En las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, el hirsutismo es el resultado de la influencia combinada de una producción aumentada de andrógenos por su sobreproducción en el ovario, aunque los andrógenos suprarrenales están aumentados en aproximadamente 30% de los casos, aumento en la testosterona libre circulante estimulado por concentraciones elevadas de testosterona libre sérica debido a disminución de las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), especialmente en mujeres obesas y por ultimo , puede existir una mayor actividad androgénica dentro de la unidad pilosebásea por factores locales en la piel que pueden amplificar el efecto de los andrógenos a través del aumento en la actividad de la 5 α -reductasa , mayor sensibilidad de esta enzima o una mayor sensibilidad el receptor androgénico del folículo piloso¹⁰.

El hirsutismo es considerado el principal indicador clínico de exceso de andrógenos y se presenta hasta un 45 -85 % en pacientes con síndrome de ovario poliquístico siendo la manifestación dermatológica mas frecuente en este padecimiento¹¹. Clínicamente se clasifica como leve, moderada o grave, dependiendo del grado de extensión y de crecimiento del pelo evaluado por un sistema de puntuación de Ferriman- Gallwey donde se evalúan 9 zonas del cuerpo que incluye el labio superior, mentón, pecho, parte superior de la espalda, parte inferior de la espalda,

parte superior e inferior del abdomen, parte interna del brazo y del muslo. El punto de corte para definir hirsutismo es mayor de 7 puntos¹².

Figura 1. Escala de Ferriman y Gallwey



Fuente: Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, et al. Hirsutismo: implicaciones, etiología y manejo. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 815-30.

Acné

Se estima que entre el 23-35% de las pacientes con SOP sufren acné¹³. En comparación con el acné puberal, el de las pacientes con SOP suele presentarse con más cantidad de lesiones predominantemente inflamatorias que comprometen cara, cuello, tórax y la región superior de la espalda. También suele ser más

persistente, instaurarse de forma más tardía y presentar peor respuesta a los tratamientos convencionales que el acné puberal. Los andrógenos ováricos y suprarrenales, testosterona, dihidrotestosterona (DHT), deshidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de deshidroepiandrosterona (SDHEA) y androstenodiona, se unen al receptor de andrógenos de la unidad pilosebácea, provocando un aumento del tamaño de la glándula, incrementando la producción de sebo e interfiriendo en el recambio y la queratinización epitelial habitual, lo cual favorece la proliferación de *Propionibacterium acnes* y la aparición de comedones y acné inflamatorio¹⁴. factores adicionales contribuyen a la formación de microcomedones, como la obstrucción del sebo en los folículos capilares, la colonización con *Propionibacterium acnes* y la respuesta inflamatoria tisular.

Seborrea

La seborrea también se ha descrito como una característica cutánea en el SOP. Se asocia con el aumento de producción de sebo generado por el hiperandrogenismo. La seborrea generalmente se presenta como una dermatitis que se inflama periódicamente y provoca la aparición de placas amarillas con características de grasa en la cara, cuero cabelludo, las cejas, los pliegues nasolabiales, y de la oreja, todas las zonas con altas concentraciones de glándulas sebáceas¹⁴. La seborrea se ha relacionado con la testosterona libre, la glucosa en ayunas y la insulina. Tiene una prevalencia de 34.8% en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.⁴

Se ha descrito que los andrógenos, la predisposición genética y los factores climáticos y emocionales son factores importantes que afectan la seborrea¹⁵. Por estas razones, los exámenes clínicos, serológicos y radiológicos son importantes para el diagnóstico de la seborrea relacionada con el SOP²³.

Alopecia

La alopecia es otra forma de presentación del hiperandrogenismo, estando presente hasta en el 22-35% de las pacientes con SOP.^{6, 14, 15} Es una alopecia no cicatricial que se caracteriza por la pérdida difusa del cabello en zonas frontales, centrales y parietales del cuero cabelludo y que suele respetar la zona occipital y la línea frontal.¹⁶ Los andrógenos, fundamentalmente, la DHT, que se genera a partir de la testosterona por efecto de la 5 α -reductasa a nivel cutáneo, estimulan la conversión del folículo terminal en vello y disminuye el número de folículos en anágeno¹⁷. La alopecia en mujeres con SOP puede presentar un típico patrón femenino, con pérdida de pelo localizado predominantemente en la región coronal del cuero cabelludo con preservación de la línea frontal, o menos frecuentemente un patrón masculino, tanto con pérdida frontotemporal como en el vértex¹⁵.

El hirsutismo, el acné, la seborrea y la alopecia en mujeres es una causa frecuente de derivación a clínicas endocrinas, ya que a menudo se asocian con anomalías menstruales y generalmente se atribuyen al hiperandrogenismo². La acantosis nigricans que varios autores incluyen como manifestación dermatológica de hiperandrogenismo es realmente un marcador de hiperinsulinemia, condición fuertemente asociada a SOP, sin embargo, estrictamente no es una manifestación por elevación de andrógenos en la sangre por lo que no se considero como una variable a estudiar en esta investigación.

La susceptibilidad individual y los factores étnicos juegan un papel en las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo. Los estudios en gemelos indican que los factores genéticos influyen notablemente en la secreción y la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y al 3 alfa androstanodiol glucoronido y variantes en el gen que codifica a la 5 alfa-reductasa tipo 1, isoenzima predominante responsable de la formación de dihidrotestosterona en los folículos pilosos en el grado de hirsutismo en mujeres afectadas. Por otro lado, las mujeres sanas con hiperandrogenemia de diferentes orígenes étnicos muestran diferencias en los andrógenos circulantes y los metabolitos urinarios, lo que sugiere diferencias

étnicas en la secreción y acción de andrógenos¹¹, aunque algunas de estas observaciones se han visto afectadas por factores de confusión ambiental ².

A pesar de la dificultad anticipada de obtener una imagen representativa del estado androgénico de los pacientes y la prueba formal de la relevancia de los niveles de andrógenos para el hirsutismo, el acné, la seborrea y la alopecia en mujeres que buscan consejo médico para esos síntomas, consideramos que es importante medir los andrógenos para confirmar el desequilibrio hormonal, establecer un diagnóstico y tomar las decisiones terapéuticas apropiadas.

Además de las manifestaciones dermatológicas en las pacientes con SOP la presencia de hiperandrogenismo se asocia con una mayor prevalencia de alteraciones metabólicas como la dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad, patologías que se asocian con un mayor riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares²⁴.

.

Hiperandrogenismo y Dislipidemia

La dislipidemia en el SOP es común y esta presente en el 70 % de los casos. El hiperandrogenismo y el metabolismo de los lípidos están fuertemente relacionados, sin embargo, aun no se conoce con claridad el mecanismo patogénico implicado.

El efecto más conocido de los andrógenos sobre el metabolismo de los lípidos es la acción de la testosterona en la reducción de los niveles de c-HDL (colesterol de lipoproteína de alta densidad), la cual se ha atribuido principalmente a la sobrerregulación de dos genes implicados en el catabolismo de c-HDL, denominado receptor scavenger B1 (SR-B1) y la lipasa hepática (HL), enzima que cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos en la superficie de c-HDL, lo que resulta en una conversión a una moléculas más pequeñas, más densa c-HDL3, que es un mejor sustrato para el hígado, por lo tanto aumenta el aclaramiento de c-HDL.

Además también se conoce que los andrógenos a través de la interacción con los receptores de andrógenos (AR), disminuyen el catabolismo de c-LDL (colesterol de

lipoproteína de baja densidad) mediante la atenuación de los receptores de estrógeno (ER) y la inducción de la actividad mediada del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR).

Por otra parte, el aumento en los niveles de colesterol LDL en el plasma conduce al aumento de producción de andrógenos, lo que a su vez, predispone para la aparición de acné, seborrea, alopecia y/o hirsutismo. Los estudios sobre la relación entre la dislipidemia y las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo tienen resultados divergentes, y por lo tanto no están claramente relacionados en la literatura²⁵.

Hiperandrogenismo y Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina está presente en el 50% a 70% de las mujeres con SOP. La insulino resistencia condiciona una hiperinsulinemia, que a su vez conlleva a un hiperandrogenismo por efecto estimulador de la insulina sobre las células teca del ovario. El ovario tiene receptores para la insulina en sus dos componentes, la teca y la granulosa, por medio de los cuales la insulina ejerce su efecto²³.

La insulina y el IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1) aumentan la actividad de la enzima 17-hidroxilasa en los ovarios, causando una producción excesiva de andrógenos, especialmente 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) e indirectamente la insulina potencializa la acción de LH en los ovarios²⁷.

Otro efecto de la hiperinsulinemia con respecto a la hiperandrogenemia es una disminución en la producción hepática de SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales) y de IGFBP-I (proteína de unión de IGF-1), contribuyendo a una mayor acción de la testosterona libre y IGF-1, respectivamente, en las células diana. In-vitro los estudios han demostrado que la insulina y el IGF-1 pueden actuar con los andrógenos para estimular el crecimiento de los folículos pilosos. La hiperinsulinemia también puede aumentar la acción de la 5 α -reductasa, lo que aumenta la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona manifestándose

como hirsutismo, acné, seborrea o alopecia²⁷.

Hiperandrogenismo y Obesidad

La obesidad es una característica típica del síndrome de ovario poliquístico aproximadamente el 90% de todas las mujeres con SOP tienen sobrepeso o son obesas²⁶.

El tejido adiposo realmente juega un papel importante en el desarrollo y mantenimiento del SOP²⁴.

El hiperandrogenismo en mujeres obesas se debe a la producción ovárica, estimulada por el aumento de insulina sanguínea y por la transformación periférica de estrógenos en andrógenos por el tejido adiposo²⁷.

Estos cambios también pueden desempeñar un papel en el desarrollo de las manifestaciones dermatológicas. El folículo piloso se estimula por la actividad de la 5 alfa-reductasa, que es mayor por el estímulo de los andrógenos, lo que causa hirsutismo; sin embargo, esta actividad en piel cabelluda disminuye y genera alopecia. También aumenta la producción de sebo en las glándulas sebáceas, lo que condiciona la aparición de lesiones de acné²⁶. El acné claramente se exacerba por desórdenes asociados a la obesidad. Ruutiainen y colaboradores encontraron que el hirsutismo facial está significativamente correlacionado con el IMC (índice de masa corporal), independientemente de la edad y el nivel de testosterona²⁸.

La obesidad parece ejercer un efecto sinérgico sobre las manifestaciones del síndrome de ovario poliquístico. Es decir, la obesidad aparece como un factor desencadenante muy importante de este trastorno y es uno de los factores que es preciso tratar, porque agrava la insulino resistencia, aumenta los niveles de leptina, proteína que también interactúa a nivel ovárico con la esteroidogénesis ovárica, y aumenta el sistema opioide, que estimulan la secreción pancreática de insulina y el apetito²³.

I.II-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el desarrollo de las manifestaciones cutáneas en pacientes con SOP los andrógenos juegan un papel importante. Aun así, estas manifestaciones cutáneas se pueden observar en ausencia de niveles elevados de andrógenos o hiperandrogenemia¹³.

I.III. JUSTIFICACIÓN

En México la prevalencia del Síndrome de Ovario Poliquístico es del 6% en mujeres en edad reproductiva. Se estima que un 72% a 82% de las mujeres con SOP presentan manifestaciones cutáneas clásicamente asociados con hiperandrogenismo como el acné, hirsutismo, seborrea y alopecia androgénica.

Las pacientes con estas manifestaciones cutáneas, con frecuencia primero son vistas por un dermatólogo, por lo que es importante establecer la asociación que existe de estas manifestaciones dermatológicas con la elevación de andrógenos que presentan las pacientes con SOP para poder realizar un diagnóstico y manejo oportuno.

I.IV. HIPÓTESIS

Existe asociación positiva entre las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo y el nivel de andrógenos en sangre en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.

I.V.- OBJETIVOS

A) OBJETIVO GENERAL

- Determinar la asociación que existe entre las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo y los niveles de andrógenos en sangre (delta 4 androstenediona (A4), dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), testosterona libre (TL) y testosterona total (TT) en pacientes con SOP.

B) OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características antropométricas, clínicas y bioquímicas de nuestra población de estudio
- Conocer la relación de las manifestaciones dermatológicas con los niveles de triglicéridos (TG), colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), colesterol de lipoproteína de alta densidad (C-HDL) y la resistencia a la insulina en nuestra población de estudio.
- Determinar la relación de los niveles de andrógenos con los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y la resistencia a la insulina.
- Establecer la asociación que existe entre la obesidad y las manifestaciones dermatológicas y los niveles de andrógenos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

II.-METODOLOGÍA

II.I.-DISEÑO DE ESTUDIO: Descriptivo Transversal de Casos y Controles

II. II DESCRIPCION DEL ESTUDIO.

La población de estudio fue reclutada de la clínica de ginecología endócrina del Servicio de Biología de Reproducción Humana del Hospital Juárez de México. Se eligieron a las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se determinó un tamaño muestra específica (n=181) la cual se dividió en dos grupos, grupo 1; con manifestaciones dermatológicas y grupo 2; sin manifestaciones dermatológicas, se midieron los niveles de andrógenos en ambos grupos y se analizaron los hallazgos en base a las manifestaciones dermatológicas presentes con los niveles de andrógenos.

II.III. - UNIVERSO DE TRABAJO:

MUESTRA: Para el cálculo de la muestra, se utilizó el cálculo de una población infinita con la siguiente fórmula

- $Z^2 \times p \times (1-p) / (\text{Intervalo de error})^2$
- $n = (1.64)^2 \times 0.87 \times (1-0.87) / 0.05^2$
- $n = 2.68 \times 0.87 \times 0.13 / 0.0025$
- $n = 0.30 / 0.0025$
- $n = 121$ del grupo de estudio (casos); grupo 1
- $n = 60$ del grupo control; grupo 2
- **TOTAL: 181 PACIENTES**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Grupo 1 (casos): Pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico en base a los criterios de Rotterdam 2003 y que presenten alguna de estas manifestaciones dermatológicas: acné, hirsutismo, seborrea y alopecia androgénica.
- Grupo 2 (control): Pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico que no presenten ninguna de estas manifestaciones dermatológicas: acné, hirsutismo, seborrea y alopecia androgénica.
- En ambos grupos se debe de contar con reporte de perfil de andrógenos (delta 4 androstenediona, Dehidroepiandrosterona, Sulfato de Dehidroepiandrosterona y testosterona total)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que se encuentren con tratamiento hormonal (estrógenos y/o Progestinas) previo a la valoración de la consulta de primera vez.
- Pacientes con tratamiento no hormonal para el acné, seborrea e hirsutismo previo a la valoración de primera vez.
- Pacientes con endocrinopatías asociadas (hiperplasia suprarrenal congénita, disfunción tiroidea, síndrome de Cushing o hiperprolactinemia)

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no cuenten con perfil de andrógenos (delta 4 androstenediona, dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona sulfatada , testosterona libre y testosterona total)
- Pacientes que no cuenten con valoración de escala de Ferriman y Gallwey para hirsutismo.

II.IV.- DEFINICION DE VARIABLES

Denominación de variable	Tipo de Variable	Definición	Indicador
Edad	Cuantitativa discreta	Cantidad de años que tiene de vida un individuo, cumplidos a la fecha de la realización del estudio	Se expresa en años cumplidos
IMC	Cuantitativa continua Cualitativa ordinal	Índice de masa corporal	Medición en Kg/ m2 Mediante valoración de peso y talla. 1- Bajo peso 2- Normal 3- Sobrepeso 4- Obesidad grado I 5- Obesidad grado II 6- Obesidad grado III
Manifestaciones Dermatológica • Hirsutismo	Cuantitativa discreta	Hirsutismo: Presencia de una cantidad excesiva de vello en áreas de distribución masculina, determinada mediante la escala de Ferriman-Gallwey con una puntuación mayor a 7.	1: Presente 2: Ausente Escala Ferriman-Gallwey Leve:8-11 Moderado:12-19 Severo: >19
• Acné	Cualitativa nominal	Acné: Presencia de comedones en la cara, cuello, parte superior del pecho, espalda superior y porción superior del brazo.	1: Presente 2: Ausente
• Seborrea	Cualitativa nominal	Seborrea: Presencia de grasa o piel grasosa en pliegues nasolabiales, frente y/o detrás de las orejas y el cabello.	1: Presente 2: Ausente
			1: Presente

<ul style="list-style-type: none"> Alopecia androgénica 	Cualitativa nominal	Alopecia Androgénica: Pérdida de cabello en el área central del cuero cabelludo.	2: Ausente
Niveles de andrógenos elevados en sangre (hiperandrogenemia)	Cuantitativo Continuo Cualitativo nominal	Concentraciones de andrógenos en sangre por encima del límite superior establecido.	Testosterona total: 0.2-0.8 ng/ml Testosterona Libre: 0.6-3 pg/ml Delta 4 androstenediona:0.5-2.7 ng/ml DHEA:2-9 ug/L DHEA- S: 50-275 ug/dl o <2700 ng/ml 1:Niveles séricos normales 2: Niveles séricos elevados
Perfil de Lípidos	Cuantitativa continuo Cualitativo nominal Cuantitativa continuo Cualitativo nominal Cuantitativa continuo Cualitativo nominal Cuantitativa continuo Cualitativo nominal	TG: Triglicéridos. CT: Colesterol Total C-LDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad C-HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad	TG: <150 mg/dl. 1: Niveles sanguíneos normales 2: Niveles sanguíneos elevados CT: 150-200 mg/dl 1: Niveles sanguíneos normales.s 2: Niveles sanguíneos elevados. C-LDL:80-110 mg/dl 1: Niveles sanguíneos normales 2: Niveles sanguíneos elevados C-HDL:35-85 mg/dl 1: Niveles sanguíneos normales 2: Niveles sanguíneos altos
Perfil Metabólico	Cuantitativa continua Cualitativa Ordinal	Insulina HOMA - IR Modelo de la homeostasis para estima la resistencia a la insulina. Se calcula multiplicando la concentración de (insulina	Insulina:2-20 mcg/ml HOMA: 1:< 2.5 2: 2.5 . 4.5 3: 4.5-10

Resistencia a la insulina	Cualitativa nominal	<p>(mUI/mL) por la de glucosa (mmol/mL), y el resultado se divide entre una constante de 22.5</p> <p>Glucosa en ayuno</p> <p>Es una disminución de la función biológica de la insulina caracterizada por requerir altas concentraciones de insulina plasmática para mantener la homeostasia metabólica. Se hace diagnóstico con un HOMA:2.6 o mas.</p>	<p>4: 10</p> <p>1:60-100 mg/dl 2: 101- 120 mg/dl 3: > 120 mg/dl</p> <p>1: Presente 2: Ausente</p>
---------------------------	---------------------	--	--

II.V ASPECTOS ETICOS:

El presente protocolo se realizará 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.

III. RESULTADOS

En este capítulo se presentará el análisis de la relación de cada una de las variables a nivel clínico, bioquímico y morfológico en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Del mismo modo se describe en que medida cada una de las variables contribuyen para que se presenten estas manifestaciones en base a los objetivos formulados para esta tesis.

III.1 Asociación entre las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo y los niveles séricos de andrógenos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Para el análisis estadístico de este objetivo, los niveles séricos de andrógenos se categorizaron como una variable cualitativa nominal dicotómica teniendo como punto diferencial entre los grupos los niveles de andrógenos elevados. En base a los datos obtenidos de nuestro grupo de estudio se observó una gran variabilidad en relación a estas variables, en las que no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las manifestaciones dermatológicas y los niveles de andrógenos al obtener un Odds Ratio (OR) de 1.2 con un intervalo de confianza de 95% (IC) de 0.62 – 2.8.

Al analizarse de manera individual cada andrógeno; delta 4 androstenediona (A4), Dehidroepiandrosterona (DHEA), Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-S) y Testosterona Total (TT) y su asociación con las manifestaciones dermatológicas, tampoco se obtuvo un valor con significancia estadística como se observa en la tabla 2. Cabe mencionar que solo 7 pacientes presentaban resultados de testosterona libre por lo que no fue posible evaluar la asociación con este andrógeno.

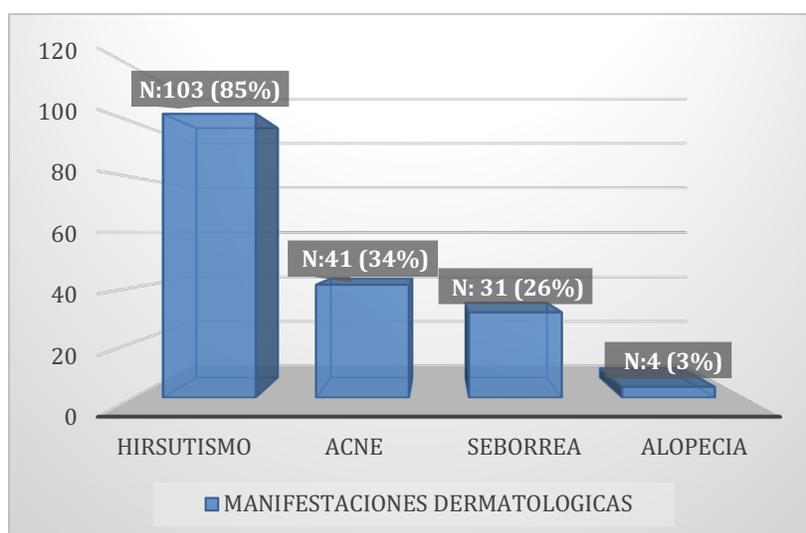
Tabla 2. Asociación entre las manifestaciones dermatológicas y los niveles séricos elevados de andrógenos.

	CON MANIFESTACIONES DERMATOLOGICAS N: 121	SIN MANIFESTACIONES DERMATOLOGICAS N:60	OR (95% IC)
Δ4ANDROSTENEDIIONA	N:88 (66%)	N:37 (62%)	0.8 (0.4 -1.5)
DHEA	N:6 (5%)	N:7 (11 %)	2.5 (0.8- 7.8)
DHEA-S	N:27 (22%)	N:12 (20%)	0.8 (0.4 -1.8)
TT	N:14 (11%)	N:3 (5%)	0.3 (0.1- 1.4)

Fuente: Elaboración propia basada en datos obtenidos del expediente clínico.

N: numero de pacientes. DHEA: dehidroepiandrosterona. DHEAS: Sulfato de dehidroepiandrosterona. TT: testosterona total. OR: odds ratio. IC: Intervalo de confianza.

En el grupo de las pacientes con manifestaciones dermatológicas (grupo 1) la manifestación que se presento con mayor frecuencia fue el hirsutismo, seguido del acné, seborrea y por ultimo la alopecia que se presento solo en 4 de las 121 pacientes de este grupo. Estos datos se presentan en la grafica 1.



Grafica 1. Prevalencia de las manifestaciones dermatológicas

Fuente: Elaboración propia basada en datos obtenidos del expediente clínico
N: numero de pacientes.

A su vez se analizó la asociación de cada una de las manifestaciones dermatológicas con el nivel sérico de cada andrógeno, en donde se encontró asociación entre el hirsutismo, acné y seborrea con delta 4 androstenediona. No se pudo obtener resultados de asociación con la alopecia ya que el número de muestra para esta variable fue muy pequeña. (Tabla 3)

Tabla 3. Asociación de las manifestaciones dermatológicas y niveles séricos andrógenos.

	$\Delta A4$	DHEA	DHEA-S	TT
	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)
HIRSUTISMO	0.1 (0.04-0.4)	1.1(0.1-10.4)	0.1(0.02-1.3)	0.4 (0.05-1.3)
ACNE	2.6 (1.2-5.8)	0.4 (0.9-2.5)	1.6(0.6-4.2)	1.3 (0.3 4.5)
SEBORREA	3.3 (1.4-7.7)	1.7(0.1-15.7)	1.6(0.5-4.9)	1.3(0.3-5.0)

Fuente: Elaboración propia basada en datos obtenidos del expediente clínico.

$\Delta A4$: delta 4 androstenediona. DHEA: dehidroepiandrosterona. DHEAS: Sulfato de dehidroepiandrosterona. TT: testosterona total.

OR: odds ratio. IC: Intervalo de confianza.

Además, en este mismo grupo de estudio (grupo 1), se obtuvo el índice de Ferriman-Gallwey y se correlacionó con los niveles de andrógenos, obteniendo un valor de P significativo entre índice de Ferriman y Gallwey y el nivel de delta 4 androstenediona y el sulfato de dehidroepiandrosterona. (Tabla 4)

Tabla 4. Correlación entre el índice de Ferriman y Gallwey y los niveles séricos de andrógenos

IFG	A4	DHEA	DHEA-S	TT
Valor de r_s	0.27	0.05	0.24	0.10
Valor de P	0.002	0.56	0.007	0.26

Fuente: Elaboración propia basada en datos obtenidos del expediente clínico.

IFG: índice de Ferriman-Gallwey. $\Delta A4$: delta 4 androstenediona DHEA: dehidroepiandrosterona. DHEAS: Sulfato de dehidroepiandrosterona. TT: testosterona total.
 r_s : Coeficiente de correlación Sperman. El valor de P se obtuvo por prueba de correlación Sperman. P <.05 fue considerado estadísticamente

III.II Descripción de las características antropométricas, clínicas y bioquímicas de nuestra población de estudio.

Los datos a analizar en nuestro estudio fue la edad, el índice de masa corporal (IMC), perfil de lípidos (TG, CT, C-HDL, C-LDL), Glucosa, Insulina, índice HOMA , presencia de resistencia a la insulina y el grosor endometrial, de los se obtuvieron datos dispersión, donde se reporta el valor de la media, el valor máximo, el valor mínimo y la desviación estándar. En la tabla 5 se muestran estos datos.

Tabla 5. Medidas de dispersión de las variables del grupo total de estudio

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad (años)	13	42	24.35	5.9
IMC	17.4	47.0	29.7	5.9
TG (mg/dl)	46	438	156.1	73.7
CT (mg/dl)	90	299	172.0	31.1
LDL (mg/dl)	38	244	112.9	31.3
HDL (mg/dl)	25	87	47.3	12.3
Glucosa (mg/dl)	62	243	88.2	14.5
Insulina (mcUI/ml)	1.70	113.0	22.1	16.3
HOMA	.40	26.0	4.8	3.9

También se obtuvo la información de las variables previas por cada grupo. En la tabla 6 se muestra los resultados comparativos entre ambos grupos de estudio en donde solo en los valores del CT y C-LDL se observan diferencias significativas.

Tabla 6. Cuadro comparativo de las variables de cada grupo.

	SOP con manifestaciones dermatológicas	SOP sin manifestaciones dermatológicas	P valor
Edad (años)	23.6	25.8	1.16
IMC	29.7	29.6	0.67
TG (mg/dl)	156.6	155.7	0.54
LDL (mg/dl)	108.2	179.2	0.04
CT (mg/dl)	168.5	122.3	0.05
HDL (mg/dl)	47.2	47.5	0.33
Glucosa (mg/dl)	87.4	89.81	0.67
Insulina (mcUI/ml)	22.6	21.1	0.40
HOMA	4.9	4.6	0.58

Fuente: Elaboración propia basada en datos obtenidos del expediente clínico

SOP: síndrome de ovario poliquístico; MD: manifestaciones dermatológicas, IMC: índice de masa corporal TG: triglicéridos. CT: colesterol total; C-HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad colesterol; HOMA-RI, modelo homeostático de resistencia a la insulina.

Los datos presentados son media de la variable.

El valor de P se obtuvo por la prueba de U-Mann-Whitney U para variables continuas y con prueba de X² para variables categóricas. P <.05 fue considerado estadísticamente significativo.

III.III. Relación de las manifestaciones dermatológicas con los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y la resistencia a la insulina en nuestra población de estudio.

Del grupo total de estudio el 89% (n:159) de las pacientes presentaron dislipidemia, siendo la elevación del colesterol de lipoproteína de alta densidad la dislipidemia que mas se presento en ambos grupos, sin embargo, fue el colesterol total elevado la dislipidemia que reporto una asociación significativa con las manifestaciones dermatológicas, como se puede observar en la tabla 7.

Tabla 7. Asociación entre las manifestaciones dermatológicas y las alteraciones de los niveles de lípidos y la presencia de resistencia a la insulina

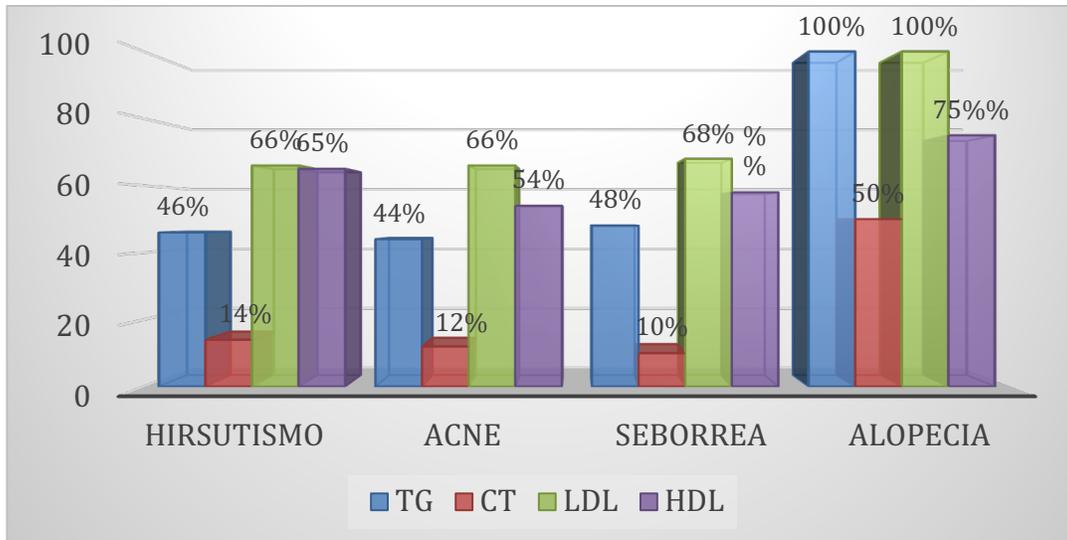
	RI	TG ELEVADO	CT ELEVADO	C-LDL ELEVADO	C-HDL BAJO
SOP CON MANIFESTACIONES DERMATOLOGICAS	N:87 (72%)	N:56 (46%)	N:14 (12%)	N:79 (65%)	N:76 (63%)
SOP SIN MANIFESTACIONES DERMATOLOGICAS	N:42 (78%)	N:24 (40%)	N:18 (30%)	N:45 (75%)	N:36 (60%)
OR (95% IC)	1.0 (0.5-2.1)	0.7 (0.4-1.4)	3.2 (1.4-7.1)	1.5 (0.7-3.1)	0.8 (0.4-1.6)

Fuente: Elaboración propia basada en datos obtenidos del expediente clínico.

SOP: síndrome de ovario poliquístico; MD: manifestaciones dermatológicas MC, índice de masa corporal TG: triglicéridos. CT: colesterol total; C-HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad colesterol; HOMA-RI, modelo homeostático de resistencia a la insulina.

OR: odds ratio. IC: Intervalo de confianza.

También se estudiaron estas mismas alteraciones metabólicas en cada una de las manifestaciones dermatológicas (grafica 2), en donde se observa que las dislipidemias se presentan con mayor incidencia en las pacientes con alopecia, sin embargo, hay que tomar esta apreciación con mucha cautela porque se debe recordar que la población con alopecia es una muestra muy pequeña por lo que la validez de este resultado es débil. Por su parte las otras manifestaciones dermatológicas tienen una distribución muy similar entre ellas con respecto a estas alteraciones.



Grafica 2. Prevalencia de la alteración de lípidos en cada una de las manifestaciones dermatológicas.

En la misma línea se observa el comportamiento de la frecuencia de resistencia a la insulina en cada una de las manifestaciones dermatológicas como se observa en la grafica 3.



Grafica 3. Prevalencia de la resistencia a la insulina en cada una de las manifestaciones dermatológicas

10.4. Relación de los niveles de andrógenos con los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol de lipoproteína de baja densidad, colesterol de lipoproteína de alta densidad y la resistencia a la insulina en nuestra población de estudio.

A su vez también se estudio la relación que existe entre los niveles elevados de andrógenos y los niveles alterados de lípidos en sangre, y se encontró un OR significativo entre los niveles de andrógenos elevados y el colesterol de lipoproteína de alta densidad elevado. (tabla 8).

Tabla 8. Asociación entre los niveles elevados de andrógenos con niveles alterados de lípidos y resistencia a la insulina

<i>GRUPO DE ESTUDIO</i>	<i>RESISTENCIA A LA INSULINA</i>	<i>TG ELEVADO</i>	<i>CT ELVADO</i>	<i>C-LDL ELEVADO</i>	<i>C-HDL BAJO</i>
NIVEL DE ANDROGENOS ELEVADOS	N:96 (72%)	N: 75 (56%)	N:22 (16%)	N: 98 (74%)	N:84 (63%)
NIVEL DE ANDROGENOS NORMALES	N:33 (69%)	N: 26 (54%)	N:10 (21%)	N: 26 (54%)	N: 28 (58%)
OR (95% IC)	0.8 (0.4-1.7)	0.9 (0.4-1.7)	0.7 (0.3-1.7)	2.3 (1.1-4.7)	1.2 (0.6-2.4)

Fuente: Elaboración propia basada en datos obtenidos del expediente clínico

TG: triglicéridos. CT: colesterol total; C-HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad colesterol.

OR: odds ratio. IC: Intervalo de confianza.

Igualmente se analizó la correlación de cada uno del andrógeno con los niveles de cada lípido y con el índice de HOMA-IR sin encontrar ninguna correlación entre las variables. (Tabla 9)

Tabla 9. Correlación entre niveles de andrógenos y los niveles de cada lípido y el índice HOMA

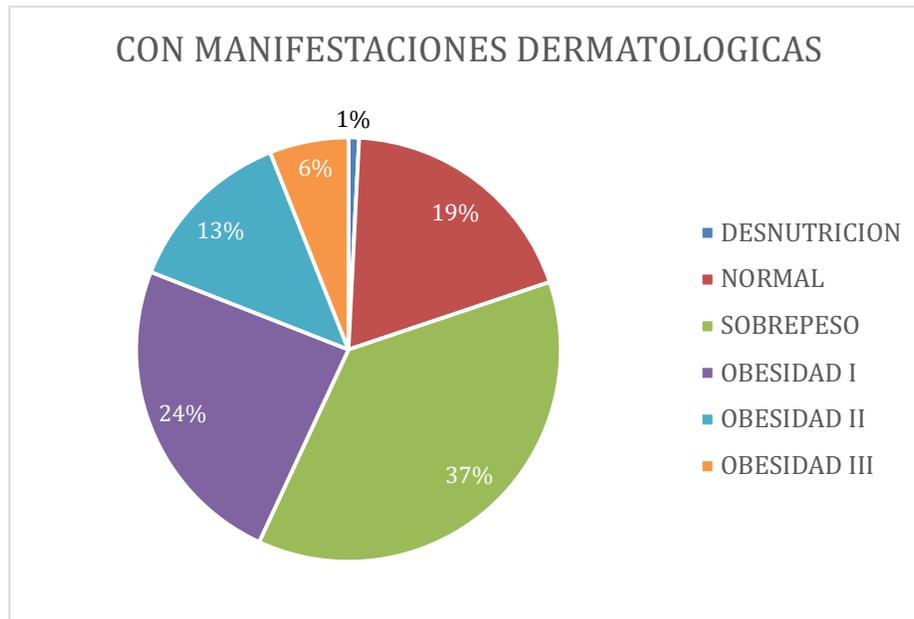
		<i>TG(mg/dl)</i>	<i>CT(mg/dl)</i>	<i>C-LDL (mg/dl)</i>	<i>C-HDL(mg/dl)</i>	<i>HOMA-IR</i>
<i>ΔA4</i>	<i>P</i>	0.85	0.50	0.80	0.70	0.73
	<i>r_s</i>	0.01	0.05	0.01	0.02	0.1
<i>DHEA</i>	<i>P</i>	0.65	0.50	0.60	0.51	0.99
	<i>r_s</i>	0.03	0.03	0.03	0.4	0.01
<i>DHEA-S</i>	<i>P</i>	0.23	0.79	0.68	0.13	0.30
	<i>r_s</i>	0.08	0.01	0.03	0.11	0.01
<i>TT</i>	<i>P</i>	0.34	0.96	0.96	0.97	0.16
	<i>r_s</i>	0.07	0.01	0.03	0.01	0.09

Fuente: Elaboración propia basada en datos obtenidos del expediente clínico.

$\Delta A4$: delta 4 androstenediona DHEA: dehidroepiandrosterona. DHEAS: Sulfato de dehidroepiandrosterona. TT: testosterona total. TG: triglicéridos. CT: colesterol total; C-HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad colesterol; HOMA-RI, modelo homeostático de resistencia a la insulina

El valor de P se obtuvo por prueba de correlación Spearman. $P < .05$ fue considerado estadísticamente significativo. r_s : Coeficiente de correlación Spearman

10.5. Asociación entre el índice de masa corporal y las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo y niveles elevados de andrógenos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

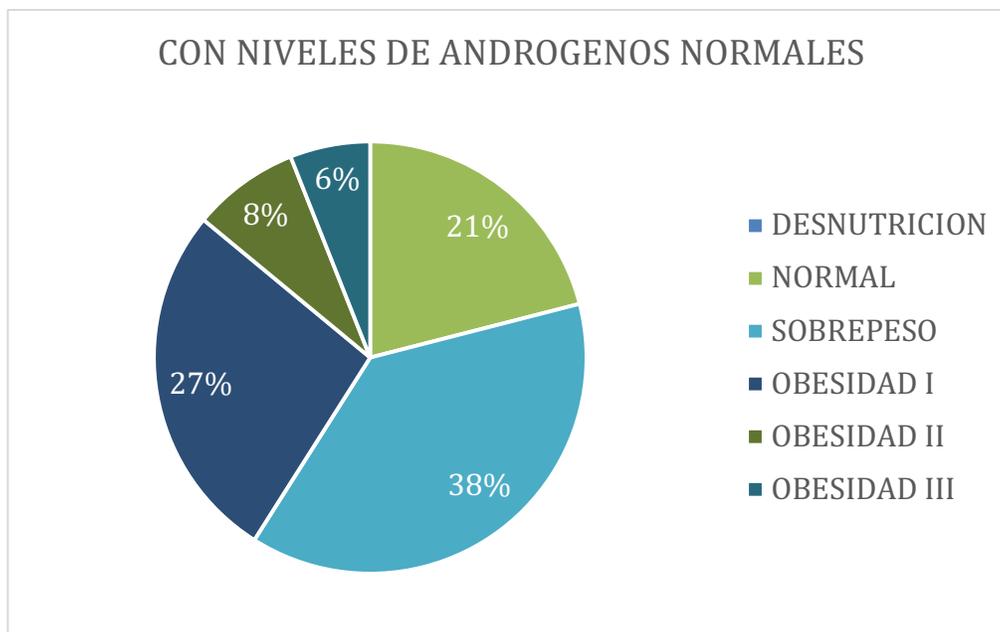


Grafica 4. Frecuencia de las categorías del IMC en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que presentan manifestaciones dermatológicas.

Con respecto al índice de masa corporal tanto en el grupo del paciente con manifestaciones y sin manifestaciones dermatológicas predominó el sobrepeso. No se observó una diferencia significativa de las categorías del IMC entre los 2 grupos de estudio, con un valor de $P: 0.6$ por prueba de X^2 (grafica 4 y grafica 5).

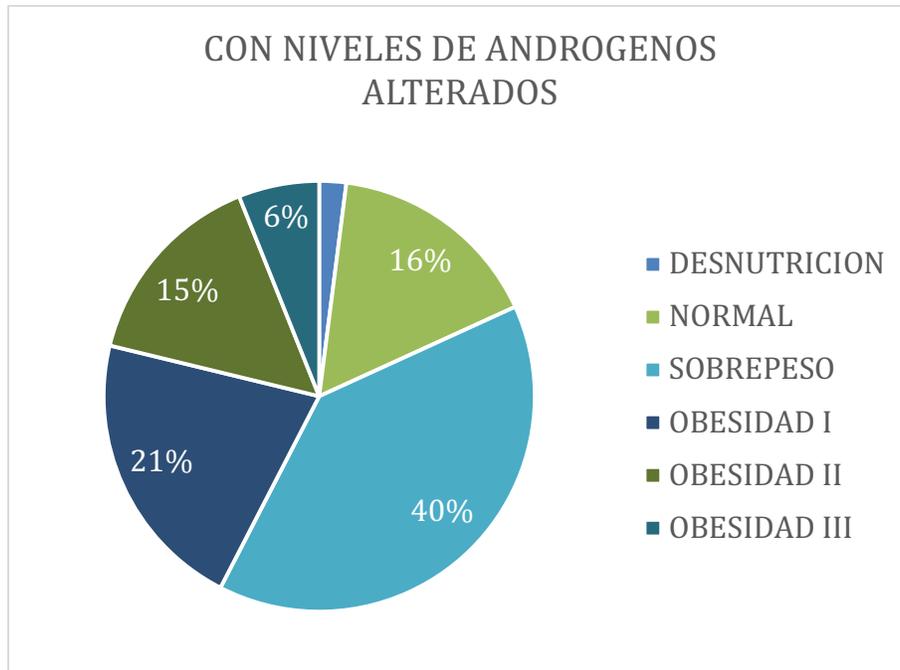


Grafica 5. Frecuencia de las categorías del índice de masa corporal en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que no presentan manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo.



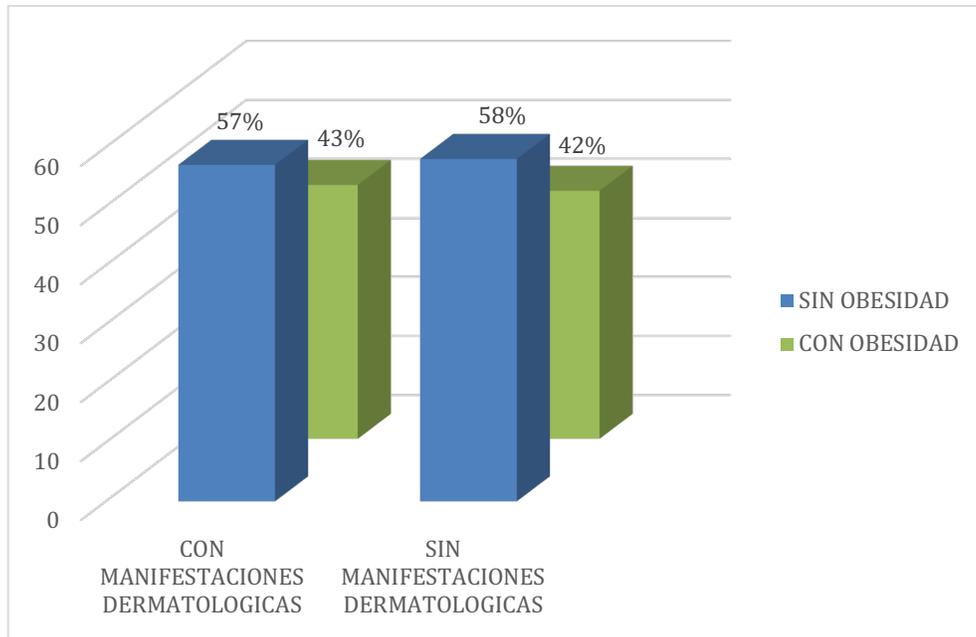
Grafica 6. Frecuencia de las categorías del índice de masa corporal en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico con niveles de andrógenos normales.

De forma muy similar se comporto la relación del índice de masa corporal con los niveles séricos de andrógenos elevados, donde tampoco se observo una relación estadísticamente significativa. con un valor de $P: 0.6$ por prueba de X^2 (grafica 6 y grafica 7).

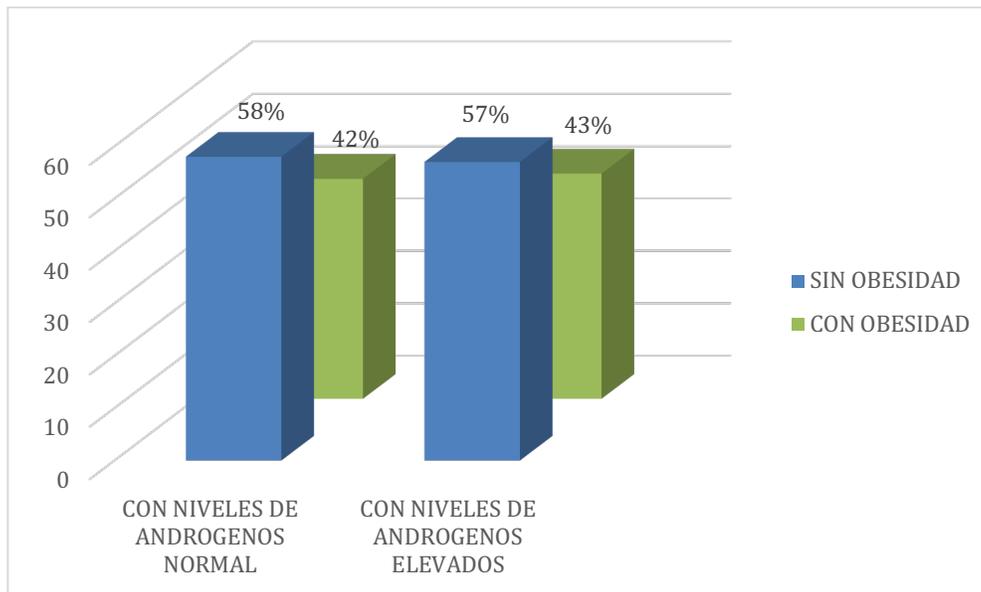


Grafica 7. Frecuencia de las categorías del índice de masa corporal en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico con niveles de andrógenos séricos normales.

Además se hicieron 2 subgrupos en los que se dividieron pacientes con obesidad y sin obesidad , y se analizó la relación que existe entre la obesidad y las manifestaciones dermatológicas (grafica 8), así como con la elevación de niveles de andrógenos en sangre, en donde ninguna de las variables mostro asociación entre ellas, obteniendo un OR de 1.0 (IC 0.5-1.9) para las manifestaciones dermatológicas y la obesidad, y un OR de 0.9 (IC 0.4-1.8) en relación a la obesidad y los niveles de andrógenos elevados (grafica 9).



Grafica 8. Relación de la obesidad y las manifestaciones dermatológicas



Grafica 9. Relación entre la obesidad y niveles de andrógenos elevados.

IV. DISCUSIÓN

Con los resultados presentados y en función a estos, se rechaza la hipótesis formulada y se afirma que no existe una asociación entre las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo y los niveles elevados de andrógenos en sangre en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Esto se afirmó cuando se evaluaron de manera conjunta las manifestaciones dermatológicas y los niveles de andrógenos como lo realizó en este estudio. Sin embargo al evaluar de manera individual la asociación de cada manifestación dermatológica con cada uno de los andrógenos, se observa asociación entre el hirsutismo, el acné, y la seborrea con los niveles elevados de delta 4 androstenediona. Estos resultados varían con los de la literatura reportada, como en el estudio de G. Franik (2018)¹⁶ donde reporta que el acné severo se relaciona con altos niveles de testosterona total, testosterona libre, sulfato de dehidroepiandrosterona, pero que no se relaciona con niveles elevados de delta 4 androstenediona. Esta diferencia de resultados puede deberse a que la unidad pilosebácea está influenciada por varios factores como la reacción individual a los andrógenos, la actividad del receptor de andrógenos y defectos de la producción de la enzima 5 alfa reductasa ,principalmente.

Es importantes mencionar que aun con los resultados obtenidos no se puede realizar una afirmación con respecto al riesgo que representaría estas manifestaciones para presentar elevación de delta 4 ya que se necesitaría analizar cada manifestación con otro numero de muestra especifica para este objetivo.

Se observo de igual forma una relación entre el índice de Ferriman y Gallwey(FG) y delta 4 androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona, resultados que coincide con los reportados en el estudio de Mina Amiri (2017)¹⁷ en donde afirma que existe asociación de delta 4 androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona con la puntuación de Ferriman y Gallwey (FG), lo que nos puede llevar a sugerir que entre mayor índice de Ferriman y Gallwey presente una paciente mayor es el nivel sérico de delta 4 androstenediona y sulfato de

dehidroepiandrosterona, por lo que la medición de estos parámetros puede ser útil para el manejo de pacientes con SOP que presentan hirsutismo.

Con respecto a la manifestación dermatológica con mayor prevalencia en nuestro estudio fue el hirsutismo, seguido de el acné, misma situación ha reportado Suna Ozdemir (2010)¹⁸ , sin embargo en otros estudios se reporta el acné como la manifestación dermatológica mas frecuente en las pacientes con SOP, así lo asignan Elizabeth Housman (2014)¹⁹ y S. Hong (2015)¹⁵.

En otro orden, los reportes con respecto a las alteraciones metabólicas en este grupo de pacientes nos confirma que existe una fuerte relación entre el síndrome de ovario poliquístico y la resistencia a la insulina así como con la dislipidemia en donde las manifestaciones dermatológicas no influyen con la presentación de estas alteraciones, mientras que en el estudio reportado por Lee AT (2008) si observo una diferencia de mayor incidencia de resistencia a la insulina en las pacientes con hirsutismo.

Al evaluar estas mismas alteraciones metabólicas con los niveles de andrógenos, solo se observo una relación de C-LDL con los niveles de andrógenos , diferente a los resultados obtenidos por S. Hong (2015)¹⁵ donde observo que tanto el colesterol total como el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) fueron significativamente mayores en el grupo de mujeres con SOP que presentaban manifestaciones dermatológicas que en el grupo que no las presentaba.

En lo referente al IMC con las manifestaciones dermatológicas, no se obtuvieron resultados que nos hagan sugerir correlación entre estas variables, sin embargo en el estudio de Lee At (2008)⁶ reporta mayor incidencia de obesidad en las pacientes con hirsutismo en comparación con las otras manifestaciones dermatológicas, del mismo modo en nuestro estudio tampoco se reporto una relación entre el nivel de andrógenos y el IMC, mientras que en el estudios de Vivas (2012)²⁰ quien estudió las características bioquímicas de las pacientes con SOP y obesidad, comparándolo

con un grupo de mujeres con SOP sin obesidad, reportó una mayor incidencia de niveles séricos elevados de delta 4 androstenediona, Sulfato dehidroepiandrosterona y dihidrotestosterona en las pacientes con SOP y obesidad. A su vez Hong Yuan (2012)²¹ en un metanálisis reveló que las mujeres con obesidad y SOP habían aumentado significativamente los niveles de andrógenos, estrógenos, y los niveles de insulina en comparación con las mujeres con sobrepeso.

V. CONCLUSIONES

Con la investigación realizada y en base a nuestros resultados podemos concluir que si bien la mayoría de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que presentan manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo, también presentan niveles elevados de uno o mas andrógenos, pero no existe una asociación entre ellas, por esta razón las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo no se consideraría un factor de riesgo para presentar elevación de andrógenos en sangre , que traducido a la clínica podemos afirmar que las pacientes con manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenemia tienen el mismo riesgo de presentar nivel de andrógenos elevados en sangre que aquellas quienes no presentan estas manifestaciones.

Las manifestaciones dermatológicas juegan un papel importante en el cuadro clínico de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, sin embargo según nuestros resultados, su presencia o ausencia no tiene un impacto importante en el desarrollo o presentación de otras alteraciones que subyacen en el SOP como la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la obesidad, por lo tanto el abordaje de la paciente con SOP sin manifestaciones dermatológicas debe ser con la misma importancia en la búsqueda de estas alteraciones metabólicas y clínicas que en aquellas que no presentan manifestaciones dermatológicas, ya no existe diferencia ni en la presencia ni severidad de estas alteraciones en relación a las manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo.

V.- BIBLIOGRAFÍA

1. Panagiotis Anagnostis, Basil C. Tarlatzis, Robert P. Kauffman .Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences . *Metabolism Clinical and Experimental*. 2017.
2. Héctor F. Escobar-Morreale .Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment . *Nature Reviews.Endocrinology* .2018.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM -sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19-25.2004.
4. Sandra Karrer-Voegeli, MD, Francois Rey, PhD, Marianne J. Reymond, PhD, Androgen Dependence of Hirsutism, Acne, and Alopecia in Women . (*Medicine* 2009;88: 32.45).
5. girls with no evidence of hyperandrogenism. *Fertil.Steril*.85(4), 1049-1056. 2016.
6. Lee AT, Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(4):201-219.
7. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev*. 2000;21:363Y392.
8. Pugeat M, Forest MG, Nisula BC, Corniau J, De Peretti E, Tourniaire J. Evidence of excessive androgen secretion by both the ovary and the adrenal in patients with idiopathic hirsutism. *Obstet Gynecol*. 1982;59:46Y51.
9. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, Bergfeld WF, Hordinsky MK, Roberts JL, Stough D, Washenik K, Whiting DA. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:301Y311
10. Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Arch Dermatol*. 1987;123:209Y212.
11. Timothy H. Schmidt, MD, PhD; Keshav Khanijow, MD; Marcelle I. Cedars, MD; Heather Huddleston, MD; Lauri Pasch, PhD; Erica T. Wang, MD, MAS; Julie Lee, BS; Lee T. Zane, MD, MAS; Kanade Shinkai, MD, PhD .Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):391-398.
12. Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5 alpha. reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol*. 1995;105: 209Y214.
13. Carmina E, Rosato F, Jannì A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950

women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):2-6.

14. Jin-ge Feng MMedSci, Yan Guo BMedSc' Jin Xing MMedSci' Rui-feng Sun MMedSci, Prevalence of dermatologic manifestations and metabolic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome in north China . *Journal Cosmet Dermatol.* 2017;1–7.0

15. .S. Hong, H.H. Kwon,S.Y. Park,J.Y. Jung,.Cutaneous manifestations of the subtypes of polycystic ovary syndrome in Korean patients . *J EADV* 2015, 29, 42–47 . *European Academy of Dermatology and Venereology*

16.- G. Franik, A. Bizoń, S. Włoch, K. Kowalczyk, A. Biernacka-Bartnik, P. Madej.Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary síndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2018 22: 4411-4418

17.- Mina Amiri, Fahimeh Ramezani T., Fatemeh Nahidi, Razieh Bidhendi Y. , Samira Behboudi-Gandevani, Fereidoun Azizi. Association between biochemical hyperandrogenism parameters and Ferriman-Gallwey score in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-regression analysis. *Clinical Endocrinology.* 2017;87:217–230.

18.- Suna ozdemir, Mustafa özdemir, Hüseyin görkemli1, Aysel kiyici, sait bodur, Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstetricia et Gynecologica.* 2010; 89: 199–204.

19.- Elizabeth Housman, MD, and Rachel V. Reynolds, MD, Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists. *J am acad dermatol* november 2014 volume 71, number 5.

20. Arturo Vivas, Carlos; Castaño-Trujillo, Paola; García Trujillo, Gabriel; Ospina Gutiérrez, Martha Liliana. Síndrome de ovario poliquístico. *Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas.CES Medicina*, vol. 25, núm. 2, 2011, pp. 169-179.

21.- Hong Yuan Zhang • Cheng Xiu Guo,Fu Fan Zhu •Peng Peng Qu, Wan Jun Lin Jing Xiong. Clinical characteristics, metabolic features, and phenotype of Chinese women with polycystic ovary syndrome: a large-scale case–control study. *Arch Gynecol Obstet.*vol5. 18 May 2012.

22.- Paulina A. Essah, MD, MSa,* , Edmond P. Wickham III, MDa,Julia R. Nunley, MDb, John E. Nestler, *Dermatology of androgen-related disordersB. Clinics in Dermatology* (2006) 24, 289–298

- 23.- Teresa Sir Peterman. Polycystic ovarian syndrome, obesity and hyperinsulinemia: a path to diabetes. *Medwave* 2002 Jun;2(5):e3187 doi: 10.5867/medwave.2002.05.3187
- 24.- Hsu chun-sen,Wu chien-hua, Chiu wan-chun, Lee ching-tzu, Chang chun-jen. Obesity and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome *Gynecological Endocrinology*, May 2011; 27(5): 300–306.
- 25.- Marisa Gonzaga da Cunha, Anna Luiza Fonseca Batista, Marzia Silva Macedo, Carlos D’Aparecida Santos Machado Filho, Fernando Luiz Affonso Fonseca. Study of lipid profile in adult women with acné. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*.2015:844-945.
- 26.- T.K. Uzuncakmak et al. Cutaneous manifestations of obesity and the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology* (2018) 36, 81–88.
- 27.- O’Reilly et al. Hyperandrogenemia Predicts Metabolic Phenotype in Polycystic Ovary Syndrome: The Utility of Serum Androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014 marzo, 99 (3): 1027-36.
- 28.-Carolina Guerra-Segovia,a Jorge Ocampo-Candianib. Dermatosis en la obesidad *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(2):180-90.