

11204



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

NIVELES PLASMATICOS DE HOMOCISTEINA
EN PACIENTES CON SINDROME DE
OVARIOS POLIQUISTICOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

PRESENTA:

DRA. NOHEMI SILVA OLMOS



ASESORES DE TESIS
DR. AQUILES R. AYALA RUIZ
DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN

MEXICO D.F., JULIO 2004.



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.



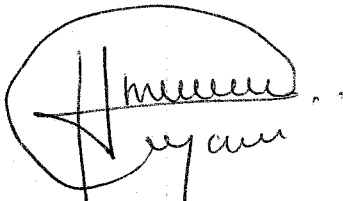

DR. AQUILES R. AYALA RUIZ
 SECRETARIA DE SALUD
 HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
 DIRECCION DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA

DIRECTOR DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA
 PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA.
 ASESOR DE TESIS.



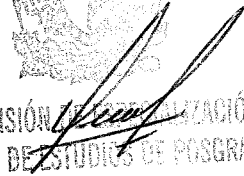

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
 SECRETARIA DE SALUD
 HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
 DIVISION DE ENSEÑANZA

JEFE DE ENSEÑANZA



DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN
 JEFE DE LABORATORIOS DE INVESTIGACION
 ASESOR DE TESIS




 SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 FACULTAD DE MEDICINA
 U.N.A.M.

INDICE

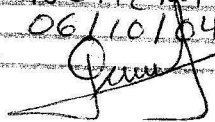
RESUMEN	4
INTRODUCCION	5
METODOLOGIA	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
JUSTIFICACION	7
HIPOTESIS	7
OBJETIVOS	8
RESULTADOS	11
DISCUSION	14
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA	16

Revisado a la Orden, Sistema de Publicación de la
UNAM a través de la Unidad de Gestión de la Información y el
Asesoramiento de su trabajo conceptual.

NOMBRE: Silva Olmos

NOHEMI

FECHA: 06/10/04

FIRMA: 

RESUMEN

El ovario poliquístico es una patología endocrina con una prevalencia del 5-10% de mujeres en edad reproductiva, asociada a otras entidades como insulinorresistencia y diabetes mellitus, así como síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Recientemente la hiperhomocisteinemia, que se considera un marcador de enfermedad cardiovascular, se ha reportado con frecuencia en pacientes con el síndrome de ovario poliquístico. **Objetivo:** Determinar las características clínicas, bioquímicas y niveles de homocisteína en pacientes con síndrome de ovario poliquístico en comparación con mujeres control, sin el síndrome. **Material y métodos:** Se realizó un estudio comparativo, observacional, transversal, prospectivo, abierto, en el que se incluyó a 23 pacientes que acudieron al departamento de BRH por trastornos menstruales, estigmas de PCOS e infertilidad, quienes se dividieron en 2 grupos comparativos: 1) pacientes que integraron el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico y, 2) pacientes que no cumplieron con diagnóstico completo de síndrome de ovario poliquístico que se asignaron como grupo control. En el período comprendido del 01 de septiembre de 2003 a 29 de febrero de 2004. las variables estudiadas fueron clínicas: IMC, Ritmo menstrual, valoración de escala de Ferriman-Gallwey; bioquímicas: perfil tiroideo, glucosa e insulina y homocisteína; y ultrasonográficos: criterios de Adams para diagnóstico de ovario poliquístico. Los resultados se resumieron con estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión, se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para comparación de variables cuantitativas. **Resultados:** la hiperhomocisteinemia no estuvo presente en pacientes con y sin ovarios poliquísticos. **Conclusiones:** No está justificada la determinación sérica de homocisteína en pacientes con síndrome de ovario poliquístico como marcador de la enfermedad.

INTRODUCCION.

El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) es la endocrinopatía más común en las mujeres en edad reproductiva, con una incidencia entre el 3 y 10%¹. La patogénesis del síndrome todavía es incierta, se caracteriza por anomalías del gonadotropo, opsomenorrea, anovulación crónica, hirsutismo, hiperinsulinemia, obesidad, incremento de la adiposidad central e infertilidad². La hiperprolactinemia puede estar presente hasta en un 15%²⁶. El diagnóstico es especialmente importante porque se sabe que las mujeres con PCOS tienen un riesgo incrementado de presentar alteraciones metabólicas y cardiovasculares entre ellas, la correlación entre hiperinsulinemia y niveles bajos de HDL y altos de triglicéridos, ésta combinación se relaciona frecuentemente con pequeñas partículas densas de LDL, las cuales incrementan el riesgo cardiovascular, de igual manera hay incremento en las concentraciones séricas de apolipoproteína B; así como también se ha observado incremento en las concentraciones séricas de plasminógeno activador inhibitor tipo 1 (PAI-1) en pacientes con hiperinsulinemia, una alteración que provoca activación fibrinolítica que puede incrementar la susceptibilidad a trombosis, dando como resultado final diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemias y ataques de enfermedad cardiovascular como infarto al miocardio.^{3,4,5,6} Durante las últimas décadas la hiperhomocisteinemia (HHCh) emergió como otro factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y enfermedades tromboticas. Las primeras observaciones fueron hechas en individuos con errores del metabolismo al nacimiento culminando en homocisteinuria y elevación plasmática total de homocisteína, estos sujetos demostraron defectos enzimáticos congénitos, y desarrollaron aterosclerosis difusa severa y fenómenos tromboticos.⁷⁻¹⁰ Las observaciones hechas posteriormente en la población general confirmaron esta asociación. Estos hallazgos sugirieron que existe relación entre los niveles de homocisteína y aterosclerosis. Estudios realizados² han demostrado que los niveles elevados de homocisteína plasmática están elevados en mujeres con PCOS en comparación con mujeres sanas, sin embargo los resultados no han sido concluyentes. Además no se ha concluido si es la insulinoresistencia per se la responsable de la producción incrementada de metatónina o ésta es mediada por la presencia de hiperandrogenemia⁵. El descubrimiento de que la HHCh puede, también, ser responsable de varias complicaciones del embarazo, fue hecho recientemente, aunque los estudios en esta área aún son escasos y reportan un limitado número de pacientes, no obstante, parece claro que la HHCh está asociada con los síndromes de aborto recurrentes, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, defectos del tubo neural, retardo en el crecimiento intrauterino, y quizá, con la muerte fetal in útero.^{11-15.}

La homocisteína es un aminoácido derivado de la desmetilación de metionina ingerida en la dieta y en el plasma se le encuentra en diversas formas: 1% tiol libre, 70-80% disulfuro unido a proteínas y 20-30% formando dímeros de homocisteína o unida a otros tioles. El término de homocisteína plasmática total se refiere a la combinación de todas las formas de homocisteína. La HHCh es definida como una homocisteína por arriba de 2 SD por arriba de la media.¹⁶

El rango normal de homocisteína comúnmente es de 5-15 $\mu\text{mol/L}$, y valores mayores son clasificados en hiperhomocisteinemia: leve (16-30 $\mu\text{mol/L}$), moderada (31-100 $\mu\text{mol/L}$), severa ($> 100 \mu\text{mol/L}$).^{10,11,16.}

La prevalencia de HHCh ha sido estimada en un 5% de la población general y del 13 al 47% entre pacientes con enfermedad aterosclerótica sintomática.

Los mecanismos de asociación entre hiperhomocisteinemia y aterosclerosis aún no son claros, pero se sabe que la homocisteína actúa directamente sobre las paredes de los vasos sanguíneos en particular, causando cambios endoteliales. Las lesiones observadas son formadas por fibrosis vascular y alteraciones funcionales de las células endoteliales, éstas, están vacuoladas y tienden a descamarse, por eso se expone la placa subendotelial y se activa la trombogénesis, dichas lesiones son diferentes de aquellas observadas como consecuencia de hipercolesterolemia, existe también hiperplasia de las células del músculo liso con un engrosamiento de la matriz extracelular con fragmentación de la membrana elástica interna.

Las lesiones pueden resultar directamente de la HHCh: la auto-oxidación de los residuos tiol de la molécula de homocisteína libera iones peróxido (radicales libres) capaces de alterar la estructura celular y el metabolismo. Estos efectos deletéreos asociados con radicales libres, actúan contra las células endoteliales de los vasos sanguíneos y son llamados stress oxidativo.

La HHCh está también implicada en un mecanismo indirecto de toxicidad incluyendo: promoción de la oxidación de las moléculas de colesterol LDL, alteraciones del sistema de coagulación, y activación plaquetaria. Adicionalmente, la HHCh tiene efectos directos trombóticos, como se describe a continuación: In Vitro, reduce la expresión de glucosaminoglicanos activadores de la antitrombina III. Disminuye la expresión de trombomodulina y la activación de la proteína C. Finalmente, disminuye la expresión de un receptor tAP, el principal activador del sistema fibrinolítico.^{16-19.}

METODOLOGIA.

Planteamiento del problema.

¿Los niveles séricos de homocisteína son más elevados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, en comparación con mujeres sin el síndrome?

Justificación.

Un porcentaje alto de pacientes tratadas en el departamento de Biología de la Reproducción Humana (BRH) del Hospital Juárez de México, corresponde a mujeres con diagnóstico de PCOS, con un espectro heterogéneo de alteraciones bioquímicas y clínicas, entre ellas la hiperinsulinemia que juega un papel importante para el desarrollo consecuente de dislipidemias, hipertensión arterial sistémica, y como resultado final, enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no se ha estudiado si existen otros factores asociados a la génesis de enfermedad cardiovascular como la hiperhomocisteinemia. Los resultados de este estudio permitirán determinar la prevalencia de HHCh en pacientes atendidas en BRH y contribuirá a establecer intervenciones preventivas o terapéuticas en las determinantes susceptibles de ser modificadas.

Hipótesis.

- HA: Los niveles de homocisteína son mas elevados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, en relación a mujeres sin el síndrome.
- HO: Los niveles de homocisteína no son mas elevados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, en relación a mujeres sin el síndrome.

OBJETIVOS.

General.

Determinar las características clínicas, bioquímicas y niveles de homocisteína en pacientes con síndrome de ovario poliquístico en comparación con mujeres control, sin el síndrome.

Específicos.

1. Comparar los niveles de homocisteína en mujeres con síndrome de ovario poliquístico en relación a mujeres sin el síndrome de ovario poliquístico .
2. Identificar las características clínicas y bioquímicas de riesgo metabólico y cardiovascular en mujeres con PCOS y sin PCOS.
3. Identificar las asociaciones existentes entre los diferentes parámetros clínicos y bioquímicos.

Se realizó un estudio comparativo, observacional, transversal, prospectivo, abierto, en el que se incluyeron a las pacientes que acudieron al departamento de BRH por trastornos menstruales, estigmas de PCOS e infertilidad, en quienes se integró el diagnóstico de PCOS por criterios ultrasonográficos de Adams. Del 01 de septiembre de 2003 a 29 de febrero de 2004. El grupo control estuvo conformado por aquellas pacientes en las que no se integró el diagnóstico de PCOS.

Se realizó interrogatorio y exploración física a 23 pacientes que acudieron al servicio por trastornos menstruales, estigmas de PCOS e infertilidad. De acuerdo a los hallazgos de la historia clínica se solicitaron los estudios bioquímicos necesarios para confirmar o descartar la patología antes mencionada, separando a las pacientes en 2 grupos.

Criterios de inclusión.

Se incluyeron a las pacientes que acudieron por infertilidad o alteraciones del patrón menstrual en el periodo señalado, sin patología tiroidea, suprarrenal o hipofisaria agregada y que completaron el protocolo de estudio.

Criterios de exclusión.

Pacientes con antecedente de anemia perniciosa, daño renal, hipotiroidismo, CA mama, ovario y páncreas, consumo de metotrexato, fenitoina, carbamacepina, tabaquismo, y consumo de

anticonceptivos. Pacientes que no hayan concluido el protocolo de estudio o hayan abandonado el servicio durante el protocolo de estudio.

Índices clínicos.

Se evaluaron el ritmo menstrual, tanto en intervalo entre ciclos como días de duración de los mismos, considerando ritmo regular un ciclo de 25-35 x 2-6 días. Tensión arterial tanto sistólica como diastólica (mmHg). Índice de masa corporal (IMC) calculado mediante la fórmula [peso (kg) / talla (m²)], considerando sobrepeso a un IMC 25-29.9 Kg/ m² de superficie corporal (SC), obesidad de primer grado: 30-34.9 Kg/ m² de SC; obesidad de segundo grado: 35-39.9 Kg/ m² de SC y obesidad de tercer grado: ≥ 40 Kg/ m² de SC.²¹ Índice cintura/cadera (ICC): [cintura (cm) / cadera (cm)] interpretando obesidad central o de tipo androide al ICC ≥ 0.85 ²¹. Valoración de hirsutismo mediante la escala de Ferriman-Gallwey con valor ≥ 8 puntos²². se interrogó el antecedente familiar directo de diabetes mellitus que en caso positivo se consideró positiva a anomalía potencial de intolerancia a carbohidratos.

Índices bioquímicos.

Posterior a un periodo de ayuno nocturno se midieron glucosa (mg/dL) e insulina (μ UI/mL) por métodos estandarizados; se calculó resistencia a la insulina por las fórmulas: a) relación glucosa/insulina considerando anormal un valor < 4.5 ²³, b) HOMA: (glucosa)x(insulina/18)/22.5, considerando anormal un valor >5.2 ²³. Colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad por método enzimático, se calculó el índice de riesgo aterogénico mediante la fórmula Colesterol total/HDL. La homocisteína (μ mol/L) se determinó por cromatografía líquida y por duplicado, del suero de cada paciente previamente almacenado a -70°, considerando niveles normales: 5-15 μ mol/L; hiperhomocisteinemia leve: 15-30 μ mol/L; moderada: 30-100 μ mol/L; y severa: >100 μ mol/L.²⁵

Índices hormonales.

Se midieron en suero: prolactina (ng/mL), considerando valor normal ≥ 20 ng/mL. Se midieron cortisol (ng/mL), 17 OH progesterona (ng/mL), Delta 4 Androstenediona (A)(ng/mL), Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS)(μ g/dL) y testosterona (T)(ng/dL) en suero, la muestra para estas determinaciones fue tomada en el día 3 de un ciclo menstrual espontáneo o inducido por supresión, y procesada por método de quimioluminiscencia.

Ultrasonografía pélvica.

Se realizó un ultrasonido pélvico por vía endovaginal dentro de los primeros 3 días de un ciclo menstrual inducido o espontáneo en que se detallaron las características de ambos ovarios: diámetros (mm), Volumen (cm³), número, tamaño y localización de folículos existentes. Se

aplicaron los criterios de Adams para hacer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico: ≥ 8 quistes foliculares subcapsulares ≤ 10 mm de diámetro e incremento en el estroma ovárico²⁶.

Análisis estadístico

Considerando que la prevalencia de la hiperhomocisteinemia en la población general ocurre en el 5% de los individuos y que en la población afectada de aterosclerosis es del 50%, con un valor de $\alpha = 0.05$ y $\beta = 0.10$, el tamaño muestral mínimo corresponde a 20 individuos por grupo, de acuerdo con la fórmula: $d = \mu_1 - \mu_2 / \sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}$ y utilizando tablas estandarizadas. Los resultados se resumieron con estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión (media, medianas, desviación estándar y porcentajes). Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney en el caso de variables medidas a escala cuantitativa. Una diferencia se considerará estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS.

En el período comprendido del 01 de septiembre de 2003 a 29 de febrero de 2004 se ingresaron a 23 pacientes que consultaron por infertilidad y/o alteraciones del patrón menstrual, de las cuales 14 cumplieron con los criterios ultrasonográficos de ovario poliquístico y 9 de ellas no los cumplieron, estableciendo a estas últimas como grupo comparativo (control). Las características clínicas fueron similares en las pacientes de ambos grupos y están descritas en la tabla 1. hubo tendencia hacia la diferencia en la evaluación de la escala de Ferriman-Gallwey encontrando una mediana de 8 puntos para el grupo de PCOS vs. 4 puntos en las pacientes del grupo control. La presencia de anomalía potencial de intolerancia a carbohidratos también fue mayor en pacientes con PCOS, aunque, ésta no fue significativa.

Tabla 1. Características Clínicas

<i>Característica</i>	<i>Síndrome de Ovarios Poliquísticos (n=14)</i>	<i>Control (n=9)</i>	<i>P</i>
Edad (años)	25.42 ± 5.73	27.66 ± 3.31	.377
IMC (kg/m ²)	25.80 ± 7.3	27.86 ± 2.60	.488
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 ± 11.7	117.77 ± 9.7	.637
Presión arterial diastólica (mmHg)	80 ± 8.77	77.77 ± 8.33	.547
Cintura (cm)	87.85 ± 9.68	90.33 ± 7.87	.487
Índice Cintura Cadera (cm)	.84 ± .04	.86 ± .02	.230
Ferriman†	8.5	4	.071
Período intermenstrual (días)	83.28 ± 56.94	74.22 ± 47.70	.873
Duración (días)	5.50 ± 3.1	5.11 ± 1.69	.897
Antecedente Familiar de Diabetes mellitus†	1	2	.101

†El valor presentado corresponde a la mediana
*p<0.05

En la tabla 2 se establece la comparación, en ambos grupos, de las características bioquímicas. Los niveles séricos de glucosa e insulina fueron mayores en el grupo de PCOS que en el grupo control, siendo también mucho mayores los valores de dispersión en la SD del grupo de PCOS que del grupo control. La media de homocisteína sérica fue menor en el grupo de pacientes con PCOS ($7.22 \pm 1.03 \mu\text{mol/L}$) que en el grupo control ($7.55 \pm 0.89 \mu\text{mol/L}$) sin diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 2. Características Bioquímicas y Ultrasonográficas

Característica	<i>Síndrome de Ovarios Poliquísticos (n=14)</i>	<i>Control (n=9)</i>	<i>P</i>
Glucosa (mg/dl)	100.71 ± 49.09	86.77 ± 8.31	.659
Insulina (mUI/ml)	17.75 ± 10.49	12.83 ± 6.23	.345
Glucosa/Insulina	8.59 ± 7.98	7.70 ± 2.77	.412
Homocisteína (μmol/L)	7.22 ± 1.03	7.55 ± 0.89	.313
HOMA	4.53 ± 3.05	2.80 ± 1.59	.219
Colesterol (mg/dl)	203.57 ± 35.86	151.55 ± 41.77	.010*
Triglicéridos (mg/dl)	160.42 ± 67.73	137.77 ± 58.15	.270
HDL (mg/dl)	44.97 ± 12.35	59.04 ± 13.94	.018*
LDL (mg/ dl)	103.39 ± 30.67	68.91 ± 38.61	.021*
Volumen Ovario Derecho (cm ³)	11.94 ± 4.02	5.69 ± 2.86	.001*
Volumen Ovario Izquierdo (cm ³)	10.65 ± 3.56	5.86 ± 2.86	.002*

*p<0.05 Diferencia estadísticamente significativa

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles séricos del perfil basal de andrógenos en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico manifiesto y en aquellas del grupo control, estando la media de valores en todas ellas dentro de parámetros normales, como se observa en la tabla 3.

Tabla 3. Características Hormonales

Característica	<i>Síndrome de Ovarios Poliquísticos (n=14)</i>	<i>Control (n=9)</i>	<i>P</i>
Prolactina (ng/ml)	19.07 ± 6.30	16.61 ± 4.59	.508
17-Hidroxiprogesterona	1.33 ± 0.70	1.18 ± 1.21	.129
Androstenediona	1.95 ± 0.83	1.45 ± 0.74	.185
Cortisol	103.94 ± 41.60	104.31 ± 36.49	.801
DHEAS	371.35 ± 463.58	174.51 ± 76.51	.345
Testosterona	.57 ± .51	.47 ± .26	.825

*p<0.05 Diferencia estadísticamente significativa

DISCUSION.

La hiperhomocisteinemia ha cobrado gran interés en estudios recientes, relacionándose con enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y procesos inflamatorios crónicos. En obstetricia, se ha considerado su participación en preeclampsia, pérdida recurrente de la gestación, parto pretérmino entre las entidades más significativas. En relación a ovario poliquístico está publicado que las pacientes con esta entidad presentan niveles séricos elevados de homocisteína, aunque cabe mencionar que ningún estudio ha sido concluyente al respecto ya que, aún cuando los niveles de pacientes con PCOS son superiores a los controles, no llegan a cifras establecidas como patológicas.

En este estudio que comparó a pacientes con y sin en síndrome, demostrado por ultrasonografía, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de HCh, la diferencia entre las medias de las concentraciones séricas en ambos grupos no puede ser concluyente siendo más importante aún, el hecho de no haber encontrado hiperhomocisteinemia en ninguna paciente, ni del grupo de estudio ni del grupo control, considerando los valores actualmente aceptados para hiperhomocisteinemia. Robinson²⁰ en 1995 demuestra la asociación significativa de la HHCh con enfermedad cardiovascular al utilizar modelos alternativos en sus definiciones y destaca que aun no está determinado el nivel de HCh que incrementa el riesgo cardiovascular ya que los estudios al respecto han utilizado la diferencia de 2 SD de la media de sus controles, otros, la percentila 95 y aún la sola comparación entre dos grupos sin que los niveles lleguen o superen los niveles aceptados como patológicos.

Las diferencias estadísticamente significativas encontradas, son únicamente las esperadas en ambos grupos, a saber, mayor incidencia de dislipidemia en pacientes con PCOS, así como mayores volúmenes ováricos, que además fueron cruciales en la asignación a los grupos.

Es importante señalar que en el periodo comprendido por el estudio, no se logró acumular el número de pacientes sugeridas por el cálculo de la muestra, lo cual puede traducir en un error tipo 2 en el que la ausencia de diferencia estadísticamente significativa esté determinada por el tamaño muestral, por lo que estudios posteriores deberán incluir un mayor número de pacientes para mejorar la significancia estadística de nuestros resultados. Además, las pacientes que conformaron el grupo control fueron pacientes que, si bien no demostraron la presencia de ovarios poliquísticos por ultrasonografía, sí presentaban características clínicas sugerentes del inicio del síndrome, lo cual nos hace suponer que a largo plazo podrían desarrollarlo con todas sus manifestaciones, esto compromete su valor como pacientes control, por lo que estudios posteriores deberá incluir a pacientes sanas para este efecto como parte de las estrategias para

mejorar la metodología. Con este estudio sugerimos que en base a una revisión de los ensayos clínicos controlados puedan replantearse los niveles considerados como normales para homocisteína en población sana, así como su empleo como marcador de PCOS y sus complicaciones.

CONCLUSIONES.

Nosotros no podemos concluir que la hiperhomocisteinemia sea un hallazgo frecuente en pacientes con PCOS y, por tanto, que pueda ser un marcador valioso para esta patología, considerando, además, que el costo sigue superando al beneficio.

BIBLIOGRAFIA

1. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocr Rev*, 1997. 18: 774-800.
2. Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L. The Plasma Homocysteine Levels Are Increased in Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Obstet Invest*, 2002. 53:157-162.
3. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2000. 15: 785-789.
4. Lobo R, Carmina E. The Importance of Diagnosing the Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Intern Med*, 2000. 132:989-993.
5. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Bükülmez O, Akgül E, Oto A. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2001. 76: 511-516.
6. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*, 1991. 324:1149-1155.
7. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts Coronary Heart Disease Risk in Healthy Middle-aged Men. *Circulation*, 1998. 98:398-404.
8. Graham I, Daly L, Refsum H, Robinson K, Brattström L, Ueland P, Palma-Reis R, Boers G, Sheahan R, Israelsson B, Uiterwaal C, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht J, de Valk H, Sales A, Rarrot-Roulaud F, Tan K, Higgins I, Garcon D, Medrano M, Candito M, Evans A, Andria G. Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. *JAMA*, 1997. 277:1775-1781.
9. Boushey C, Beresford S, Omenn G, Motuisky A. A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. *JAMA*, 1995. 274:1049-1057.
10. Guido C. Homocisteína en Enfermedad cardiovascular. *Rev Nefrol Diál y Transpl*, 2000. 51:37-39.
11. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy – review of our present understanding and therapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000. 93:157-165.

12. van Wersch J, Janssens Y, Zandvoort J. Folic acid, Vitamin B12, and homocysteine in smoking and non-smoking pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002. 103:18-21.
13. Molen E, Verbruggen B, Nováková I, Eskes T, Monnens L, Blom H. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *Br J Obstet Gynaecol*, 2000. 107:785-791.
14. Khong T, Hague W. The placenta in maternal hyperhomocysteinemia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106:273-278.
15. Raijmakers M, Zusterzeel P, Steegers E, Peters W. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001. 95: 226-228.
16. Hankey G, Eikelboom J. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*, 1999. 354: 407-413.
17. Gallistl S, Sudi K, Mangge H, Erwa W, Borkenstein M. Insulin is an independent correlate of plasma homocysteine levels in obese children and adolescents. *Diabetes Care*, 2000. 23: 1348-1352.
18. Bar-on H, Kidron M, Friedlander Y, Ben-yehuda A, Selhub J, Rosenberg H, Friedman G. Plasma total homocysteine levels in subjects with hyperinsulinemia. *J Inter Med*, 2000. 247: 287-294.
19. Mather K, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril*, 2000, 73:150-156.
20. Robinson K, Mayer E, Miller D, Green R, van Lente F, Gupta A, Kottke M K, Savon S, Selhub J, Nissen S, Kutner M, Topol E, Jacobsen D. Hyperhomocysteinemia and Low Pyridoxal Phosphate: Common and Independent Reversible Risk Factors for Coronary Artery Disease. *Circulation*, 1995, 92: 2825-2830.
21. Pierre J, Lemieux I, Denis P. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. Clinical review. *Brit Med J*. 2001. 322: 716-720.
22. Hatch R, Rosenfield R, Kim M, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol*, 1981. 140: 815-830.
23. Legro R, Finegood D, Dunaif A. A Fasting Glucose to Insulin Ratio is a Useful Measure of Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83: 2694-2698.
24. Haffner S, González C, Mettinen H, Kennedy E, Stern M. A prospective analysis of the HOMA model. *Diabetes Care*, 1996. 19: 1138-1141.

25. Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and Atherothrombosis. *N Engl J Med*, 1998. 338: 1042-1050.
26. Dunaif A, Thomas A. Current Concepts in the Polycystic Ovary Syndrome. *Annu Rev Med*, 2001. 52: 401-419.