

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital General de México**

**ASOCIACION DE DIABETES MELLITUS COMO ANTECEDENTE
HEREDOFAMILIAR CON PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SINDROME
DE OVARIOS POLIQUISTICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO**

**TESIS DE POSGRADO
Para obtener el titulo de especialista en
Ginecología y Obstetricia**

**Presenta:
Dr. Hermann Enrique Görg Lechuga**

**Asesora de tesis: Dra. Eugenia González
Jefa de Enseñanza e Investigación: Dra. Rocío Guerrero Bustos
Jefe de Servicio: Dr. Antonio Guerrero Hernandez**

México DF

Julio 2009



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. Antonio Guerrero Hernandez
Jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia
Profesor titular del curso de Posgrado, UNAM
Hospital General de México

Dra. Rocío Guerrero Bustos
Jefa de Enseñanza e Investigación de Ginecología y Obstetricia
Profesor adjunto del curso de posgrado UNAM
Hospital General de México

Dra. María Eugenia González Morales
Médico Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia
Tutor de Tesis
Hospital General de México

Dr. Hermann Enrique Görg Lechuga
Residente de 4to año del curso de especialización
en Ginecología y Obstetricia
Hospital General de México

Agradecimientos

Quiero agradecer,

En primer lugar a mis padres, Carmen y Hermann, que les debo todo lo que soy y todo lo que tengo, gracias por todas sus enseñanzas, las más importantes de mi vida, por todo su confianza, por todo su amor, por todos los consejos que me han dado, sin ustedes no hubiera podido llegar a donde estoy, muchas muchas gracias por todo los amo, este logro es en gran parte de ustedes.

Agradezco a mi Abuelo, Dr. Emilio Lechuga Vergara, un gran médico, un gran padre, un gran abuelo, un gran amigo, el mejor clínico que he visto trabajar, mi ejemplo a seguir.

A mi Tío Dr. Emilio Lechuga Gómez, gracias por todos tus consejos, gracias por tu paciencia, gracias por tu ayuda, gracias por todo lo que me has dado.

A Cynthia el gran amor de mi vida, gracias por toda tu comprensión, por tu paciencia, por estar a mi lado en las buenas y en las malas, por escucharme y sobre todo por todo tu apoyo, eres el motivo de todo lo que tengo.

A mi Hermano, Chrof, gracias por todo tu apoyo, por tu ayuda en los momentos difíciles y en los momentos fáciles, gracias por tu compañía.

A toda mi familia, mis abuelos, Opapa, Mutti, Gloria y Emilio, por su cariño, sus experiencias, a mis tíos Linda, Emilio, Bärbel, Jürgen, Jutta, Gerthard, a mis primos, Diana, Carla, Emilio, Krischan, Annette, Trixie y Maya, a mis sobrinos, Santiago, Patricio, Alan a la nueva Ana Sofía, Sofía la primera, Mercedes, Alejandro, Teresa, Felipe, Emilia, Justina y en especial a mi Tía Pao gracias a todos por todo su apoyo y amor.

A mi guardia, la mejor guardia, la guardia B, los que me antecieron, Dra. Vera, Dr. Reyes, Dra. Almaguer, Dr. Rodríguez, Dra. Epinosa y Dr. Torres, gracias por todas sus enseñanzas, este logro es suyo también, gracias por todo. A mi hermana, Chio, mi gran apoyo, sin ti no hubiera llega a donde estoy, muchas gracias por todo, y los que me siguen, Michel, Israel, Magalli, Mariella, Osvaldo, Isabel y Ma. Sol, sigan igual, échenle muchas ganas, son los mejores residentes, con ustedes la guardia seguirá siendo la mejor.

A mis compañeros de generación, Chio, Renata, Araceli, Ixchel, Rachel, Gerardo, Eduardo y Paco, lo hemos logrado, les deseo todo lo mejor, que todo lo que sigua después de este gran logro, también lo puedan hacer posible.

A todos ustedes, que han hecho de mi un Ginecólogo, mis maestros, Dr. Guerrero, Dra. Guerrero, Dra González, Dra. De Anda, Dr. Coronel, Dr. Borges, Dr. Magaña, Dra. León, Dra. Rosas, Dr. Ortiz, Dr. Vega, Dr. Hernández, Dr. Orozco, Dra. Aguirre, Dr. Ramírez, Dr. Leal, Dr. García Gudiño, Dr. Rivero, Dr. Oropeza, Dr. Muñoz, Dra. Villa, Dra. Aguilar, Dra. Cabral, Dr. Antonio, Dr. García Cervantes, Dr. Vargas, Dr. Mendivil, Dr. Medina, Dra. Velasquillo, Dr. Villa, Dra. Santana, Dra. Méndez, Dr. Axtle, Dr. Alejo, Dra. Espinoza, Dra. Saavedra, (espero no haber olvidado a alguien, de ser así le ruego me disculpe) gracias a todos ustedes por sus enseñanzas y consejos.

A todas las enfermeras, todos los camilleros, que sin ustedes no se mueve nada.

A nuestros compañeros, de toda la vida Anestesiólogos y Pediatras.

Y por último, y lo más importante, ya que sin ellas no existiríamos, a todas las pacientes del Hospital General de México.

Gracias a la U 112 del Hospital General de México, siempre la recordaré, como el lugar donde viví los mejores 4 años de mi vida, con sus dificultades, tristesas, alegrías, desvelos, corajes, enseñanzas y todo lo que viví en ella.

Índice

Agradecimientos	02
Indice	04
Marco teórico	05
Planteamiento del problema	21
Justificación	21
Objetivos	22
Objetivo general	22
Objetivos específicos	23
Material y Método	23
Tipo de estudio, lugar y	23
Periodo de estudio	23
Población de estudio	23
Criterios de inclusión	23
Criterios de exclusión	23
Fuente de información	23
Instrumento de recolección de	24
datos	
Variables	24
Resultados	25
Discusión	30
Conclusiones	31
Bibliografía	32
Anexo 1	34

ASOCIACION DE DIABETES MELLITUS COMO ANTECEDENTE HEREDOFAMILIAR CON PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) constituye la endocrinopatía predominante en la mujer y la causa más frecuente de esterilidad de origen anovulatorio. Sin embargo, su patogénesis es un misterio por develar, complicada por la heterogeneidad de sus interacciones fisiopatológicas y la abundancia de su expresión clínica. Tampoco los investigadores han encontrado un consenso en su definición y manejo, situación que permite la profusión de teorías y protocolos clínicos.

El trastorno que la OMS denomina anovulación tipo II puede ser concebido como un síndrome de hiperfunción ovárica, regido básicamente por defectos genéticos que causan disfunciones intrínsecas, más el influjo de factores extraováricos que determinan, en gran medida, la gradación sintomática.

DEFINICIÓN DEL SOP

Tradicionalmente los médicos han abordado el SOP de acuerdo con una visión unilateral, considerando tan solo aspectos concernientes a su especialidad. En este sentido, los dermatólogos han contemplado un trastorno que origina hirsutismo y acné, los ginecólogos han atendido sólo a los problemas de fertilidad o a los trastornos del ciclo, a los internistas les preocupó la obesidad o el "pseudo-Cushing"

Estas diferentes formas de abordar el cuadro reflejan su amplia variedad de síntomas y signos clínicos. Sin embargo, en los últimos años ha sido uno de los trastornos médicos que más ha acercado a las diferentes disciplinas clínicas e investigadoras, lo cual ha conducido a importantes avances en el conocimiento de su fisiopatología, lo que a su vez ha permitido establecer un concepto más unitario de esta entidad clínica.

El SOP se considera hoy como la forma más frecuente de anovulación crónica, y su importancia radica en el hecho de constituir una endocrinopatía con numerosas secuelas multisistémicas. Para algunos autores, la repercusión ginecológica no es más que una "mera" curiosidad, por el hecho de que las alteraciones metabólicas de este proceso pueden comprometer seriamente la salud general de la mujer. De esta forma, la hiperinsulinemia y las dislipemias, suponen factores de riesgo para el desarrollo de diabetes del adulto y de enfermedades cardiovasculares, y precisamente por ello, algunos autores consideran que el seguimiento de las pacientes con SOP debería corresponder al médico general más que al ginecólogo.

La mejor comprensión del SOP nos obliga a retroceder a los estudios y definiciones previas. Ya en 1844, Chereau menciona unos cambios escleróticos en el ovario humano, pero es casi un siglo después cuando aparecen los estudios de Stein y Leventhal, que describieron una entidad caracterizada por trastornos menstruales o amenorrea combinada con esterilidad, hirsutismo, ovarios aumentados de tamaño y obesidad. Durante años el diagnóstico fue puramente clínico siguiendo la descripción original de Stein-Leventhal, pero hoy en día está claro que esta descripción representa casos extremos o avanzados, y que si nos basamos exclusivamente en estos signos y síntomas se podrían perder casos clínicamente significativos.

La elevación de la LH se define por primera vez en 1958, creándose con ello un criterio válido para el diagnóstico bioquímico, avalado después con la introducción y el desarrollo del radioinmunoanálisis (RIA) en 1971. El RIA pudo poner de manifiesto una elevación importante de la LH en aquellas pacientes con criterios clínicos y morfológicos de SOP. Para algunos autores, una relación LH/FSH de 2:1 o más se ha convertido en criterio esencial para el diagnóstico. Sin embargo, en 1976 se acepta el SOP con valores normales de LH. En 1981 se describen por primera vez los hallazgos ecográficos en mujeres con SOP¹¹. La ultrasonografía vaginal constituye la contribución más importante para el diagnóstico de los ovarios poliquísticos, porque siendo una técnica no invasiva, presenta una elevada concordancia en el estudio de la morfología ovárica, con los hallazgos laparoscópicos y la histología. Basándose en los criterios de Adams, el ovario poliquístico (OPQ) puede diagnosticarse cuando se visualizan más de 8 folículos menores de 10 mm de diámetro en la periferia de la corteza ovárica, con tabiques interfoliculares menores de 2 mm y un estroma hiperecogénico. La estimación objetiva del tamaño del estroma es difícil, pero cuando ocupa más del 25% del volumen ovárico puede utilizarse como criterio diagnóstico. El ovario está habitualmente agrandado, aunque no de forma constante, por lo que ovarios de tamaño normal con características ecográficas típicas no excluyen el diagnóstico.

En la definición de SOP deberíamos dejar implícita su heterogeneidad etiológica y clínica, así como su condición paradigmática de anovulación persistente, de tal manera que pasamos de la concepción morfológica de Stein y Leventhal¹⁰ a otra más funcional, cuyo diagnóstico requiere del ajuste de criterios clínicos, ecográficos, hormonales y analíticos.

El SOP da cobertura a un conjunto de afecciones que son resultado de una alteración funcional y no orgánica, cuyo último eslabón es la anovulación; mencionar el síndrome de ovarios poliquísticos es en último término, referirnos a un proceso anovulatorio. Pero la extensión del concepto SOP fuera del marco de la enfermedad de Stein y Leventhal, o del hiperandrogenismo funcional ovárico, junto a la inclusión de la resistencia a la insulina o el hiperinsulinismo como factores implicados en su génesis o en su expresión clínica, nos obligan a detenernos en una serie de consideraciones: primero en su alta prevalencia, segundo en la necesidad de fijar medidas que nos permitan otorgarle al SOP un "apellido", no sólo como estrategia para conseguir un adecuado tratamiento, también como identificación de las pacientes con riesgo en su salud general.

Esta última consideración nos permite precisar una idea ya apuntada: el SOP no es sólo un problema reproductivo.

PREVALENCIA

El SOP es una de las endocrinopatías más frecuentes, y su prevalencia entre mujeres adultas normales se estima en un 20% aproximadamente⁵. Se diagnostica al menos en un 25% de todas las mujeres con amenorrea secundaria, y aparece en casi la mitad de las que presentan oligomenorrea, hirsutismo o ambos.

El ovario de aspecto poliquístico (OPQ) ha sido asociado con un 75% de casos de infertilidad anovulatoria. Más cabe decir, se ha demostrado una mayor prevalencia de OPQ en pacientes con patología tubárica (50%), parejas con factor masculino (disfunciones espermáticas 53%) o con esterilidad sin causa aparente (44%). Por lo tanto, parecen existir factores aún desconocidos que se asocian con la presencia de OPQ, y que contribuyen a la subfertilidad de estas pacientes.

FISIOPATOLOGÍA

El SOP es una enfermedad multifactorial en la que la presentación clínica es la expresión de la acción patológica sinérgica de diferentes sistemas (eje hipotálamo-hipófisis, ovario, tejidos periféricos, suprarrenal...), donde algún factor hace de gatillo que dispara el proceso: la hiperinsulinemia en mujeres obesas, la LH en las no obesas o las alteraciones cerebrales provocadas por la mayor concentración local de estrógenos. Se acepta que los ovarios de naturaleza poliquística pueden constituir el sustrato o factor de susceptibilidad a partir del cual puede desarrollarse un SOP, siempre y cuando sobre ellos actúen determinados factores extraováricos. Desconocemos las causas primeras de la enfermedad, aunque existen diferentes teorías que tratan de explicar el motivo principal que origina el SOP a distintos niveles.

- Eje hipotálamo-hipófisis

A través de la hipersecreción de LH que ocurre en aproximadamente el 40% de las mujeres con SOP.

- Esteroidogénesis ovárica

En el ovario se ha sugerido una alteración en el metabolismo de los andrógenos, fundamentalmente a través de un incremento de la actividad en el sistema enzimático del citocromo P450c17 alfa.

- Tejidos periféricos

Las alteraciones en el metabolismo de los andrógenos a nivel hepático y cutáneo así como la obesidad pueden contribuir a la severidad del síndrome.

- Glándula suprarrenal

Su participación se pone de manifiesto por la presencia de niveles elevados de DHEAS que presentan las mujeres con SOP.

- Resistencia a la insulina

Cada vez adquiere mayor importancia la hipótesis de que la hiperinsulinemia resultante de la resistencia periférica a la insulina (o el aumento de la sensibilidad ovárica a esta hormona) juega un papel patogénico esencial en el SOP al favorecer la hiperandrogenemia de origen ovárico.

Más discutibles son sus acciones sobre la producción androgénica suprarrenal y la dinámica de secreción de LH.

- Factores genéticos

La presentación familiar de este proceso sugiere una base genética subyacente, y se han presentado casos de transmisión ligada al cromosoma sexual X. Pero la elevada prevalencia de hermanos varones afectados de síntomas de hiperandrogenismo, como la calvicie prematura con patrón masculino, en familias de mujeres con SOP, así como la presencia de gemelas con SOP, sugiere una alteración genética con modelo de transmisión autosómico dominante. Aunque los antecedentes hereditarios siguen siendo motivo de controversia, algunos autores revelan que en la etiología del síndrome participan como mínimo un gen que afecta a la producción de andrógenos (gen de síntesis de esteroides CYP 11) y otro relacionado con la secreción o acción de la insulina (gen de síntesis de insulina VNTR), que interactuarían con factores ambientales, sobre todo nutricionales, y podrían explicar en parte la heterogeneidad de este síndrome.

Otros autores defienden la posible existencia de una mutación en el gen del receptor de GnRH como posible causa del desarrollo del SOP en la mayoría de las pacientes. Recientemente se ha puesto de manifiesto la posibilidad de un mecanismo autoinmune en la génesis del SOP por la existencia de anticuerpos antiovario localizados en las células de la granulosa.

En cualquier caso, se llega a un estado de niveles constantes de gonadotropinas y esteroides sexuales, distando del estado de niveles fluctuantes de estas hormonas en el ciclo de una mujer normal. Se produce un gran incremento en la producción de testosterona y androstendiona, las cuales sufren una conversión periférica a estradiol y estrona respectivamente (con predominio de esta última). Esta secreción crónica de estrógenos provoca a

nivel hipofisario un aumento en la secreción de LH, y a nivel hipotalámico un aumento de GnRH. El resultado es una inversión del cociente FSH/LH cuya consecuencia gonadal es la estimulación de la teca y la disminución del desarrollo folicular, con mayor síntesis de andrógenos, lo que cierra el círculo vicioso y perpetúa la atresia folicular. El exceso de andrógenos circulantes es la causa del anabolismo incrementado, lo que hace aún más grave la obesidad, y estimula a su vez los órganos andrógenodependientes, en especial la unidad pilosebácea.

AMBIENTE ENDOCRINO DEL SOP.

Desde el punto de vista endocrinológico, la heterogeneidad del SOP dificulta su identificación concisa, pudiendo presentar las siguientes características:

- Hiperandrogenismo: aumento de andrógenos circulantes, en especial testosterona libre y androstendiona.
- Hiperestrogenismo: aumento de estrona y del cociente estrona/estradiol.
- Aumento de la 17-OH-Progesterona.
- Inversión del cociente FSH/LH por aumento de los picos de LH y disminución relativa de los niveles de FSH.
- Disminución de los niveles de proteína transportadora de andrógenos (SHBG).
- Hiperinsulinismo y resistencia a la insulina.
- Normo o hiperprolactinemia leve.

HIPERANDROGENISMO

El hiperandrogenismo es consecuencia de un aumento en la oferta de andrógenos, bien por hiperproducción, bien por alteraciones en su transporte, metabolismo o eliminación, o bien por una hipersensibilidad de los órganos diana. Esta situación puede determinar variadas alteraciones en los tejidos donde actúan los andrógenos, condicionando la aparición de hirsutismo, acné, trastornos menstruales o virilización, cuya intensidad y momento de aparición dependerá del origen del exceso de andrógenos y de la edad de la paciente. Partimos de dos datos que ya conocemos, primero que el aumento de la producción de andrógenos ováricos es responsable tanto de las manifestaciones pilosebáceas, como de la atresia folicular; segundo, que los andrógenos más frecuentemente elevados en el SOP son la androstendiona y la testosterona. A esto debemos añadir que en las pacientes con hiperandrogenismo ovárico es frecuente observar un aumento discreto de los niveles de DHEAS, un producto casi exclusivo de la glándula suprarrenal, sin alcanzar en ningún caso cifras elevadas. Hasta un 50% de las mujeres con SOP presentan aumento de este andrógeno, así como es común el hallazgo ecográfico de ovarios poliquísticos en pacientes diagnosticadas de hiperplasia suprarrenal congénita. Esta elevación de la DHEAS nos advierte de la participación de la glándula suprarrenal en el origen y mantenimiento del SOP,

y aunque en este proceso el eje ACTH-cortisol no está alterado, ni se han demostrado trastornos enzimáticos que lo justifiquen, parece existir algún factor que estimula la secreción adrenal de andrógenos, de hecho sí se observa una mayor sensibilidad de la zona reticular de la glándula a la ACTH y una mayor cantidad de endorfinas.

El trastorno tendría su comienzo en la pubertad, debido a una alteración en la presentación de la adrenarquia, por la actuación de un factor que estimula la secreción de andrógenos suprarrenales. Estas niñas presentan mayor peso e inician la pubertad de manera más precoz, teniendo así mismo más vello corporal que sus compañeras normales.

Aunque el hallazgo más constante en el SOP sea el incremento de la androstendiona, los niveles crecientes de testosterona libre son importantes para definir la gravedad de la enfermedad, y puede incluso establecerse una correlación con el número de quistes ováricos diagnosticados por ecografía. Sólo un 1% de la testosterona sérica está libre, y por tanto con capacidad de desarrollar su actividad biológica, el resto va unida a la proteína transportadora de esteroides (SHBG), a la transcortina o a la albúmina. El hiperandrogenismo observado en el SOP se debe más al déficit de la SHBG, y en consecuencia a una elevación de su fracción libre, que a un aumento importante de su nivel total.

Además, la obesidad contribuye a la disminución de esta proteína, lo que permite explicarnos el porqué estas pacientes con SOP son más hirsutas que las delgadas, a pesar de presentar similares niveles séricos de testosterona. Parecida relación se ha observado en la resistencia a la insulina, hipótesis extraída de estudios donde se describe una relación inversa entre los niveles de SHBG y los de glucosa.

De dónde procede el exceso de andrógenos en el SOP, del ovario, de la glándula suprarrenal o de ambos, es una cuestión difícil de responder, pero que la causa ovárica es predominante se demuestra al producirse una hiperrespuesta en la secreción de 17-OH-progesterona con la administración de análogos de la GnRH, así como una falta de supresión de la testosterona libre en plasma tras la supresión de la función adrenocortical mediante la administración de dexametasona.

Estos datos ponen de manifiesto que en el SOP, el hiperandrogenismo es de tipo funcional, cuyo desorden puede estar localizado en cualquier eslabón del engranaje hipotálamo-hipófisis-páncreas-glándula suprarrenal ovario.

Este carácter funcional del hiperandrogenismo en las pacientes con SOP se refuerza por estudios que observan un aumento de la actividad de la citocromo P450-17 alfa. Esta enzima, que está codificada por el mismo gen en la glándula suprarrenal y en el ovario, cataliza la actividad de la 17-alfahidroxilasa y la 17-20-liasa, las cuales determinan los pasos de la biosíntesis de andrógenos (de progesterona a 17-OH-progesterona y de ésta a androstendiona). Esta naturaleza heterogénea del SOP habla a favor de la existencia de factores extraováricos que si no inician, al menos mantienen el cuadro.

En cualquier caso parece existir un factor común que desencadena el aumento de la síntesis de andrógenos en las glándulas suprarrenales y los ovarios, que podrían ser la insulina, la LH o ambos.

Aunque el ovario sea responsable, directa o indirectamente, de casi la quinta parte de los andrógenos circulantes en situaciones de hiperandrogenismo, es posible que en un subgrupo de estas mujeres haya una alteración intrínseca en la esteroidogénesis suprarrenal, independiente de las alteraciones ováricas

ALTERACIÓN DE LOS PÉPTIDOS FOLICULARES

Además de los esteroides, el ovario humano produce varios factores proteicos en respuesta a la FSH, que son secretados al líquido folicular y a sus afluentes venosos⁵⁶. Muchos tejidos, aparte del ovario, tienen la capacidad de expresar péptidos como la inhibina, la activina o la folistatina, cuyas acciones biológicas responden a sustancias reguladoras auto o paracrina. En el ovario, la inhibina es un inhibidor selectivo de la secreción hipofisaria de FSH, la activina estimula la liberación de FSH en la hipófisis y aumenta la actividad de FSH en el ovario, y la folistatina suprime la actividad de la FSH, uniéndose a la activina, y disminuyendo su actividad⁴¹. Se han purificado dos formas de inhibina, la inhibina A y la inhibina B, aunque la segunda parece ser la de mayor importancia durante la primera fase del ciclo, siendo un interesante marcador de la actividad folicular del ovario. Del gran número de folículos que tiene el ovario poliquístico se deduce la alta secreción de esta proteína y las bajas tasas de FSH⁴². Sin embargo, no se ha podido establecer una conexión entre anovulación y concentraciones de inhibina B en líquido folicular.

Otro péptido folicular, la folistatina o proteína supresora de FSH, tiene la propiedad de inhibir selectivamente la respuesta del ovario a las gonadotropinas, la actividad aromataza en las células de la granulosa y varios sistemas enzimáticos de la esteroidogénesis, lo que la ha implicado en las alteraciones enzimáticas descritas en pacientes con SOP.

HIPERSECRECIÓN DE LH

En el SOP existe un aumento de la LH y de sus pulsos de secreción, mientras que la FSH se mantiene en el límite bajo de la normalidad. Como consecuencia de ello, se invierte el cociente FSH/LH, una de las claves clásicas del diagnóstico de este proceso. También es frecuente que se pierda la pulsatilidad de la FSH, lo que se traduce en un estímulo continuo del crecimiento folicular, pero sin llegar a la maduración completa y a la ovulación, lo que provoca un aumento en la producción de esteroides, entre ellos de andrógenos, cuyo exceso contribuye a la atresia folicular. El resultado es la anovulación crónica.

La cuestión principal, aún no resuelta, es conocer si las anomalías neuroendocrinas son primarias o secundarias a otros procesos, esto es, si la alteración radica a nivel hipotalámico, aumentando la pulsatilidad de la secreción de GnRH, o surge como consecuencia del exceso esteroideo. La primera opción parece poco probable, al menos no se ha descubierto ninguna alteración de las propias células hipotalámicas productoras del factor GnRH, aunque sí se ha descrito un descenso de la acción dopaminérgica a ese nivel, como consecuencia del bloqueo de los receptores para la dopamina por parte de los catecoléstrógenos, un producto del metabolismo de los estrógenos.

Otras opciones intentan explicar la hipersecreción de LH por alteraciones hipofisarias, bien por una mayor sensibilidad a la GnRH, bien por el estímulo de la insulina o bien por un defecto en el mecanismo de retroalimentación esteroidea:

- La mayor sensibilidad hipofisaria afecta fundamentalmente a la liberación de FSH, como consecuencia del aumento en la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH generados por la GnRH. En este mecanismo es importante la acción de las endorfinas, que regulan el patrón pulsátil de la LH, y justifican tanto que la disfunción secretoria de gonadotropinas se relacione con una alteración hipotalámica primaria como por una disfunción secundaria al exceso de esteroides ováricos. Es interesante la aportación del estudio de Vidal Puig, donde observa como se normaliza el patrón pulsátil de secreción de la LH en respuesta a la progesterona, y nos demuestra lo trascendente de la integridad funcional de todo el eje.

- Existe un intento de explicar la hipersecreción de LH por una alteración en el mecanismo de retroalimentación de las hormonas esteroideas, basándose en el exceso de estrona en pacientes con SOP. Este estrógeno aumenta en pacientes con SOP como resultado de la conversión de los andrógenos en el tejido grasos, y ejercen un efecto estimulador sobre la secreción hipofisaria de LH (retroalimentación positiva). La estrona es producto, por tanto, del tejido adiposo; sin embargo resulta contradictorio que las concentraciones más elevadas de LH se presenten precisamente en pacientes no obesas.

Además, incidiendo en la importancia del correcto funcionamiento de todo el sistema endocrino, el exceso de insulina puede justificar la hipersecreción de la LH. Esa es la conclusión de los estudios de Prelevic, que observa en modelos in vitro una vuelta a la normalidad de los valores de la LH usando somatostatina.

Ninguna de estas hipótesis explica el fenómeno de la hipersecreción de LH de forma convincente.

Actualmente, la posición más aceptada es aquella que sitúa el trastorno dentro del propio ovario. Por un lado, se ha propuesto una producción deficiente de un factor no esteroideo ovárico atenuante de la LH, semejante a otros péptidos foliculares y liberado por folículos de pequeño y mediano tamaño⁵⁰. Podría tratarse de una sustancia aún no aislada, que inhibe selectivamente la estimulación de la GnRH sobre la LH y denominada "factor atenuador o inhibidor de las gonadotrofinas" (GnSAF/ GnSIF- gonadotrophin surge attenuating or inhibitory factor), y que estaría disminuido en pacientes con SOP.

La ausencia de una secreción cíclica de progesterona podría explicar también la hipersecreción de LH, de ahí que las concentraciones de ésta sean mucho mayores en ciclos anovulatorios que en ciclos ovulatorios, ya sean espontáneos o inducidos⁵¹. Además, en mujeres con SOP se ha observado una disminución en la capacidad para sintetizar progesterona por parte de las células de la granulosa, lo que podría justificar tanto la anovulación como la mayor cantidad de abortos.

También se ha sugerido que la hipersecreción de LH podría surgir como un fenómeno de "masculinización" de la hipófisis durante el desarrollo, a consecuencia de una exposición elevada a los andrógenos¹⁶. La observación de que las pacientes con una historia de exposición neonatal a un exceso de andrógenos, por un déficit del enzima 21-hidroxilasa, muestran una mayor respuesta de la LH al agonista de la GnRH, respalda esta hipótesis.

Como consecuencia del incremento de la LH, la producción estrogénica también está aumentada. Pero no es el ovario el responsable de segregar mayores cantidades de estrógenos, pues los niveles se mantienen en concentraciones similares a las de la fase folicular inicial (la aromatización ovárica de la androstendiona a estradiol depende del estímulo de la FSH). Lo que se produce es un aumento de la fracción libre estrogénica secundaria al descenso de la producción hepática de SHBG.

Tanto el incremento de estrona como el estradiol libre hacen que estas pacientes puedan presentar un mayor riesgo teórico de padecer cánceres de endometrio y mama. Aunque los primeros se aceptan (y se evitan con el uso de preparados gestagénicos), en la actualidad no ha podido demostrarse una asociación clara entre el cáncer de mama y el de ovario con el SOP. Tampoco la amenorrea asociada al SOP aumenta el riesgo de osteoporosis (como ocurre en otros cuadros de anovulación), debido a que estas mujeres tienen niveles mayores de testosterona, estrona y estradiol, protectores de la pérdida de masa ósea.

FACTORES DE CRECIMIENTO

Gran parte de la investigación clínica durante la última década se ha centrado en el papel de los reguladores intraováricos. Estos reguladores metabólicos son sustancias de acción autocrina o paracrina, y muy posiblemente contribuyen a la patogénesis del SOP. El grupo mejor conocido es el de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) y el de sus proteínas transportadoras (IGFBP), que intervienen en la androgenemia y en el desarrollo de la selección y atresia folicular, induciendo la expresión de los genes celulares responsables de la proliferación y diferenciación de las células.

Este sistema está compuesto por péptidos IGF, receptores, una familia de proteínas de unión de alta afinidad (BP), una familia de proteínas relacionadas (IGF-rP) y una familia de IGF-BP proteasas. La IGF-I se conoce también como Somatomedina C, un conocido promotor de la hormona de crecimiento (GH). Estimula la secreción de progesterona y estradiol en las células de la granulosa, así como la proliferación in vitro de las propias células de la granulosa o la maduración de ovocitos humanos in vitro⁵⁷, aparte de tener acciones antiapoptóticas (la apoptosis es un fenómeno relacionado con la atresia folicular). Las IGF circulan unidas a unas proteínas (IGFBP), principalmente a la IGFBP3, que prolongan su vida media y favorecen el transporte transcápilar a los tejidos. Las IGFBP producidas localmente modulan (básicamente inhiben) las acciones de las IGF en las células diana. La IGFBP 1 y 3 inhiben la producción de estradiol y progesterona estimuladas por la IGF-I, mientras que la IGFBP4 inhibe la esteroidogénesis estimulada por la IGF-II en la granulosa. Es posible que los niveles elevados de IGFBP en los folículos dominados por los andrógenos disminuyan los niveles intrafoliculares de IGF bioactivas, contribuyendo de esta manera a que se detenga el desarrollo folicular en el ovario. Por el contrario, se ha observado una mayor concentración de IGF-I en el líquido folicular de mujeres con buena respuesta a la estimulación folicular.

Existen indicios de que el sistema de la IGF pueda jugar un papel regulador intraovárico en el SOP: los perfiles de IGFBP, la falta de proteasas IGFBP y los niveles de IGF-II en los folículos atrésicos de mujeres normales son similares a los observados en folículos de mujeres con SOP. Por ello, se cuestiona el papel del sistema IGF en el proceso de la selección folicular y en la atresia.

Otro elemento importante en la regulación intraovárica es el factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF), cuyas propiedades angiogénicas contribuyen a la vascularización del cuerpo lúteo (fuera del ovario se comporta como un potente vasodilatador), y a la selección del folículo dominante, asegurando con ello la ovulación unifolicular. Sin embargo, el flujo sanguíneo del folículo dominante puede estar impedido por la excesiva liberación de VEGF, resultando en la persistencia de múltiples folículos por la vascularización masiva, signo característico del SOP.

Probablemente, el VEGF intervenga en la patogénesis del síndrome de hiperestimulación ovárica, una de las mayores complicaciones de las técnicas de reproducción asistida, más frecuente entre pacientes con SOP. La hiperrespuesta al tratamiento con gonadotrofinas, puede explicarse, en parte, por el aumento de flujo vascular en el estroma del ovario poliquístico. En estas mujeres se ha encontrado una concentración sérica basal de VEGF superior a las que presentan ovarios normales al examen ecográfico.

RESISTENCIA A LA INSULINA

Uno de los aspectos más interesantes en la fisiopatología del SOP es su relación con la insulina.

La causa de la hiperinsulinemia en las mujeres con SOP puede ser multifactorial, bien por una hipersecreción primaria del páncreas endocrino, bien por la mutación del gen que codifica al receptor para la insulina, bien por la existencia de autoanticuerpos frente a este receptor. Independientemente de ellos, la obesidad, que frecuentemente acompaña al SOP, incrementa por otros mecanismos la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo.

Se aceptan varios mecanismos por los cuales la resistencia a la insulina pueda influir en el desarrollo de un SOP:

- Su acción sobre el hígado reduce la producción de SHBG y de IGFBP-1, con lo cual aumentan los niveles circulantes de andrógenos y de IGF-I libres. Este último actúa, a su vez, estimulando la producción de andrógenos por la teca y el estroma ováricos.

- La insulina posee una acción directa sobre el ovario, a través de receptores propios, estimulando la producción de andrógenos (efecto mediado por la enzima citocromo P45017c), de forma secundaria a una alteración de la secreción de gonadotrofinas, o bien como consecuencia de la respuesta ovárica a otros mediadores, como el sistema de las IGF, la SHBG, los inhibidores del activador del plasminógeno y leptina.

- Más discutibles resultan las acciones directas de la insulina sobre la producción androgénica suprarrenal y la secreción de LH. La relación insulina / ovario se ha estudiado extensamente y ha permitido, no sólo entender parte de la patogénesis del SOP, sino que ha introducido también una nueva estrategia terapéutica para estas pacientes. Podemos encontrar hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina conjuntamente en mujeres con SOP, tanto obesas como delgadas. En consecuencia, estas alteraciones metabólicas son independientes del peso en las mujeres, aunque su prevalencia es mayor entre las obesas, o entre mujeres con distribución androide de la grasa corporal, lo que hace probable la participación de la nutrición en la función reproductiva, puede que mediada por esta alteración en la secreción o respuesta a la insulina.

En las mujeres con SOP, la resistencia a la insulina es periférica y no hepática. Desconocemos los mecanismos celulares responsables de esta insensibilidad pero se piensa en un defecto postreceptor, independiente del que se da en la obesidad, donde existe una alteración de la captación de glucosa por las células adiposas y musculares⁷². Es decir, aún cuando la obesidad se da en alrededor del 50% de las pacientes con SOP y puede aportar una fuente adicional de resistencia insulínica, aquella no es requisito para el desarrollo de cualquiera de estos dos cuadros. Casi todas las mujeres obesas con SOP presentan hiperinsulinemia, sólo aquellas con ciclos menstruales normales dan niveles apropiados de insulina, idea que apoya la proposición de que ésta hormona participa en la fisiología ovárica, y de hecho, la corrección de los niveles de insulina en mujeres obesas con SOP sometidas a restricción calórica, se ha acompañado de ovulaciones espontáneas⁷³. Este hallazgo también se ha observado en mujeres delgadas con SOP sin LH elevada, de manera que presentan más trastornos menstruales aquellas con resistencia a la insulina o hiperinsulinemia.

Es frecuente la asociación entre resistencia periférica a la insulina, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo. Se han llegado a establecer dos grupos diferentes de pacientes, por un lado aquellas con hiperandrogenismo y resistencia periférica a la insulina, y por otro, mujeres con hiperandrogenismo sin resistencia a la insulina. En el primer grupo suelen estar incluidas pacientes obesas, con un cociente cintura/cadera elevado, hiperinsulinemia y concentraciones de LH normales o discretamente elevadas, mientras que en el segundo, las cifras de LH elevadas coexistirían con la normalidad del peso y la insulina. El hiperandrogenismo del primer grupo se debe a la acción conjunta o sinérgica de la insulina y de la LH, mientras que el exceso de LH justifica la mayor producción androgénica en el segundo.

Podríamos afirmar que existen dos vías fisiopatológicas que concurren en un aspecto clínico, analítico y ecográfico común. En las mujeres sin exceso de peso unas concentraciones elevadas de LH estimularían directamente la producción de andrógenos ováricos; mientras que en las obesas con resistencia a la insulina, sería esta hormona la que actuaría a través de sus propios receptores o de los receptores para la IGF-I en las células tecales, potenciando la acción de la LH ⁷⁵. Como ya ha quedado apuntado, las células ováricas son ricas en receptores para la insulina, y su estímulo in vitro ha demostrado una elevación en la secreción de andrógenos. Aunque no siempre es la obesidad la responsable de la hiperinsulinemia, como hemos visto, la pérdida de peso o el uso de drogas frente a la insulina han corregido los niveles plasmáticos de andrógenos en mujeres con SOP.

La supresión de la producción de andrógenos ováricos no modifica el patrón de la secreción de insulina y, aunque a más largo plazo no puede descartarse un efecto de los andrógenos sobre la biología del adipocito y la homeostasis de la glucosa, las pruebas indican que la insulina es origen, más que consecuencia, de las alteraciones del metabolismo de los andrógenos. La corrección de la hiperandrogenemia mediante cauterización ovárica por laparoscopia no se acompaña de una mejora en la sensibilidad a la insulina ni en los niveles lipídicos, con lo que se demuestra que la resistencia a la insulina y las

alteraciones lipoproteínicas asociadas al SOP no son secundarias a la hiperandrogenemia.

La insulina ejerce otras influencias sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, la acción sobre la secreción de gonadotrofinas ha sido una de los más difíciles de definir. Mientras que los estudios in vitro demostraron que la insulina aumentaba la liberación de LH, no se observó ninguna relación entre la insulina y la LH in vivo. Recientemente, la supresión insulínica con somatostatina o troglitazona ha conseguido reducir la hipersecreción de LH.

Este último fármaco parece ser el más eficaz en la disminución de la hiperinsulinemia, con reducciones secundarias de los niveles de andrógenos y de LH. Falta conocer si la troglitazona es segura al principio del embarazo, porque de ser así podría convertirse en un importante instrumento para el tratamiento de las mujeres obesas con SOP. Otros autores han empleado el tratamiento con metformina en pacientes obesas con SOP y trastornos menstruales, consiguiendo reducir el exceso de andrógenos, de LH y de insulina y obtener mejor respuesta a las gonadotrofinas exógenas.

En términos prácticos, es importante el reconocimiento de la resistencia a la insulina entre las mujeres con SOP que buscan fertilidad, porque todos los métodos de inducción de la ovulación pueden fracasar si no se controla la hiperinsulinemia. Diversos estudios intentan demostrar que las pacientes anovuladoras con algún grado de resistencia a la insulina, presentan más dificultad en el desarrollo folicular con FSH exógena que las mujeres normoovuladoras o que no presentan dicha alteración. El beneficio a corto plazo de la disminución de la insulina en la anovulación, se ha demostrado de forma repetida tanto en mujeres con una dieta adecuada como en mujeres que fueron tratadas con fármacos, hasta el punto de que algunos clínicos prefieren retrasar los tratamientos de fertilidad hasta que las pacientes hayan alcanzado un peso adecuado.

En algunas publicaciones se ha mostrado la preocupación por la asociación entre la resistencia a la insulina y el riesgo de enfermedad cardiovascular o diabetes del adulto, que si no se observa en pacientes con SOP en general, sí se han presentado en aquellas que tienen resistencia a la insulina.

Otra consideración interesante en el diagnóstico de la resistencia a la insulina como parte del seguimiento de una paciente con SOP hace alusión a su origen genético. Hemos hecho referencia a la alteración del gen VNTR, con una transmisión oligogénica, pero más probablemente autosómica dominante.

La identificación de la resistencia a la insulina no debe limitarse, por tanto, a la propia paciente sino también al resto de su familia, con independencia del sexo. De igual manera, el descubrimiento de la diabetes mellitus entre los progenitores o hermanos nos orientará hacia una posible resistencia a la insulina en una paciente con anovulación persistente.

En conclusión, la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo resultante, son importantes medidas relacionadas con el SOP, ya sea por su implicación etiológica, o porque ante estos marcadores se deba mantener una estrategia terapéutica diferente. Debemos tenerlos en mente en determinadas pacientes que consultan por anovulación, advertir a sus familiares y mantener un seguimiento a largo plazo, por el riesgo especial que tienen de padecer diabetes o arteriosclerosis.

OBESIDAD

La obesidad, definida por un índice de masa corporal superior a 25 Kg/m², es frecuente entre las mujeres con SOP, y suele acompañarse de un empeoramiento de los síntomas de este cuadro. Se estima que entre un 35 y un 60% de las mujeres obesas tienen SOP, y entre los motivos encontramos, bien una disminución de SHBG, que explica el exceso de testosterona libre, o bien el exceso de insulina. La obesidad asociada al SOP puede justificar el fracaso a los tratamientos antiandrogénicos o a la estimulación de la ovulación.

Por ese motivo, la pérdida de peso debe ser la primera medida terapéutica, ya que, incluso pequeñas pérdidas de peso consiguen mejorar el perfil hormonal y restaurar la ovulación. Más cabe decir, otras poderosas razones, como el mayor riesgo de padecer diabetes del adulto o enfermedad cardiovascular, justifican su recomendación. Esta medida no resulta, a menudo, tan fácil como pueda pensarse. Por una parte, el ambiente endocrino del SOP puede contribuir al aumento de peso; y por otra, los tratamientos empleados para rectificar parte o el total de los trastornos endocrinos del SOP, incluida la ooforectomía, no han conseguido reducir el peso de estas mujeres. Los opioides endógenos participan en la fisiología de la alimentación, y se ha observado un paralelismo entre su hiperactividad y la obesidad de distribución tronco-abdominal. Este y otros descubrimientos similares nos hacen pensar en que este tipo de distribución grasa se relaciona con la hiperactividad ovárico-adrenal en las mujeres con SOP.

Diversos estudios coinciden en definir dos tipos de obesidad, clínicamente reconocibles en función de la distribución del tejido grasa. En efecto, Vague fue el primero en observar la estrecha relación existente entre la obesidad y diversos factores subrogados de patología cardiovascular (hipertensión, diabetes, hiperlipemia e hiperinsulinemia), pero sólo en aquellas pacientes que presentan distribución androide, en contraposición a aquellas pacientes con una distribución ginecoide.

Estos dos tipos de obesidad, androide y ginoide, pueden alternarse en una misma mujer a lo largo de su vida. El cociente cintura/cadera es un método para estimar el grado de obesidad, permitiendo calcular con exactitud la cantidad de grasa intraabdominal (que es mayor en la obesidad androide, presentando estas mujeres un cociente igual o superior a 0,8). Sin embargo, algunos autores han demostrado que la circunferencia de la cintura, que es más fácil de medir, permite predecir mejor la grasa central abdominal. Una circunferencia mayor de 90 cm en mujeres, es indicativa de función metabólica

y endocrinológica anormal y se asocia con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

LEPTINA

En los últimos años, el descubrimiento de la leptina ha centrado el interés de la endocrinología en esta hormona, tanto por su implicación en los mecanismos fisiopatológicos que justifican la obesidad, cuanto por su posible relación con otros sistemas hormonales. En este sentido, la leptina se ha involucrado con algunos trastornos específicos de la mujer, estando presente en la regulación del ciclo ovárico y en su capacidad reproductiva.

La leptina, procedente del griego leptos (delgado), regula básicamente los comportamientos alimentarios y el balance energético por su acción sobre el SNC. Se trata de un péptido de 167 aminoácidos secretado por el tejido adiposo, y circula en sangre unido a una familia de proteínas de transporte específicas. Presenta una estructura similar a la de las citocinas helicoidales, como la interleukina 2 y la hormona del crecimiento. Desde los estudios experimentales de la década de los 50 se sospechaba la existencia de una hormona que regulase el control del peso corporal a través de su acción a nivel hipotalámico, pero no fue hasta entrada la década de los 90 cuando se identifica al gen responsable de la obesidad en ratones, el gen ob, que tiene su equivalente humano en el gen Lep. La administración de leptina induce la pérdida de peso en ratones, al disminuir el apetito y la ingestión, e incrementar la producción de calor y la actividad. El aumento de la expresión del gen Lep puede explicar la mayor cantidad de leptina segregada por los adipocitos tras el estímulo con corticoides, insulina o estradiol, así como con la edad o el índice de masa corporal. Existe una regulación de la secreción a largo plazo de leptina en el tejido adiposo, donde participan los glucocorticoides y la insulina. La estimulación crónica con insulina consigue una síntesis mantenida de leptina, de la misma manera que lo hace la hiperfagia; sin embargo, no se observa un pico de leptina ni tras la ingesta ni tras la administración exógena de insulina.

Actualmente se desconoce el papel de la leptina, si es que realmente lo tiene, en mujeres con SOP, pero debido a la estrecha conexión entre los niveles de insulina y leptina, así como la mayor prevalencia de hiperinsulinemia en mujeres con SOP, resulta lógico pensar en la influencia de esta hormona en la fisiología y patología del ovario.

Las determinaciones de los niveles circulantes de leptina durante los tratamientos de inducción de la ovulación, sugieren que esta hormona juega un papel importante en el crecimiento y maduración folicular. La hiperrespuesta que, con frecuencia, se observa en mujeres con SOP durante la inducción de la ovulación podría ser reflejo de un reclutamiento folicular elevado, o bien, de una predisposición de los adipocitos para la producción de leptina. El efecto dañino de la leptina a nivel ovulatorio puede explicarse por su capacidad inhibitoria sobre la acción del sistema de las IGF, en concreto del IGF-1, en los folículos dominantes.

Se han aislado receptores para la leptina en el propio ovario (células de la granulosa y de la teca), y en la hipófisis anterior, y parece que ejerce un control sobre la esteroidogénesis ovárica, inhibiendo la respuesta normal a las gonadotropinas. En animales de experimentación se ha observado una alteración del eje reproductivo mediante un aumento de las concentraciones plasmáticas de LH y FSH, así como la frecuencia y la amplitud de los pulsos de LH. En otros estudios animales, donde se les sometió a severas restricciones alimenticias, se observó una disminución en la concentración de leptina circulante paralela a la reducción en la secreción de LH y FSH. Ya en estudios clínicos observacionales, las pacientes con amenorrea hipotalámica presentan concentraciones de leptina menores que las pacientes eumenorreica, y la administración de FSH induce un aumento tanto de estrógenos como de leptina. También se ha sugerido que las oscilaciones de LH y estradiol puedan estar reguladas por la leptina. La inhibición de la esteroidogénesis ovárica puede estar mediada por un bloqueo sobre la IGF-1, pero sólo es posible en presencia de LH, como ha podido observarse en estudios experimentales sobre células de la granulosa de ratas de laboratorio, lo que sugiere que la leptina es dependiente de esta gonadotropina para su actuación.

En los humanos, la leptina también se expresa en las células de la granulosa y en el cúmulo, estando presente en los ovocitos maduros y en el líquido folicular. Se piensa que su acción es antagónica a la de la insulina, y como consecuencia, la respuesta ovárica de pacientes con SOP muestra un equilibrio entre los efectos estimuladores de la insulina y los inhibidores de la leptina.

En resumen, parecen existir evidencias que sostienen la presentación familiar tanto de la anovulación crónica hiperandrogénica de origen ovárico como de la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo que esta conlleva, estando ambos trastornos fisiopatológicamente vinculados. Independientemente de ello, la obesidad puede jugar un papel fisiopatológico en este cuadro. Considerando que la resistencia insulínica y la obesidad pueden constituir un trastorno metabólico que se manifieste como anovulación crónica e hiperandrogenismo en la adolescencia y que se asocie a obesidad y esterilidad en la tercera y cuarta década de la vida e incluso, más tarde, a hipertensión, diabetes tipo II y determinados tipos de cáncer, se puede apoyar la idea de que el SOP constituye un importante problema de salud para la mujer.

Planteamiento del problema

¿Es la Diabetes Mellitus factor de riesgo para Síndrome de ovarios poliquísticos, en la población del Hospital General de México?

Justificación

1.- El síndrome de ovarios poliquísticos es una de las endocrinopatías más frecuentes en las pacientes de la consulta externa del Hospital General de México.

2.- Es un trastorno de la función ovárica de difícil diagnóstico debido a que la mayoría de las mujeres con infertilidad anovulatoria tendrán enfermedad poliquística, sin embargo se deben de descartar alteraciones debidas al sobrepeso y hacer diagnóstico diferencial con prolactinemia.

3.- Es una endocrinopatía que se asocia a síndrome metabólico, diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, etc

4.- En la consulta externa las pacientes en edad reproductiva, acuden frecuentemente por trastornos menstruales, de tipo oligo, opsomenorrea o amenorrea.

Objetivos

Objetivo general

Establecer si el contar con el antecedente heredo familiar de Diabetes Mellitus se asocia a desarrollar síndrome de ovarios poliquisticos en la población del Hospital General de México, en la consulta externa, de la unidad de Ginecología y Obstetricia, desde enero del 2008 hasta diciembre del 2008.

Objetivos específicos

- 1.-Establecer los criterios para diagnostico de síndrome de ovarios poliquisticos
- 2.- Enumerar los medios diagnósticos auxiliares más comunes que se utiliza en el Hospital General de México
- 3.- Porcentaje que se presentan los criterios diagnósticos de SOP

Material y métodos

Tipo de estudio lugar y periodo

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el servicio de consulta externa de la Unidad 112 (Ginecología y Obstetricia) del Hospital General de México de enero del 2007 a diciembre del 2008.

Población en estudio

Estuvo conformada por 267 pacientes que fueron vistas en la consulta externa de la unidad 112 de Ginecología y Obstetricia con diagnóstico de Síndrome de ovarios poliquísticos, de las cuales solamente 49 cumplieron con criterios para realizar el estudio.

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes vistas en la consulta externa de la Unidad 112 de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México
- 2.- Con rangos de edad de 16 a 40 años
- 3.- Pacientes que cuenten con al menos 1 consulta subsecuente
- 4.- Pacientes con expediente completo
- 5.- Pacientes que cuenten con criterios de Róterdam para diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos

Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes menores de 12 años y mayores de 40 años
- 2.- Pacientes con enfermedad ginecológica agregada
- 3.- Pacientes con tratamiento previo a su consulta de 1er vez
- 4.- Pacientes que cuenten con al menos 1 USG pélvico
- 5.- Pacientes que no contaran con criterios de Róterdam para el diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos

Fuente de información

Secundaria por medio de la revisión del expediente clínico

Instrumento de recolección de datos

Una ficha diseñada para tal fin

Variables

Edad

Antecedente heredo familiar de Diabetes Mellitus

Ritmo menstrual

Ultrasonido pélvico

Hirsutismo

Acne

Resultados

De las 49 pacientes a las cuales se revisó su expediente clínico completo se encontró:

Un promedio de edad, fue de 25.7 años con una edad máxima de 39 años y mínima de 17 años con una mediana de 25 años (tabla 1).

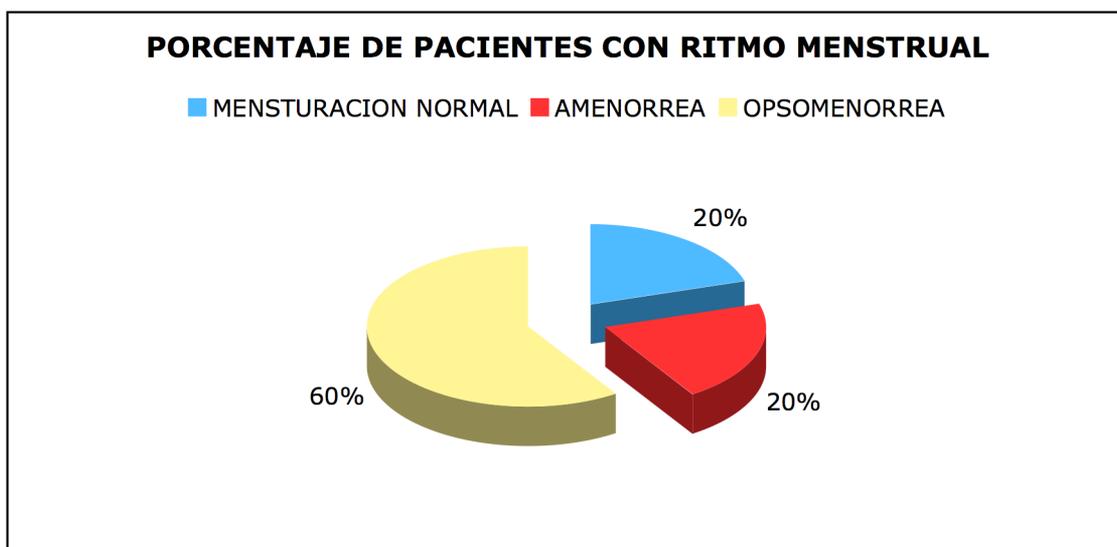
Promedio de edad	25,7
Edad máxima	39
Edad mínima	17
Edad mediana	25

Tabla 1

Se encuentra que las pacientes presentaron hasta en 60% un ritmo menstrual tipo opsomenorrea, siendo esta la principal causa de consulta, presentándose hasta en un 20% amenorrea y en un 20% un ritmo menstrual regular y normal (tabla 2 y grafica 1)

MENSTURACION NORMAL	10	20%
AMENORREA	10	20%
OPSOMENORREA	29	60%

Tabla 2



Grafica 1

Al estudiar los resultados ultrasonográficos, se encontró que la mayoría de las pacientes presentaron datos ultrasonográficos compatibles con poliquistosis ovarica, presentando quistes entre 8 y 10mm y más de 10 situados en la periferia (tabla 3 y grafica 2)

usg s/poliquistosis	11
usg c/poliquistosis	38

Tabla 3

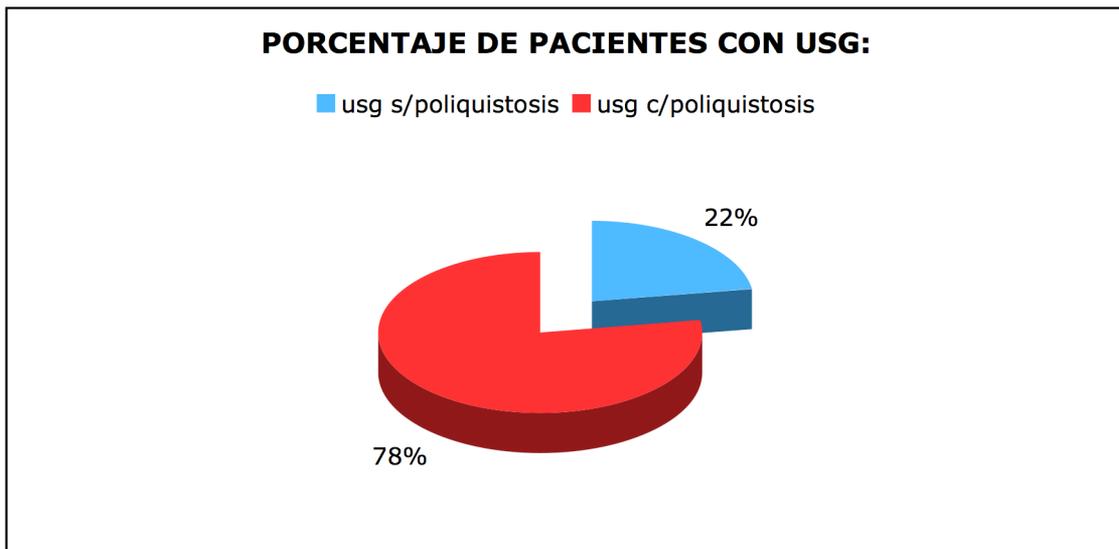
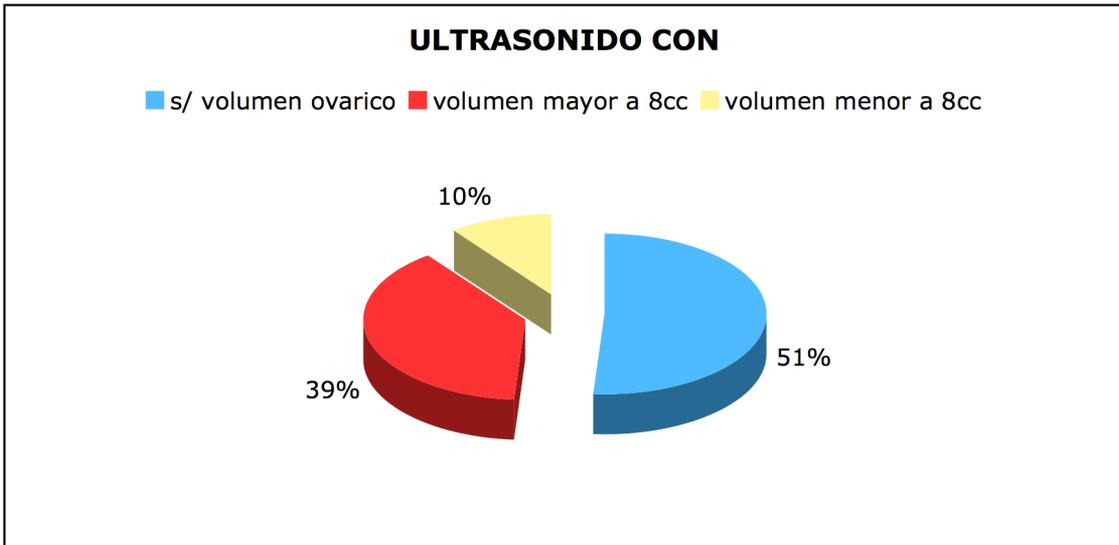


Gráfico 2

Al valorar los volúmenes ováricos, criterio utilizado para diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos, se encontro que solamente el 24% de las pacientes contaban con ese dato en el expediente, siendo el 19% mayor a 8cc y el 5% menor de 8cc, encontrando que el 25% de las pacientes no contaban con este dato. (tabla 4 y grafica 3)

s/ volumen ovarico	25
Volumen mayor a 8cc	19
Volumen menor a 8cc	5

Tabla 4

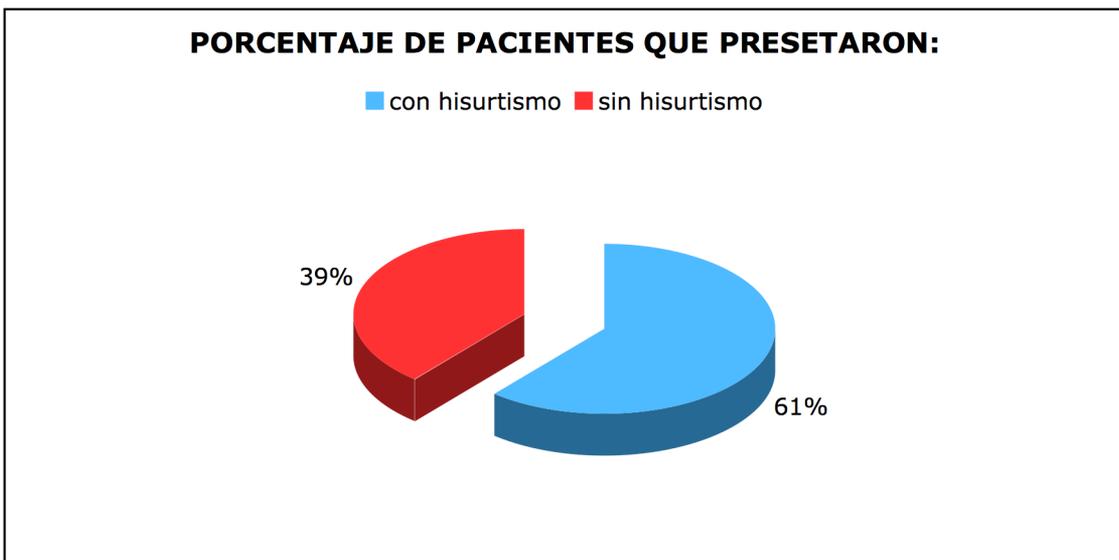


Grafica 3

Se encontró que 30 de las pacientes presentaron hirsutismo representado el 61% del total de las pacientes y solamente 19 pacientes no presentaron hirsutismo, como segundo criterio de Róterdam para el diagnóstico. (tabla5 grafica 4)

con hisurtismo	30	61%
sin hisurtismo	19	39%

Tabla 5



Grafica 4

Continuando con el criterio de virilización se encontró que solamente 17 pacientes presentaron acné (35%), siendo esta una de las menores causas de consulta, con un 65% que no presentaron acné (tabla 6 grafico 5)

con acne	17	35%
sin acne	32	65%

Tabla 6

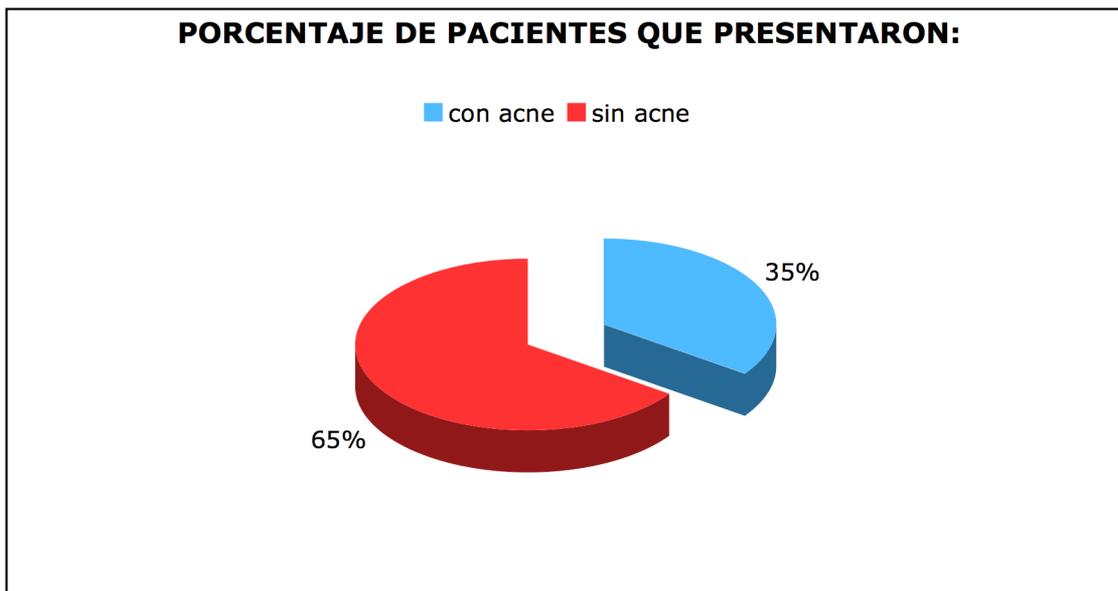


Grafico 5

Con respecto al antecedente heredo familiar de cada una de las pacientes se encontró que solamente 28 pacientes representando solamente el 43% del total presentaron antecedentes de diabetes mellitus, y el 57% no cuentan con el antecedentes representado el 57% (tabla 7 grafica 6)

con antecedente de dm	28	43%
sin antecedente de dm	21	57%

Tabla 7

PORCENTAJE DE PACIENTES:

■ con antecedente de dm ■ sin antecedente de dm

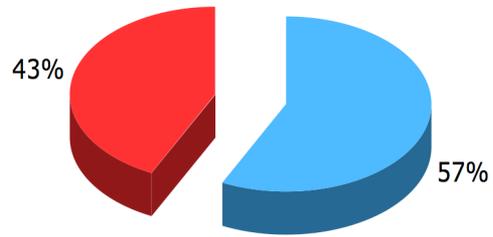


Grafico 6

Discusión

Se encontró que de las 267 pacientes que se encontraron con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos solamente se incluyeron 49 pacientes, por no presentar los criterios de inclusión y contaron con criterios de exclusión, por lo que solamente pudieron analizar el 18.3% de las pacientes.

La principal causa de exclusión, fue ya que no se encontró el expediente completo, sin contar con los criterios diagnósticos para síndrome de ovario poliquísticos.

Encontrado que de las pacientes que presentaron los criterios diagnósticos, se encontró que la mayoría de las pacientes contaron con ultrasonido donde reportan datos característicos de ovarios poliquísticos, presentado la imagen en collar de perlas donde se encuentran quistes en la periferia, en cantidad mayor de 10 y con diámetro mayor de 8mm, sin embargo el 51% de los expedientes no presentaban el volumen ovárico y el 39% si contaban con un aumento del volumen ovárico, siendo que este ultimo es el criterio para SOP de mayor valor ultrasonográfico, sin ser la presencia de los quistes sin embargo se encuentra que el mayor porcentaje de las pacientes solamente cuentan como criterio diagnostico ultrasonográfico para el SOP.

El último de los criterios, la androgenización, del total de las pacientes se encontró que el hirsutismo, fue la primer causa de motivo de consulta, representado en un porcentaje mayor, hasta el 61% de las pacientes, contra solamente un 39% de las pacientes que no lo presentaron, por el contrario el acne no se presentó más que el 35% de las pacientes contra el 65% que no presentó acne, siendo esta una de las causas de menor motivo de consulta.

Con respecto a el antecedente heredo familiar se encontró contrario a lo que se quería demostrar solamente el 43% de las pacientes contó con el antecedente de diabetes dentro de los antecedentes heredofamiliares, y el 57% de las pacientes no presentó el antecedente, sin embargo por el número de pacientes esto no es significativo, por lo que se sugiere que se realice un estudio prospectivo para encontrar la asociación del antecedente de diabetes mellitus con síndrome de ovarios poliquísticos.

Conclusiones

Solamente el 43% de las pacientes presentaron el antecedente de diabetes mellitus, contrario a lo que se suponía por lo que se presenta en la literatura, donde una de las complicaciones a largo plazo del síndrome de ovarios poliquísticos es el síndrome metabólico y posteriormente diabetes mellitus.

Se encontró que el total de las pacientes con diagnóstico síndrome de ovarios poliquísticos, solamente el 18.3% se incluyeron en el estudio, ya que no se encontró el expediente clínico completo.

Se sugiere la realización de un protocolo de estudio, para todas las pacientes que cuentan con el probable diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos.

Posteriormente realizar, un estudio prospectivo, para valorar la asociación del antecedente de diabetes mellitus con síndrome de ovarios poliquísticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Homburg R. Polycystic ovary syndrome: consensus and controversy. En: Pellicer A, Simón C eds. Ovario poliquístico. Cuad Med Reprod 4. Madrid: Panamericana, 1998: 13-21.
2. Homburg R. Polycystic ovary syndrome: from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. Hum Reprod 1996; 11: 29-39.
3. Jacobs HS. Definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. En: Pellicer A, Simón C eds. Ovario poliquístico. Cuad Med Reprod 4. Madrid: Panamericana, 1998: 23-31.
4. Balen A. Hypersecretion of LH in polycystic ovarian syndrome: effects and mechanisms. En: Pellicer A, Simón C eds. Ovario poliquístico. Cuad Med Reprod 4. Madrid: Panamericana, 1998: 75-100.
5. Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. Fertil Steril 1998; 70: 811-12.
6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935; 29: 181-91.
7. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod 1995; 10: 2107-11.
8. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17 alpha as the cause of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1990; 53: 785-91.
9. Bunker CB, Newton JA, Conway GS, Jacobs HS, Greaves MW, Dowd PM. The hormonal profile of women with acne and polycystic ovaries. Clin Exp Dermatol 1991; 16: 420-3.
10. López Fernández JA, Matallín Evangelio P, Sánchez Payá J, Diéguez de Benito F, Mauri Dot M. Relaciones entre la insulina y los andrógenos en mujeres con hiperandrogenismo ovárico. Prog Obstet Ginecol 1998; 41: 589-96.
11. Balash J. Hiperinsulinismo y reproducción. 2 4 Congreso Nacional SEF. Revista Iberoamericana de Fertilidad 2002: 98-100.
28. Diamantini-Kandarakis E, Bartzis MI, Zapanti DE, Spina GG, Filandra FA, Tsianateli TC, Bergiele AT, Kouli CR. Polymorphism T-C (-34 bp) of gene CYP17 promoter in Greek patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1999; 71: 431-5.
12. Cohen DP, Stein EM, Li Z, Matulis CK, Ehrmann DA, Layman LC. Molecular analysis of the gonadotropin-releasing hormone receptor in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1999; 72: 360-3.
13. Breckwoldt M, Neumann F, Bräuer H, Beier HM. The polycystic ovary. En: Scheffer K, Nagel E eds. Exempla endocrinologica: Pictorial atlas of pathophysiological aspects of the endocrine system. Madrid: Grupo Aula Médica, 1997: 82-5.
14. Tejerizo López LC, Tejerizo García A, Corredera Hernández FJ, Corredera Moro F. Hyperandrogenism: concept. Cienc Ginecol 2000; 1: 2-6.
15. Minanni SL, Marcondes JAM, Wajchenberg BL, Cavaleiro AM, Fortes MAHZ, Rego MA, Vezozzo DP, Robard D, Giannella-Neto D. Analysis of gonadotropin pulsatility in hirsute women with normal menstrual cycles and in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1999; 71: 675-83.
16. Vidal - Puig A, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F. Hiperinsulinemia en los estados de hiperandrogenismo. Endocrinol 1992; 39: 13-6.
17. Insler V, Shoham Z, Barash A, Koistinen R, Seppala M, Henh M. Polycystic ovaries in obese and non-obese patients: Possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings. Hum Reprod 1993; 8: 379-84.
18. Barnes RB, Ehrmann DA, Rosenfield RL. Ovarian hyperandrogenism in "late-onset" congenital adrenal hyperplasia. Proceedings of the Endocrine Society 75th Annual Meeting 1993; abstract 128.
65. Conway GS. Insulin resistance and obesity in the polycystic ovarian syndrome. En: Homburg R, editor. Ovario poliquístico. Madrid, Panamericana 1998; Cuad Med Reprod (Pellicer A, Simón C, editores); 4: 121-32.

19. O'Brien SN, Welter BH, Mantzke KA, Price TM. Identification of progesterone receptor in human subcutaneous adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 509-13.
20. Geithövel F, Meysing A, Brabant G. C-peptide and insulin, but not C19-steroids, support the predictive value of body mass index on leptin in serum of premenopausal women. *Human Reprod* 1998; 13: 547-53.
21. Gennarelli G, Holte J, Wide L, Berne C, Lithell H. Is there a role for leptin in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome?. *Hum Reprod* 1998; 13:535-41.
22. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, Yamamoto Y, Kurabayashi T, Tanaka K. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71: 323-27.
23. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 1-16.
24. Franks S. Medical Progress Article: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
25. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, Polson DW, Reed MJ, Franks S. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 213-20
26. Hernández García IA, Gutierrez Gutierrez AM, Gallardo Lozano E. Effect of Weight reduction on the clinical and hormonal condition of obese anovulatory women. *Ginecol Obstet Mex* 1999; 67: 433-7.
27. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-24.
28. Conway GS, Jacobs HS. Leptin: a hormone of reproduction. *Hum Reprod* 1997; 12: 633-5.
29. Palacios García N, González Albarrán O, Varela Dacosta C. Avances en la patogenia de la obesidad: fisiología de la leptina. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 351-7.
30. Zachow RJ, Magoffin DA. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1997; 138: 847-50.
31. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D et al. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hemapoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996; 2: 585-9.
e 1999; 5: 166-71.
32. García-Gimeno T, Martín A, Quiles J, Aliaga R, Gallego M, Romeu A. Incidencia de intolerancia a la glucosa e hiperinsulinismo entre los familiares de mujeres afectas de anovulación crónica hiperandrogénica e hiperinsulinismo. Epidemiología, hábitos de vida y alimentación. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2002; 19: 135-157.

Anexo 1

Ficha de identificación de datos

	edad	ritmo		OD vol	OI vol	cdp	hirsu	acne	ANTECEDENTES dm	
1	27		opso			s	n	n	s	
2	30		amenorrea			s	n	n	s	
3	30		amenorrea	opso	8,8	6,7	s	n	n	s
4	34		amenorrea		3,7	7,5	s	n	n	s
5	23		opso			n	n	n	s	
6	23		amenorrea		13	5,7	n	n	s	s
7	33		opso			n	s	s	s	
8	28		amenorrea			n	s	n	n	
9	39	normo			5,1	8,4	n	n	n	s
10	27		opso			s	s	n	s	
11	25		opso		8,8	13,7	s	s	n	s
12	36		opso			s	s	s	n	
13	29	normo				s	n	n	n	
14	20		opso		4,9	7,9	s	n	n	s
15	26		opso			s	s	s	n	
16	24		opso			s	s	n	n	
17	21		opso		12,6	7,7	s	s	s	n
18	26		opso		20,5	22	s	n	n	n
19	24				10,1	s	s	s	n	
20	23		opso			s	s	n	n	
21	27					n	s	n	s	
22	26		opso		24	8	s	s	n	s
23	19		opso			n	s	s	s	
24	28	normo				n	n	n	n	
25	24		amenorrea		17,6	s	n	n	n	
26	26	normo				n	n	n	s	
27	31	normo			18	12	s	s	s	n
28	23		opsp			s	n	n	s	
29	19	normo			11,9	6	s	n	s	s
30	24		amenorrea			s	n	n	s	
31	20	normo				s	n	n	s	
32	22		opso		14,7	8,6	s	s	n	n
33	28	normo			13	15	s	s	n	n
34	24		opso		12,9	9	s	s	n	n
35	19		amenorrea		11,4	6	s	s	n	s
36	28		amenorrea			n	s	n	n	
37	28		opso			n	s	n	n	
38	17	normo				s	s	s	s	
39	28		opso			s	n	n	s	
40	20		opso			s	s	s	n	
41	28	normo			8,8	3,8	s	s	s	s
42	25		opso		10,6	4,67	s	s	n	s
43	25		opso		11,1	13,7	s	s	s	n
44	34		opso			s	s	s	s	
45	23		proyo		7	19	s	n	s	s
46	22		amenorrea		13	11	s	s	n	s
47	25		opso		9,1	11,4	s	s	s	n
48	24		opso		15,1	11	s	s	s	s
49	28		opso		8,2	6,7	s	s	n	n