



Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN LOS
FENOTIPOS DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO, COMO FACTORES
PRONÓSTICOS PREDICTIVOS PARA EVENTOS CARDIOVASCULARES**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE LA SUBESPECIALIDAD EN:

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

PRESENTA:

DR. HAFID RODOLFO RODRIGUEZ SOLIS

TUTOR DE TESIS:

DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN



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.

FIRMAS

DR. JOSE GUILLERMO HERNANDEZ VALENCIA
Titular de la Unidad de Enseñanza del
Hospital Juárez de México

DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN
Encargada del Servicio de Biología de la Reproducción Humana
del Hospital Juárez de Mexico
Profesora Titular del Curso Universitario de Posgrado de
Biología de la Reproducción Humana. Universidad Nacional Autónoma de México.
Revisora de Tesis

Con dedicación:

A mi maestra la Dra. Imelda Hernández Marín, quien sin conocerme, me dio una oportunidad y además de Medicina me enseñó valores que ahora forman parte de mi.

A mis padres por mostrarme siempre el camino y mostrarme que todos los sueños son posibles.

Muy cerca de mi ocaso, yo te bendigo vida, porque nunca me diste ni esperanza fallida ni trabajo injusto, ni pena inmerecida. Porque veo al final de mi rudo camino que yo fui el arquitecto de mi propio destino.

Amado Nervo

ÍNDICE:

	Página
INTRODUCCIÓN	5
SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS	5
COMPLICACIONES A LARGO PLAZO	9
MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	10
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
METODOLOGÍA OPERACIONAL	14
RESULTADOS	16
CONCLUSIONES	32
DISCUSION	33
BIBLIOGRAFIA	35

INTRODUCCIÓN

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El Síndrome de Ovario Poliquístico, es un trastorno endocrino y metabólico heterogéneo, que cursa con resistencia a la insulina(IR); de probable origen genético, que afecta a las mujeres en edad reproductiva y es influido por factores ambientales, con una extensa gama de comorbilidad asociada con complicaciones a corto y largo plazo.

Esta entidad clínica representa la endocrinopatía más común en las mujeres en edad reproductiva, afectando hasta una de cada diez a nivel global.

Se caracteriza por; anovulación crónica, evidencia clínica o bioquímica de exceso de andrógenos, ovario poliquístico en el ultrasonido y sus primeras manifestaciones se pueden presentar incluso antes de la pubertad, con adrenarca prematura.⁽¹⁾

HISTORIA

Los investigadores Irving Stein y Michael Leventhal (Chicago) en 1934 lo describen por primera vez y presentan sus hallazgos en la Asociación Central de Obstetras y Ginecólogos en el año de 1935, publicándolo en este mismo año en el American Journal de Ginecología y Obstetricia.⁽²⁾

EPIDEMIOLOGÍA

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), afecta de 3 a 5% de las mujeres en edad reproductiva en diferentes poblaciones. Por esto se considera el trastorno endocrino más frecuente en edad reproductiva. Se acepta actualmente, que tiene una incidencia cercana al 10 %, en las mujeres jóvenes con alteraciones progresivas de opso-amenorrea e hirsutismo leve.

Su prevalencia es de 4-7 %, que es la media aceptada de diferentes estudios; comparada con otras endocrinopatías similares, en el mismo grupo etáreo; Hiperplasia Adrenal (0.6%), Neoplasia secretoras de Estrógenos(0.2%).⁽³⁾

El 60% coexiste con obesidad; 35-45% tiene intolerancia a la glucosa; Insulinorresistencia en 35-40% y hasta un 15-25% se relaciona con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), con un riesgo de desarrollarla del doble a lo esperado para su edad.^(13,14) En una revisión por parte de la Universidad de Oklahoma, se aporta evidencia de SOP, para ser considerado como un riesgo para la salud. El riesgo relativo ha sido demostrado epidemiológicamente como de 7.4 veces mayor para Eventos Cardiovasculares (ECV), en comparación al resto de la población.⁽³⁾

De acuerdo a los datos del Nurse Health Study, la irregularidad menstrual incrementa en un 50% el riesgo de sufrir Infarto. En general el riesgo de aterosclerosis se estima; que es 50% mayor que sus controles, predisponiendo a eventos trombóticos, en pacientes con enfermedad Aterosclerosa. En pacientes con SOP asintomáticos se ha mostrado un aumento en los niveles de homocisteína, que también es un riesgo para Cardiopatía isquémica.

De las entidades estudiadas; su proporción porcentual del riesgo relativo comparado con el resto de la población es; preclampsia (32% vs 3.7%) y Diabetes Gestacional (31% vs. 3%).^(6,7)

ETIOPATOGENIA

Se conoce parte de su fisiopatología, pero no se ha demostrado un solo fenómeno que explique su versatilidad clínica. Punto que ha generado múltiples explicaciones e hipótesis.

Las teorías propuestas son: Teoría ambiental. Se basa en el resultado clínico benéfico, observado por la disminución en el peso corporal y anovulación favorecida por las estronas periféricas en pacientes obesas. Hipótesis de la Hormona Luteinizante(LH). Propone pulsos con amplitud y frecuencia exagerados, el cuadro se originaría debido a la corteza ovárica gruesa, que presentan estas pacientes.

ETIOLOGÍA

Los estudios moleculares han detectado alteraciones en el proceso de transcripción de Insulina; aunque no del todo explicado, existe evidencia de genes claves etiológicos de SOP. En base a la clara predisposición familiar y apoyado por los estudios en gemelas, donde se observa mayor correlación de SOP en las monocigóticas que en las dicigóticas, los defectos genéticos encontrados se asocian con el gen CYP11 α y un polimorfismo en el locus VNTR del gen productor de insulina.^(7,8)

Se han evaluado múltiples genes relacionados con la producción de andrógenos, con la función de las gonadotropinas, acción de la insulina y la regulación de energía. Sin embargo, aunque se han encontrado asociaciones de algunos genes, incluso de regiones específicas y determinados polimorfismos, este factor no explica muchos fenómenos.^(7,8)

FISIOPATOLOGÍA

Las altas proporciones de secreción de LH (Hormona Luteinizante) sobre FSH (Folículo-Estimulante), causa un incremento en la producción de andrógenos sobre los estrógenos, causando hiperandrogenismo, anovulación IR (Insulinorresistencia) y DMT2 (Diabetes Mellitus Tipo 2).

Una disfunción pulsátil de GnRH (Hormona liberadora de Gonadotropinas), genera mayor liberación de LH pero no de FSH, dando por resultado una disociación en la relación de LH/FSH, en una proporción mayor a dos. Sin embargo la disociación basal de LH/FSH, solo está presente en 20 a 40% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.^(13,30) Por ello, la medición de gonadotropinas no es útil para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.^(9,10)

La LH estimula la teca del ovario con un aumento en la producción de androstenediona y testosterona. Existe controversia de la repercusión que existe en la obesidad de las concentraciones altas de andrógenos asociadas a SOP; en la obesidad aumentan las concentraciones de testosterona pero no de androstenediona, además la Globulina fijadora de Hormonas sexuales (SHGB) es menor y consecuentemente aumentan los andrógenos libres.

La hiperandrogenemia esta presente en un 20 a 25%; con hipersecreción suprarrenal y mayor concentración de Dehidroepiandrosterona Sulfatada (DHEAS).

La Resistencia a la insulina (IR); se encuentra presente en 50 al 75% de los SOP, en base a Índice glucosa (mg/dL)/insulina (μ U/mL) (un valor menor de 4.5 se considera indicativo de IR) aunque su sensibilidad es baja (70%; especificidad 50%) pero es determinante cuando la obesidad es visceral. ^(9,10)

En la patogénesis se ha documentado; disminución en la autofosforilación de tirosina en el receptor de insulina e incremento de la fosforilación en serina. La insulina estimula, en forma sinérgica con LH; la producción de andrógenos por las células de la teca y la hiperinsulinemia condicionan mayor producción de andrógenos en mujeres con SOP. Los dos principales componentes fisiopatológicos del SOP son: exceso de LH; producto de la disfunción gonadotrópica e hiperinsulinemia resultante de IR. Ambos procesos generan hiperandrogenemia. ^(11,12)

La disfunción ovulatoria, manifestada como opso-amenorrea y la relación entre el exceso de insulina y la anovulación, se atribuyen a la hiperandrogenemia e IR. ^(9,10)

En las pacientes con SOP, en comparación con mujeres control, se observa que:

- 1) Los niveles de Adiponectina están disminuidos, en tanto los de leptina son similares.
- 2) Una menor expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARN-m) de adiponectina, en el tejido adiposo subcutáneo y visceral, mientras que la de leptina sólo es significativamente menor en el tejido adiposo subcutáneo.
- 3) Existe una relación inversa de la expresión del ARN-m de adiponectina y leptina en el tejido adiposo subcutáneo y visceral con la medición de estos tejidos por ultrasonido.
- 4) Existe correlación entre la expresión de ARN-m de adiponectina y la resistencia a la insulina. Estos hallazgos son indicios de la participación integral en la fisiopatología de la distribución adiposa abdominal y resistencia a la insulina. ^(11,12)

PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Es importante un abordaje integral, para excluir otras causas que comparten las manifestaciones clínicas, como son las causas de hiperandrogenismo, anovulación, amenorrea etc., por lo tanto se considera como un diagnóstico de exclusión.

Hirsutismo: Alteración a nivel de la unidad pilosebácea con mayor actividad enzimática 5 α -reductasa, incremento de andrógenos y mayor crecimiento del pelo sexual (áreas andrógenodependientes como; cara interna de muslos, brazos, cara, barbilla, área intertorácica, lumbar y alta de espalda. El grado y la severidad se evalúan de acuerdo a la escala de Ferriman-Gallwey, un puntaje ≥ 8 es diagnóstico.

Seborrea /Acné: Se presenta solo en el 50% de las adolescentes, su presencia a los 20 años nos habla de sobreactividad androgénica. En la edad adulta es menor al 15%, aún con hiperandrogenemia su presentación en SOP es inconstante.

Virilización: La aparición de hipertrofia clitorídea, amenorrea prolongada, aumento de la musculatura, atrofia de las mamas, hirsutismo severo y habitus masculino, obliga a descartar la presencia de hiperplasia adrenal, tumores ováricos ó adrenales.

Características del SOP

(que no son parte del criterio diagnóstico).

Infertilidad. La disfunción ovulatoria, es la causa de infertilidad en pacientes con SOP, es generalmente debido a la falta de progresión en el desarrollo folicular, mas alla de los 10 mm, por una inadecuada regulación de las gonadotropinas.

Acantosis Nigricans. Es producida por una hiperplasia hiperpigmentada en el cuello y en pliegues cutáneos como axilas y codos; se correlaciona con los estados de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, la ausencia no descarta la existencia de IR. Se

relaciona con obesidad hasta en el 74% y está presente en el 30% de las pacientes con SOP. ^(16,17)

DIAGNÓSTICO

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Desde la primera descripción en 1935 por Stein y Levental, los criterios diagnósticos han experimentado múltiples modificaciones, con la aparición de los medios diagnósticos de laboratorio y la ecografía. Los criterios del Instituto Nacional de Salud (NIH 1990) Hiperandrogenismo clínico y bioquímico y/o poliquistosis ovárica por ecografía fueron modificados por que se caía en el sobrediagnóstico. ⁽²²⁾

La reunión en el año 2003 de la Sociedad Europea y Americana de Medicina Reproductiva celebrada en Rotterdam, estableció que la presencia de dos de los siguientes criterios en ausencia de otra patología hacen el diagnóstico de SOP: ⁽²²⁾

- 1) Oligo-y/o Anovulación. Comúnmente se manifiesta como opsomenorrea (menos de nueve ciclos al año) o amenorrea (ausencia de menstruación por tres ciclos o 90 días).
- 2) Signos Clínicos y/o Bioquímicos de Hiperandrogenismo. Como hirsutismo, acné persistente y refractario a tratamiento. Marcadores de hiperandrogenismo. El índice de andrógenos libres (IFA) [Testosterona x 100 dividido entre los niveles de SHBG] es útil en la valoración. ⁽¹³⁾
- 3) Ovario Poliquístico. Ultrasonido que revele ≥ 12 folículos en cualquier ovario 2–9mm Volumen ovárico $> 10\text{cc}$. ⁽¹³⁾

El ultrasonido (USG) endovaginal es el método de elección para la evaluación inicial de los anexos. En fase folicular temprana, son característicos folículos de 8 mm con aumento del estroma central. La tomografía axial computada, es el estudio de elección, para descartar tumoraciones adrenales dimensiones mayores de 3 cm, sugieren malignidad. ^(19,23)

Con respecto a las complicaciones metabólicas que se pueden presentar en el SOP, el anteriormente mencionado consenso declaró que;

1. No es necesario exámenes de resistencia a la insulina para establecer el diagnóstico de SOP y se tomarán únicamente para decisión en el manejo.
2. Las mujeres obesas con SOP, deberán de evaluarse en busca de coexistencia de síndrome metabólico.
3. Es necesario el apoyo de estudios que avalen la toma de exámenes para busca de síndrome metabólico, como curva de tolerancia a la glucosa en pacientes con SOP. ⁽²²⁾

Para disminuir la prevalencia de síndrome metabólico es necesario adoptar medidas: los cambios en el estilo de vida, con restricción en carbohidratos y grasas saturadas es parte del manejo de inicio integral. Un (IMC) igual o mayor de 27 kg/m² y la pérdida de peso de un 5-7% favorecen también la ovulación. ⁽²⁴⁻²⁶⁾

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

A continuación se describen, las complicaciones cardiometabólicas, que se pueden presentar en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

SÍNDROME METABÓLICO.

PANORAMA

Es común que SOP sea visto como una condición premetabólica del Síndrome Metabólico (SM). Ehrmann en 1999 encontró que una tercera parte (33.4%) de las pacientes estudiadas con SOP cumplían con los criterios de SM, en un estudio realizado con 368 pacientes no diabéticas y SOP. Esto es mucho más alto que lo reportado por National Health and Nutrition Examination survey (NHANES III) de mujeres sanas de la tercera década. ^(29,4)

Se sabe que un 22 a 35 % de las mujeres con SOP tienen SM, pero es más frecuente que existan sus componentes individuales y no el síndrome completo. ^(29,4)

Los resultados muestran que las pacientes con SOP normoandrogénicas, pero con trastornos menstruales tienen iguales características clínicas que su grupo control y menos rasgos metabólicos que aquellas con SOP e hiperandrogenismo. ^(29,30)

Estas pacientes tienen una incidencia de intolerancia a la glucosa de un 25-31% y de coexistencia con DMT2, de 7.5 a un 15%.

La determinación clínica en base a los criterios del ATP III (Adult Treatment Panel), requiere al menos tres de los siguientes parámetros:

- (1) Circunferencia de cintura ≥ 88 cms.
- (2) Triglicéridos ≥ 41.7 mmol/l (≥ 150 mg/dL).
- (3) HDL-C < 1.29 mmol/L (50 mg/dl).
- (4) Hipertensión, TAS ≥ 130 mmHg o TAD ≥ 85 mmHg.
- (5) Glicemia en ayuno ≥ 45.6 mmol/l o 100mg/dl. ⁽³¹⁾

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

Las pacientes con SOP tienen mayor TA sistólica, la que es independiente al IMC, IR y distribución de grasa, se ha correlacionado más con el grado de hiperandrogenismo, que con otras características. ^(43,44)

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL Y ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO

El estímulo sostenido de los estrógenos a nivel endometrial sin oposición de progesterona, producto de la disfunción ovulatoria; produce un aumento en la celularidad glandular, predisponiendo al desarrollo de atipias y degeneración a largo plazo en neoplasia endometrial.

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Aunque sin mucha evidencia, las pacientes con SOP han demostrado tener un índice más alto de apnea según estudios realizados en pacientes de la misma edad. El nivel de androgenemia y peso se relacionaron directamente con la presencia de apnea obstructiva del sueño, aunque con una relación más directa con IR y obesidad. ⁽⁴⁾

DISLIPIDEMIA

Es la anormalidad metabólica más común encontrada en SOP, con una prevalencia del 70%. El perfil encontrado con mayor frecuencia es; aumento de triglicéridos, altos niveles de LDL y bajos de HDL. ^(43,44)

EVENTOS CARDIOVASCULARES

En el intento de relacionar la adiposidad con la aparición del primer evento coronario, se consultó la base de datos de 4780 hijos de pacientes estudiados con 24 años de seguimiento por el estudio Framingham, se encontró que; a mayor IMC, mayor presión

sistólica, mayor colesterol y presencia de DM el riesgo del primer evento coronario es también mayor. ⁽⁵⁵⁾

En un estudio de 8491 participantes con una edad media de 49 años, usando una regresión logística de los riesgos cardiovasculares se demuestra que es posible la predicción de eventos aislados (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedades vascular periférica y falla cardíaca); datos que son utilizados para la cuantificación del riesgo, e implementar medidas preventivas. ⁽⁵⁶⁾

Los mayores eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, frecuentemente ocurren sin patología cardiovascular preexistente, El Framingham Score tiende a sobrestimar la población de bajo riesgo y subestimar la población de alto riesgo.

La adición de otros marcadores útiles para detectar aterosclerosis en ausencia de síntomas, mejora el valor predictivo. Entre los marcadores con mayor utilidad se encuentran; PCR, calcificaciones en carótida (estudios de imagenología), engrosamiento de la relación íntima-media y el índice brazo-tobillo.

En un metanálisis, se eligieron 60 estudios de cohorte, se encontró en pacientes asintomáticos un ajuste significativo con mejor valor predictivo para este tipo de población el utilizar un valor de corte inferior de Índice Brazo-Tobillo de 0.90 debido a que se asoció con un riesgo predictivo de eventos cardiovasculares dos veces mayor a 10 años. ⁽⁵⁷⁾

MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

PROTEINA C REACTIVA (PCR ultrasensible)

Esta fue del las primeras proteínas descritas de fase aguda en el daño tisular, forma parte de la familia de proteínas dependientes de calcio; se produce por los hepatocitos y células del endotelio vascular y su expresión está regulada por citocinas, particularmente por la interleucina 6 (IL-6), en menor grado interleucina 1(IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). La capacidad de la PCR para activar al complemento y opsonizar partículas, parece ser importante en la respuesta de la inmunidad innata frente a los microorganismos, PCR es un marcador de inflamación endotelial y ha sido probada su utilidad como uno de los mas fuertes predictores de riesgo cardiovascular, tanto en pacientes sanos como con enfermedad cardiovascular actual. ^(45,46) Los niveles normales de la PCR en donadores sanos son de 0.8 mg/L. sus niveles séricos tienden a aumentar con la edad, se considera un predictor independiente de patologías preexistentes, probablemente como reflejo del incremento en la frecuencia de procesos inflamatorios subclínicos y de la cantidad de fenómenos de muerte celular programada. Niveles de < 1. 1 a 3 mg/L se consideran de bajo riesgo coronario y > 3 mg/L alto riesgo para desarrollar eventos coronarios agudos a futuro. ⁽⁴⁸⁾

INDICE BRAZO TOBILLO (IBT)

Es un predictor independiente de episodios vasculares nuevos y muerte, indicando progresión de la enfermedad aterosclerótica en otros territorios vasculares como el coronario. Se obtiene mediante la comparación entre la presión sistólica media de la arteria tibial posterior y pedia dorsal divididos por la presión sistólica de la arteria braquial.

El IBT bajo ($\leq 0,9$ o > 1.30) se ha asociado a un incremento en el riesgo de sufrir episodios vasculares graves. En un estudio realizados en Colorado con 5145 pacientes, para la acción de la salud en pacientes diabéticos, (pacientes obesas o con sobrepeso con diagnóstico de diabetes); se concluye que la técnica recomendada con la minima variación es la toma del coeficiente de la tensión sistólica en dos ocasiones y utilizando la minima cifra obtenida; se considera como un método sencillo, económico con alto valor predictivo para riesgo de eventos cardiovasculares y que la curva obtenida tiene un comportamiento

coherente con la tabla obtenida de la aplicación del Framingham Score para la predicción de enfermedad cardiovascular en un período de 10 años. ^(52,53)

Un bajo IBT según investigaciones se relaciona con la predicción de enfermedad coronaria y mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. ⁽⁵⁸⁾

JUSTIFICACION

EVIDENCIA

Ya anteriormente las Asociaciones Americanas y Europeas de Medicina Reproductiva desde el año 2003, aceptan el concepto de enfermedad del SOP. PCOS/D (Disease), haciendo referencia al establecimiento de las complicaciones a largo plazo, como una sola entidad.

A continuación se pretende plasmar la evidencia publicada, que liga a SOP con el riesgo de enfermedades metabólicas y Eventos Cardio Vasculares (ECV)

Legro en un estudio de 254 pacientes con SOP; encontró una prevalencia de 38.6% de intolerancia a la glucosa y DMT2 no diagnosticada de 7.5%. ⁽³⁹⁾

Hay una prevalencia del 7.5 al 10% de DMT2 en mujeres con SOP y el riesgo de progresión a DMT2 es mayor en pacientes con SOP, comparado con el resto de la población (5%vs10%); la insulina en forma aislada como factor de riesgo tiene una relación directa con aterosclerosis y eventos coronarios agudos. La recomendación es realizar pruebas de tamizaje, desde los 30 años en todas las pacientes con SOP. ⁽²²⁾

En una investigación de 14 mujeres anovulatorias con SOP y 13 pacientes control, se valoró la dilatación del flujo medio de la arteria carótida y sus cambios con nitroglicerina, mediante resonancia magnética se encontró; que las pacientes jóvenes con SOP tiene una pronunciada disfunción endotelial, independientemente de IMC, edad o colesterol total. ⁽³⁷⁻³⁹⁾

Existe evidencia en mujeres con SOP de aumento del tiempo de relajación isovolumétrica, índices de disfunción diastólica precoz del ventrículo izquierdo relacionado con insulinemia. ⁽³⁷⁻³⁹⁾

Un estudio llevado a cabo por Talbott se demuestra que existe una aterogénesis activa en mujeres con SOP, al revelar la existencia de un aumento en el espesor de la íntima-media carotídea. ⁽³⁷⁻³⁹⁾

Los predictores de futuras enfermedades cardiovasculares y/o enfermedad subclínica son más prevalentes en SOP como; PCR, aumento de grosor íntima-media carotídea, disminución del flujo medio de la arteria braquial, calcificación coronaria y evidencia ecocardiográfica de disfunción cardíaca. ^(4,40)

La PCR se ha mostrado elevada en pacientes con SOP; en la población en general su elevación se relaciona con; Infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y muerte súbita. ^(41,41) Boulman encontró que un 36.8% de las pacientes con SOP tenían niveles de PCR >5mg/L, comparados con 9.6% de los controles. ⁽⁴²⁾ La adiponectina y homocisteína, en SOP se encuentran disminuidos, otros marcadores de inflamación que se encuentran en investigación son IL-8 y metaloproteinasas. ⁽⁴²⁾

En Atenas, se realizó un estudio con 25 mujeres portadoras de SOP sin alteraciones metabólicas y 25 pacientes sanas, con un IMC estandarizado de 29.08 ± 1.43 ; se correlacionó la dilatación media por flujo de la arteria braquial, revelando una disfunción endotelial coexistente a una relación inversa contundente con los niveles altos de PCR. ⁽⁴⁹⁾

Las investigaciones realizadas han encontrado que la elevación de los marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con SOP, como la CD36 (relacionada directamente

con la composición corporal y riesgo de aterosclerosis); que encuentra en la superficie de los macrófagos y monocitos tienen la facultad de iniciar las lesiones ateroscleróticas y se relacionan de manera directa con el grado de insulinoresistencia. Se ha encontrado utilidad de fármacos sensibilizadores de insulina como la Pioglitazona, en la reducción de CD36. ⁽⁵¹⁾

FENOTIPOS SOP Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los criterios de Rotterdam 2003 reemplazaron a los antiguamente establecidos de NIH 1990, lo que genera dos fenotipos adicionales; el anovulatorio y el representado por oligo-anovulación con ovario poliquístico y ausencia de hiperandrogenismo.

En la población de Bulgaria, se estudiaron 70 pacientes con diagnóstico de SOP, según los criterios actuales, con el objeto de investigar la prevalencia de los diferentes fenotipos; en base a sus características clínicas, bioquímicas y hormonales. Fueron divididos en 4 fenotipos; Hiperandrogenismo HA Oligo-anovulación OA; Ovario polifolicular PCO; 1) HA+OA+PCO 2)HA+OA 3)OA+PCO 4) HA+PCO los porcentajes resultantes fueron: en 58.6%, 11.4%, 10.0% y 20.0%, respectivamente. ⁽²³⁾

En un estudio del Reino Unido se encontró, que hasta un 80% de estas pacientes tienen un peso normal y se ha demostrado que la prevalencia de insulinoresistencia puede ser incluso menor en las pacientes obesas y que tampoco tiene una relación directa con las portadoras de dislipidemia. Existen pocas investigaciones que relacionen la mortalidad cardiovascular relacionada con SOP. ⁽⁵⁴⁾

Con el objeto de estimar si las pacientes jóvenes portadoras de SOP, tienen indicadores subclínicos que expresen un incremento del riesgo en enfermedad vascular en comparación con pacientes con ciclos regulares y con evidencia ultrasonográfica de poliquistosis ovárica sanas; se incluyeron 17 eumenorreicas con SOP y 15 eumenorreicas sanas con poliquistosis.

Mediante un análisis doppler del flujo uterino y arterias oftálmicas, dilatación de la arteria braquial, monitorización de la tensión arterial de 24 horas. Determinando con un nivel de evidencia II que el Síndrome de Ovarios Poliquísticos por si mismo, es una condición con incremento del riesgo vascular. ⁽⁵⁰⁾

La amenorrea se ha relacionado a SOP en un 73% y opsomenorrea hasta un 90%, esto sugiere que la anovulación crónica es quizá el fenotipo más heterogéneo. Los informes preliminares de un estudio longitudinal realizado en Pittsburg con anovulación crónica, han demostrado un mayor índice de eventos cardiovasculares. mediante la realización de ultrasonido en arterias braquiales demostró índice de placas ateromatosas, mucho mayor de 7% comparado a 0.7% en los controles. ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾

La DMT2 es más común en SOP hasta 2 veces y la intolerancia a los carbohidratos se ha encontrado en tres veces mayor que el resto de la población; la Dislipidemia se encuentra en un 70% asociada a SOP. El problema es que no existe una sola definición de SOP y los estudios para valorar el riesgo cardiovascular se enfocan solamente en un solo signo. Tanto SOP como DM Gestacional, son diferentes expresiones de una misma entidad la insulinoresistencia. En general SOP se relaciona hasta 40% con SM, intolerancia a la glucosa de 16-43% y DMT2 de 2.5-7.5%.

Se compararon los parámetros de insulinoresistencia de 20 pacientes con SOP, 18 pacientes con antecedente de DMG y 19 controles (todas libre de endocrinopatía agregada), se tomaron PCR, TNF α , leucocitos y neutrófilos; así como glucosa e insulina en ayuno. Los marcadores de IR se tomaron en ambas (SOP y grupo con antecedente DMG), con incremento significativo solo en el grupo de SOP, es entonces SOP una presentación única de IR, con incremento global en riesgo cardiovascular. ⁽⁵⁹⁾

OBJETIVO GENERAL.

En el presente estudio se buscó describir la prevalencia, rasgos endocrinos y metabólicos de cada fenotipo SOP y en base a la implementación de marcadores predictivos de riesgo para la presentación de eventos cardiovasculares, poder identificar la condición subclínica; mediante un modelo, reproducible que lleve a un tamizaje, tratamiento y seguimiento de cada paciente a fin de disminuir la morbilidad de las complicaciones cardiometabólicas a largo plazo.

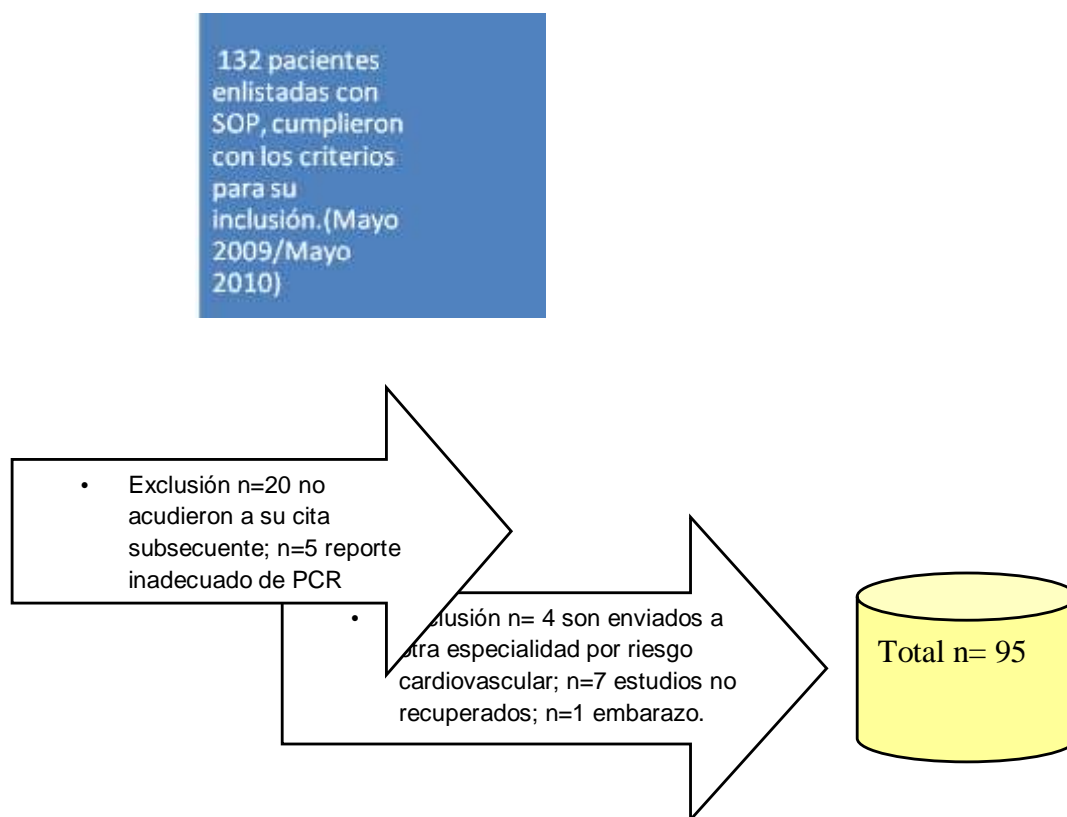
MATERIAL Y MÉTODOS

Se enlistaron las pacientes con diagnóstico con SOP, en apego a los criterios de inclusión y exclusión, hasta completar el número de muestra requerido para obtener resultados con amplio índice de confiabilidad, con la siguiente logística. Algoritmo 1

Se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = (Z\alpha)^2 (p) (1-p) / (CoV)^2$$
$$n = (0.20) (0.05) (0.95) / (0.10)^2 = 95$$

ALGORITMO 1.



Para calcular IR (Insulinorresistencia) se utilizó la fórmula de la homeostasis, HOMA-IR (Glucosa mmol x Insulina)/22.5 define IR niveles mayores de 5.2, el resto de los índices se calculó de la siguiente manera;

ICC (Índice Cintura/ cadera) Relación entre el diámetro de la cintura y la cadera.

IMC (Índice de Masa Corporal) Kg/talla²

IRA (Índice de Riesgo Aterogénico) Relación de C Total / C-HDL

Indice Brazo / Tobillo IBT = TAS tobillo/TAS brazo
(Los valores normales e interpretación, se muestran en resultados)

Los criterios de inclusión fueron: pacientes en etapa reproductiva de cualquier edad, que aceptaran participar en proyecto de investigación mediante lectura y firma de consentimiento informado; que contaran con un diagnóstico ya sustentado mediante expediente clínico de Síndrome de Ovario Poliquístico (según los criterios clínicos y paraclínicos del consenso de Rotterdam 2003). Se excluyeron aquellas pacientes que ya no acudieron a sus citas subsecuentes para la valoración de los estudios.

Hubo dos criterios más de eliminación, antes no contemplados: el incorrecto reporte de la proteína c reactiva ultrasensible, ya que el informe se presentó en cruces (PCR inespecífica) y no en mg/dl y el segundo criterio de eliminación fue el caso de una paciente que se encontró embarazada durante el estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el fin de cumplir con los objetivos generales y específicos del presente estudio cuyo diseño es de tipo Observacional transversal de cohorte, con recolección de datos en el momento de su inclusión; se creó una base de datos utilizando el programa de Excel 2007. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows versión 16. Primeramente se codificaron las variables independientes como ordinales, con el fin de realizar tablas de frecuencia aplicando medidas de tendencia y dispersión central. Posteriormente se estratificaron como variables nominales, realizando tablas de contingencia previo análisis de homogeneidad y distribución normal mediante Kolmogorov-Smirnov y Shapiro (según era el caso para n= mayores o menores de 50) y aplicación del análisis de varianza, como se menciona posteriormente en la sección del Modelo Analítico de Regresión Lineal.

METODOLOGÍA OPERACIONAL

Se capturaron a las pacientes al momento de acudir a su cita determinada, se dio lectura a consentimiento informado atendieron dudas y firmando posteriormente.

En la primer consulta de realizó una exploración física completa; toma de tensión arterial, peso, registro de índice de masa corporal, medición de cintura y cadera. Se solicito y/o complementaron estudios paraclínicos. Niveles séricos de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos, glucosa, insulina, (perfil de andrógenos en base a valoración integral) USG endovaginal.

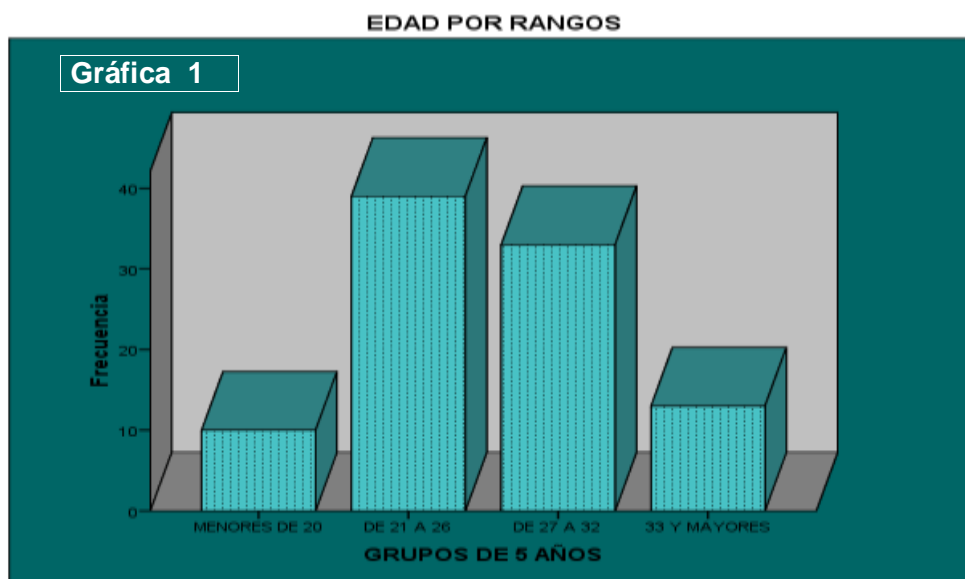
Para la lectura de la tensión arterial (TA); en el índice Brazo-Tobillo se utilizó un mini doppler Fetoner®. Después de reposo de 10 minutos en las mismas condiciones generales, por el mismo observador de la tensión arterial sistólica de arterias pedia dorsal y tibial posterior. Obteniendo el cociente promedio resultante de la suma de las dos cifras sistólicas de tobillo, divididas por la cifra sistólica de arteria braquial(tomando siempre la

lectura más alta del primer ruido). En ambos casos se tomó en cuenta el primer ruido de Korotkoff. .

Durante el desarrollo del presente estudio de investigación, se aplicaron los principios éticos fundamentales, en base a la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial de 1975 y dada la naturaleza del estudio no implico riesgos para los sujetos de estudio. Se capturaron los datos en la calculadora en línea de Reynolds <http://www.reynoldsriskscore.org/>, emitiendo el riesgo cardiovascular.

RESULTADOS

La edad media fue de 27 años, con un rango de 15 a 38 años de edad. El grupo más frecuente fue el de 21 a 26 años (n=39, 41.1%). El menos frecuente es el de menores de 20 años. Gráfica 1



Al momento de su inclusión en el estudio, las pacientes ya contaban con diagnóstico previamente establecido de SOP, generando 4 diferentes fenotipos (Rotterdam 2003 consensus) y tuvieron la siguiente prevalencia. El fenotipo más frecuente fue el que incluye: hiperandrogenismo clínico o bioquímico (HA), con la asociación de trastornos menstruales tipo opsomenorrea/amenorrea, aquí codificado como oligo/anovulación (OA), lo que corresponde al 40% (n=38) y el más raro fue el que incluye los tres criterios establecidos, es decir los antes mencionados (HA/OA) asociados al aspecto polifolicular ultrasonográfico del ovario (PCO). Tabla 1

Tabla 1				
TIPOS DE FENOTIPO				
	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
HA+OA+PCO	13	13.7	13.7	13.7
HA+OA	38	40.0	40.0	53.7
OA+PCO	26	27.4	27.4	81.1
HA+PCO	18	18.9	18.9	100.0
Total	95	100.0	100.0	

En los resultados obtenidos del índice de masa corporal (IMC), 29 de las 95 pacientes (30.5%) presentó peso normal, la mayor parte tenían sobrepeso (n=28, 29.5%). En 38 pacientes lo que corresponde a un 40%, presentaron obesidad, ya sea grado I o grado 2, el grupo de HA/OA, es el que tuvo mayor grado de obesidad.

Cabe mencionar que no hubo pacientes con Grado III de obesidad. Tabla 2

INDICE DE MASA CORPORAL EN LOS DIFERENTES TIPOS DE SOP

Tabla 2		TIPOS DE FENOTIPO				Total
		HA+OA+PCO	HA+OA	OA+PCO	HA+PCO	
PESO NORMAL	n=	4	12	9	4	29
	%	4.2%	12.6%	9.5%	4.2%	30.5%
SOBREPESO	n=	5	9	7	7	28
	%	5.3%	9.5%	7.4%	7.4%	29.5%
OBESIDAD GRADO I	n=	3	11	7	3	24
	%	3.2%	11.6%	7.4%	3.2%	25.3%
OBESIDAD GRADO II	n=	1	6	3	4	14
	%	1.1%	6.3%	3.2%	4.2%	14.7%
Subtotal	n=	13	38	26	18	95
	%	13.7%	40.0%	27.4%	18.9%	100.0%

Pasando a los resultados descriptivos generales de la totalidad de las variables, el comportamiento de sus respectivas medias (incluyendo el análisis de varianza), se describe de la siguiente forma. Tabla 3

RESULTADO GLOBAL DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

Tabla 3	HA+OA+PCO	HA+OA	OA+PCO	HA+PCO
INDICE DE MASA CORPORAL	27.6±1.9	28.0±1.0	28.5±1.3	30.0±1.7
INDICE CINTURA CADERA	0.93±.03	0.92±.01	0.91±.12	0.90±.23
ESCALA DE FERRIMAN GALLWAY	11.2±1.7	9.9±0.8	7.7±1.4	12.4±1.5
CT	195.9±11.0	186.7±9.8	184.2±9.5	171.4±9.0
LDL	130.9±9.3	125.6±7.6	115.7±6.2	114.9±6.2
HDL-L	45.1±5.0	44.0±1.5	49.5±2.9	41.4±3.1
TRIGLICERIDOS	137.9±14.1	135.3±8.9	134.3±10.3	166.9±22.4
INDICE DE RIESGO ATEROGÉNICO	4.8±0.5	4.2±0.2	3.9±0.2	4.3±0.3
GLUCOSA	90.1±3.5	88.2±2.2	90.2±2.7	92.2±7.6
INSULINA BASAL	10.8±2.3	13.1±1.2	15.5±2.0	16.2±2.7
HOMA-IR	2.4±0.5	2.8±0.3	3.5±0.5	5.2±1.3
DHEA-S	1109.4±269	1334.2±180.	711.3±136	1095.9±35
TESTOSTERONA TOTAL	1.2±0.4	0.7±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1
17 HIDROXIPROGESTERONA	2.7±0.7	1.6±0.3	10.3±8.3	1.1±0.2

Tabla 3 Continuación

ANDROSTENEDIONA	1.22±.09	1.37±.21	1.78±.034	2.01±.02
CORTISOL	39.3±14.9	10.5±1.2	16.8±6.1	8.6±0.8
PROTEINA C REACTIVA(ULTRASENSIBLE)	2.6±0.9	1.3±0.5	1.5±0.4	0.9±0.2
INDICE BRAZO TOBILLO	1.0±0.0	1.0±0.0	1.2±0.1	1.0±0.0

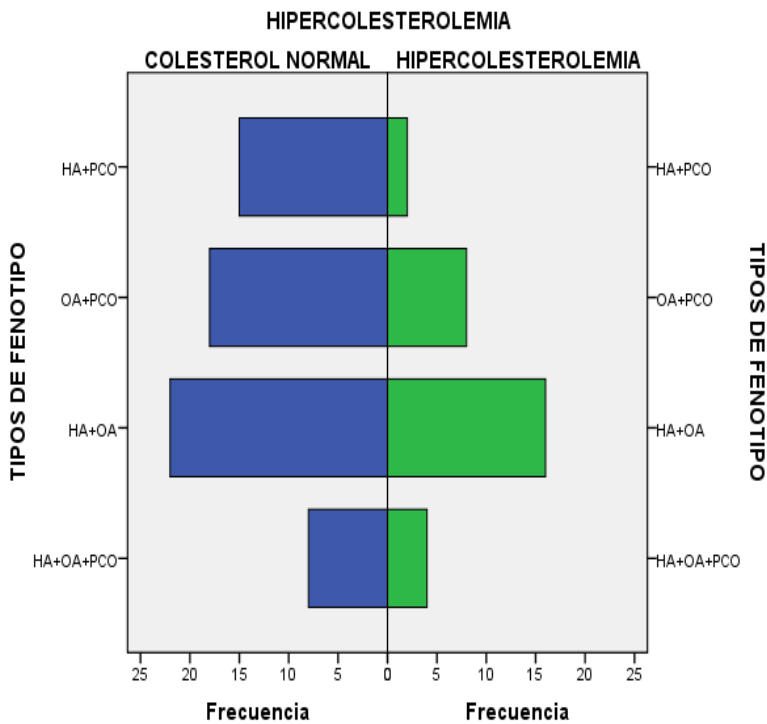
Media ± DS ANOVA: P >0.001 HA Hiperandrogenismo/Hiperandrogenemia; **OA** Oligo/Anovulación; **PCO** Ovario polifolicular. **IMC** Índice de masa corporal; **ICC** Índice cintura-cadera; **HOMA-IR** Modelo de homeostasis para la insulinorresistencia; **PCR** Proteína C reactiva altamente específica; **IBT** Índice brazo-tobillo; **IRA** Índice de Riesgo aterogénico.

Pasando a la valoración paraclínica, el comportamiento del perfil de lípidos en las pacientes estudiadas, se describe de la siguiente manera; los títulos de colesterol sérico se estratificaron en menores y mayores de 200 mg/dl, para demostrar o descartar la presencia de hipercolesterolemia, respectivamente. Tabla 4

HIPERCOLESTEROLEMIA EN LOS FENOTIPOS SOP

Tabla 4						
		TIPOS DE FENOTIPO				Total
		HA+OA+PCO	HA+OA	OA+PCO	HA+PCO	
COLESTEROL NORMAL	n=	8	22	18	15	63
	%	8.6%	23.7%	19.4%	16.1%	67.7%
COLESTEROL ALTO (>200 mg/dl)	n=	4	16	8	2	30
	%	4.3%	17.2%	8.6%	2.2%	32.3%
Total	n=	12	38	26	17	93
	%	12.9%	40.9%	28.0%	18.3%	100.0%

Gráfica 2



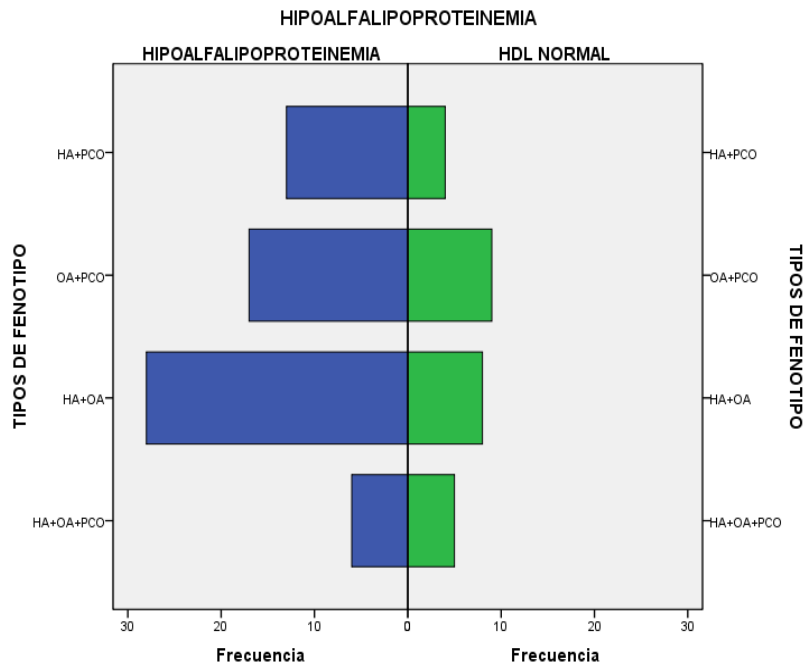
El 32.3 % (n=30) de las pacientes con SOP presentó hipercolesterolemia y el fenotipo más afectado fue HA/OA y el menos HA/PCO (n=16, 17.2% VS n=2, 2.2%.P: .053) Gráfica 2

En el análisis de confiabilidad, y aplicación de las pruebas de homogeneidad y normalidad de distribución, que posteriormente se muestran, otorgan un peso estadístico a cada una. (MARL: Modelo Analítico de Regresión Logística).

De los parámetros que conforman el Síndrome Metabólico; la alteración más frecuente, con un amplio margen, fue la Hipoalfalipoproteinemia, pues se presentó en el 64 de los casos (71%).

El fenotipo mayormente afectado fue OA/PCO, en comparación al menor afectado HA/PCO (n=9, 10%, VS n=4, 4.4% P: .0982) Gráfica 3

Gráfica 3



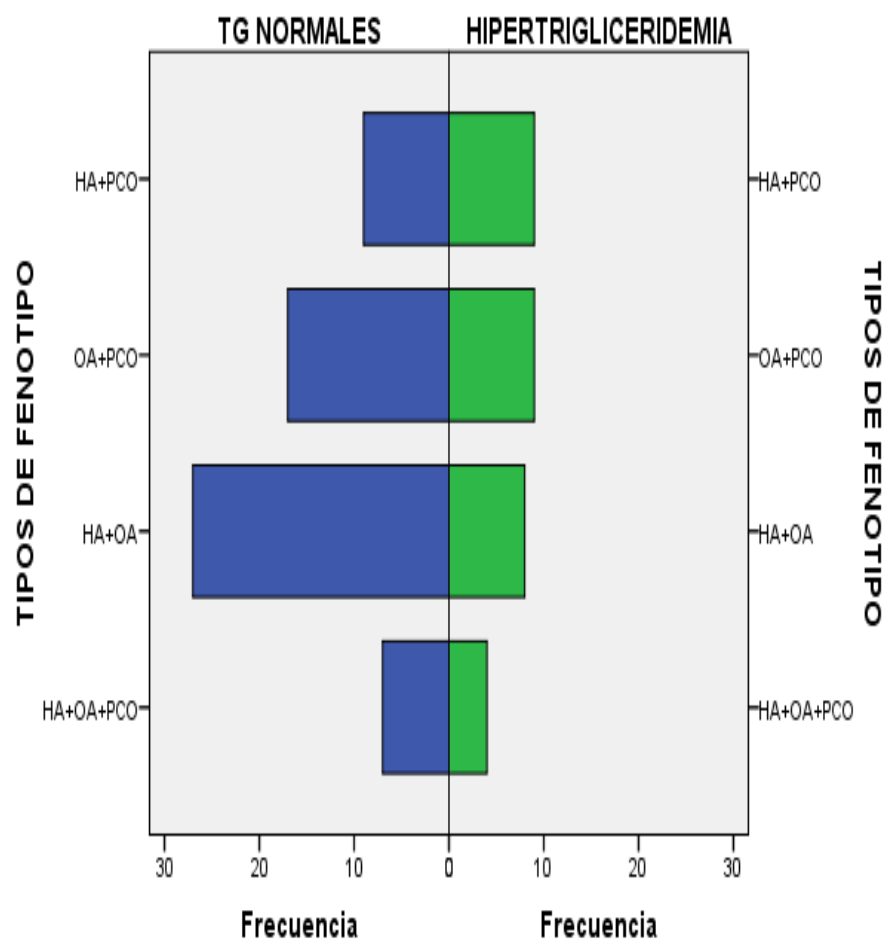
Disminución del colesterol HDL, por debajo de 50 mg/dl.

La hipertrigliceridemia, definida como los niveles séricos por encima de 150 mg/dl, estuvo presente en el 33.3% (n=30).

HIPERTRIGLICERIDEMIA

Más de la mitad (n=18) corresponden los grupos de OA/PCO y HA/PCO, en comparación del menos afectado HA/OA/PCO (n=4, 4.4% P: .573).

Gráfica 4



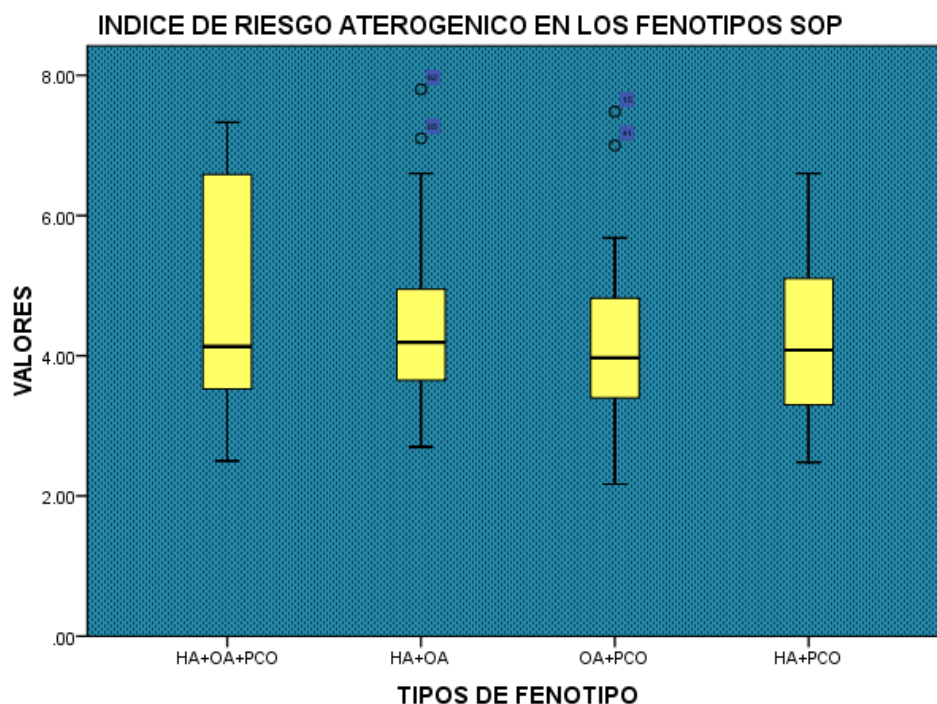
Gráfica 4

Niveles superiores de Triglicéridos por encima de 150 mg/dl.

El índice de riesgo aterogénico, que es la relación entre el cociente del colesterol total dividido entre el colesterol de alta densidad (CT/HDL, se considera aumentado con niveles superiores a 4.5). Se encontró alterado en el 33% de las pacientes con SOP en general.

Se analizó con tablas cruzadas de contingencia; el comportamiento de las medias, comprobación previa de distribución normal de las variables, Shapiro Wilk y realización posterior de las pruebas no paramétricas; obteniendo los siguientes resultados. El fenotipo SOP más afectado fue HA/OA y el fenotipo con menor IRA HA/OA/PCO (n=13, 14.4% VS n=4, 4.4% P: 0.022). Gráfica 5

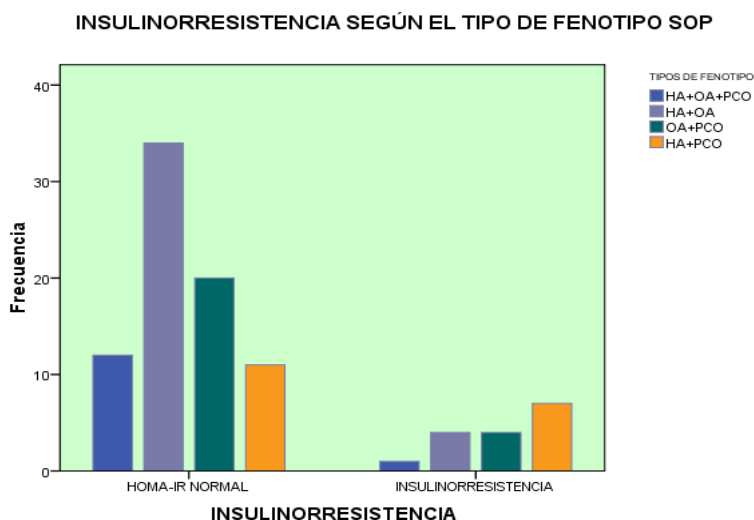
Gráfica 5



La distribución de las medias, con su respectiva desviación estándar de glucosa e insulina fueron previamente descritas, las glucemias más altas se presentaron en el fenotipo HA/PCO y las menores en HA/OA (92.2 ± 7.6 , 88.2 ± 2.2). Los niveles de insulina mas altos fueron para OA/PCO, en comparación con los menores de HA/OA ($15.5 \pm 2.0SD$, $13.1 \pm 1.2SD$). Tabla 3

La presencia de Insulinorresistencia, detectada mediante la fórmula HOMA-IR de la homeostasis (positiva con niveles por encima de 5.2), tuvo la siguiente frecuencia. Se encontró alterada en 16 de los pacientes (17.2%), el fenotipo SOP con mayores datos porcentuales fue HA/PCO contra el de menor índice de afección HA/OA/PCO ($n=7$, 7.5% VS $n=1$, 1.1% $P: .0045$), como se ilustra de manera cualitativa a continuación. Gráfica 6

Gráfica 6



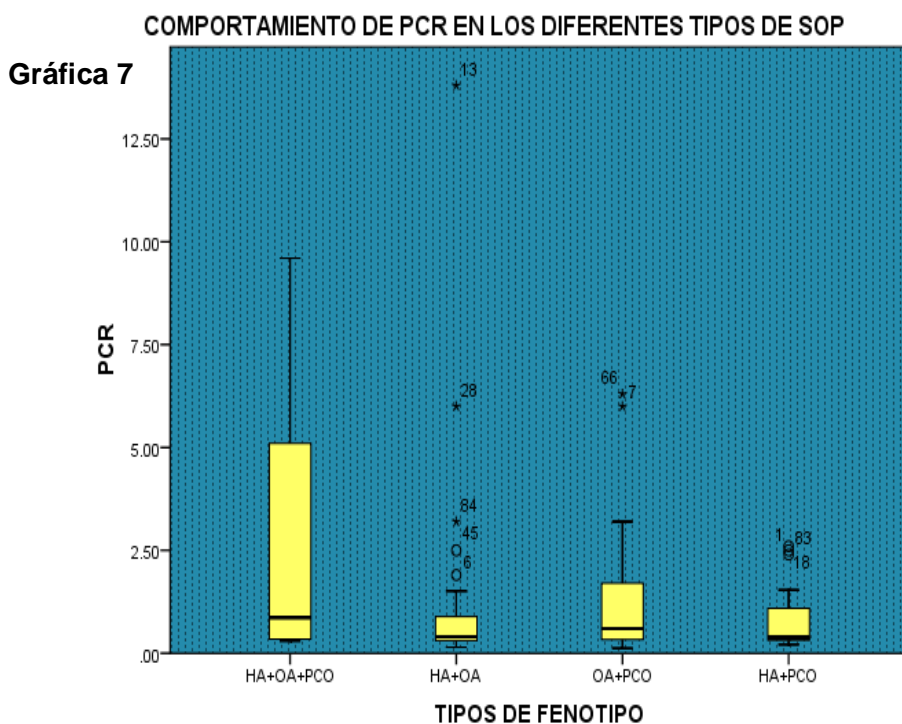
La Proteína C reactiva altamente específica o también llamada ultrasensible, se tabuló mediante tablas cruzadas con los diferentes fenotipos de SOP y se estratificó en: pacientes sin riesgo coronario, niveles inferiores a 2.24mg/dl; alto riesgo coronario, niveles encontrados entre 2.25 y 2.99 mg/dl y riesgo coronario severo con niveles superiores o iguales a 3.0 mg/dl mostrando la siguiente prevalencia. Tabla 5

PROTEINA C REACTIVA(ultrasensible) ALTERADA EN LOS FENOTIPOS DE SOP

Tabla 5		TIPOS DE FENOTIPO				Total	
		HA+OA+PCO	HA+OA	OA+PCO	HA+PCO		
SIN RIESGO CORONARIO	n=	8	30	18	15	71	
	%	9.1%	34.1%	20.5%	17.0%	80.7%	
ALTO RIESGO	n=	1	1	1	3	6	
	%	1.1%	1.1%	1.1%	3.4%	6.8%	
RIESGO SEVERO	n=	4	3	4	0	11	
	%	4.5%	3.4%	4.5%	.0%	12.5%	
Subtotal		n=	13	34	23	18	88
		%	14.8%	38.6%	26.1%	20.5%	100.0%

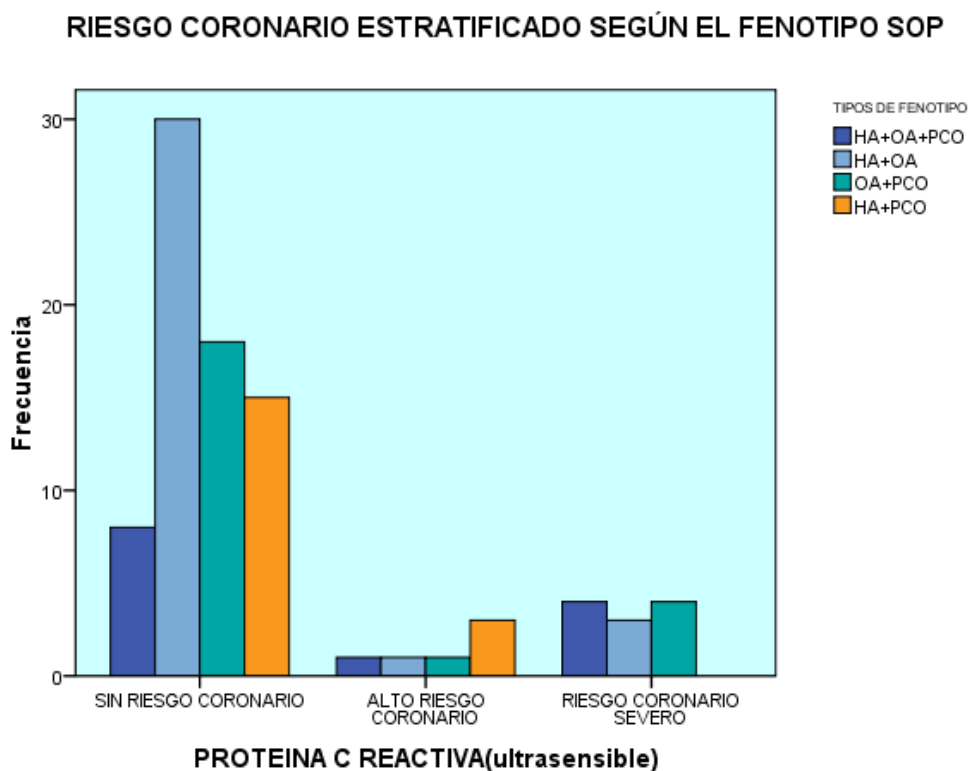
El comportamiento de esta variable estuvo alterado en 17 pacientes lo que representa un 19%, el grupo con mas altos títulos séricos fue compartido por HA/OA/PCO y OA/PCO(n=5, 5.6%) y el fenotipo con mas bajos títulos fue HA/PCO(n=3, 3.4% P: .043)

Gráfica 7



Sin embargo es de llamar la atención, al realizar las pruebas de tendencia y dispersión central, que aunque la distribución de medias es menor en el caso de HA/OA, el rango es mucho más amplio, dado que los casos con niveles más altos de manera aislada están en este mismo grupo. A continuación se muestran el riesgo estratificado. Gráfica 8

Gráfica 8

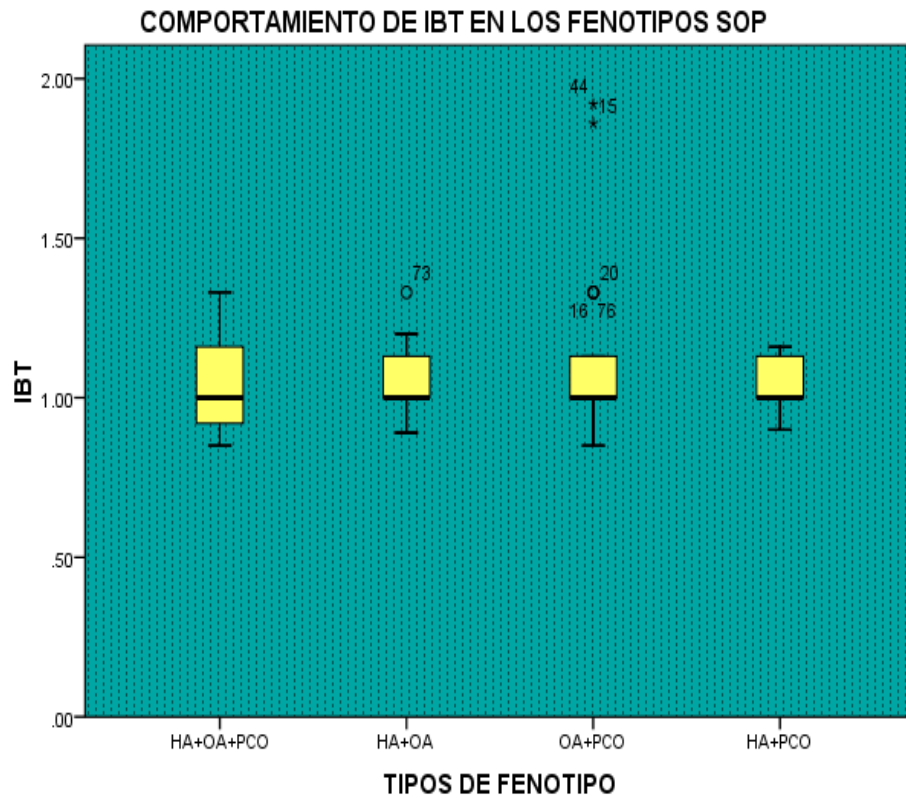


El índice brazo-tobillo, el cual es el resultado del cociente de la tensión arterial sistólica, de la arteria humeral tibial posterior y pedia dorsal, dividido entre la sistólica de la braquial, es considerado como un predictor temprano de daño endotelial, tiene como valores normales ($\leq 0,9$ o > 1.30). Mediante tablas cruzadas de correlación, arrojó los siguientes datos; el total de valores alterados fue de 19 (22%).

El grupo SOP con mayor relación de pacientes afectados, pertenece a OA/PCO a diferencia del menos afectado HA/PCO($n=8$, 9.2% VS $n=1$, 1.1% P: .023) El comportamiento de IBT como variable cuantitativa, muestra una media comparativa mayor para OA/PCO (1.2 ± 0.1 , P:0.23) y una dispersión mayor, con un rango superior mas amplio.

Gráfica 9

Gráfica 9



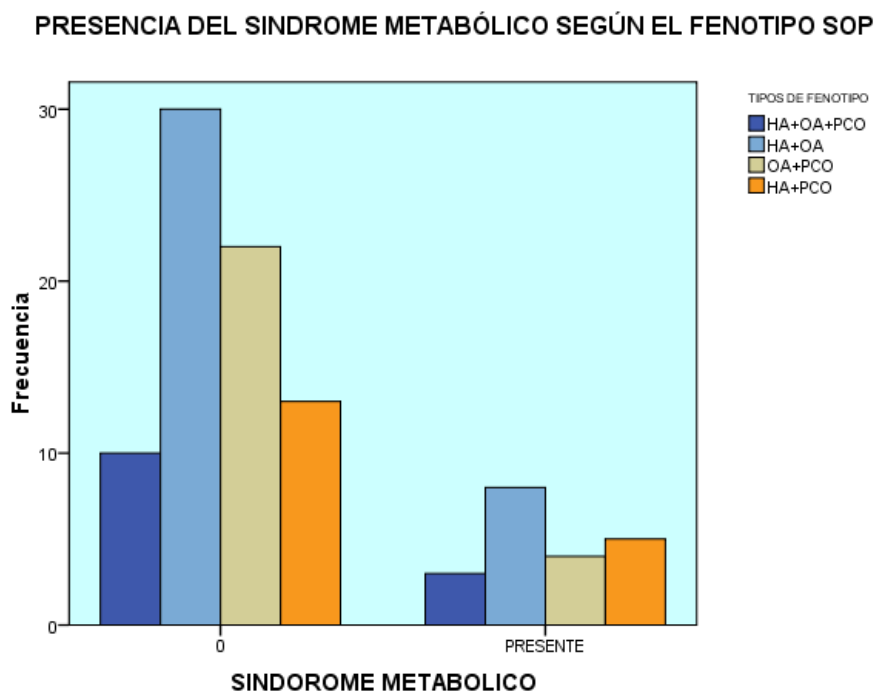
IBT; Índice Brazo/Tobillo

Si se recodifica la variable IBT de forma nominal, especificando los puntos de corte establecidos como de riesgo ateroesclerótico (≤ 0.9 y ≥ 1.24) se obtiene que HA/OA, tiene el menor riesgo y HA/PCO el mayor.

El síndrome metabólico, según los criterios del Adult Treatment Panel III, por sus siglas ATP III, estuvo presente en el 21.1% de todas las pacientes con SOP, el subgrupo con más pacientes afectados fue HA/OA a diferencia del menor HA/OA/PCO ($n=8$, 8.4%, VS $n=3$, 3.2 % P: .007)

A continuación se puede ver la frecuencia categórica de síndrome metabólico en los fenotipos, el de menor prevalencia como se ilustra fue HA/OA/PCO. Gráfica 10

Gráfica 10



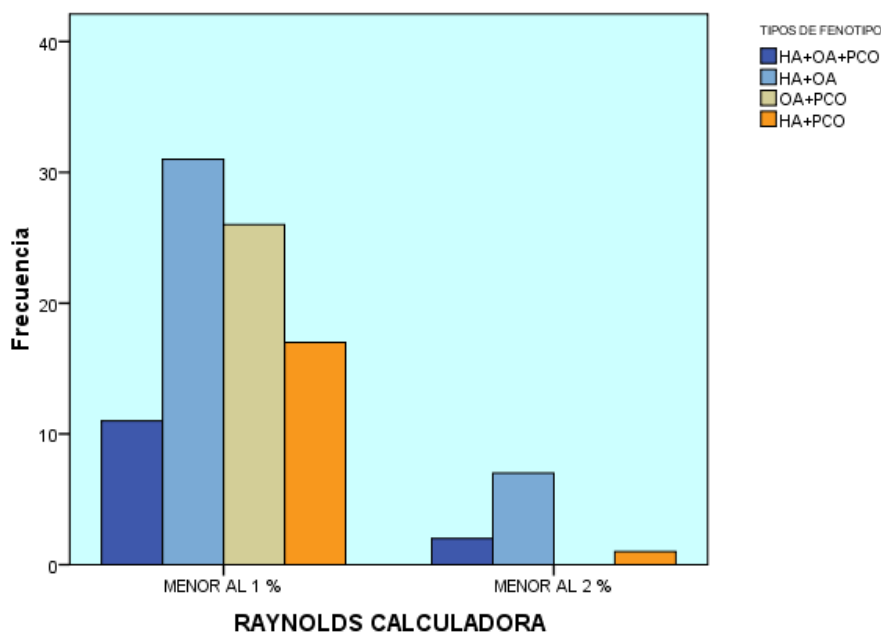
Con el objeto de contar con un instrumento de estimación objetiva del riesgo cardiovascular, los datos de cada una de las pacientes fueron introducidos a del sistema de cálculo en línea, es el sistema de Raynolds, que además de tomar los valores como; tensión arteria sistólica, HDL, CT, edad, implementa la utilidad de la Proteína C reactiva ultrasensible, cabe aclarar que en ambos sistemas se homogenizo la muestra para la edad,

Como se muestra en el riesgo estratificado existe homogeneidad en los diferentes grupos, pues la diversidad de datos arrojados por la calculadora, se limitó a tres valores e incluso en aquellas pacientes con alteraciones francas en el perfil de lípidos no se mostró diferencia significativa.

En el resultado arrojado por el cálculo de Raynolds, se obtuvieron resultados muy heterogéneos, dado que el grupo de HA/OA, presentó 7.4 % (n=7 IC .0778) a diferencia del resto de los grupos, en los cuales solo 1 a 2 pacientes presentaron un riesgo mayor al 1% de presentar eventos cardiovasculares a 10 años. Gráfica 11

ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR A 10 AÑOS

Gráfica 11



MODELO ANALÍTICO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MUTIVARIADO

DISEÑO

Dada la naturaleza de nuestra Cohorte (sanos) y que no se trata de casos y controles, ya que el objetivo general es identificar el estadio subclínico cardiometabólico de riesgo cardiovascular y no la presencia de la enfermedad; no es posible expresar de manera directa el RR (riesgo relativo) ya que se requiere de la presencia de enfermos y no de formas subclínicas.

Para expresar el coeficiente de regresión exponencial y emitir un OR (odds ratio) a cada uno de nuestros marcadores, que nos permita demostrar y ponderar su utilidad, se creó un MARL (Modelo Analítico de Regresión Logística).

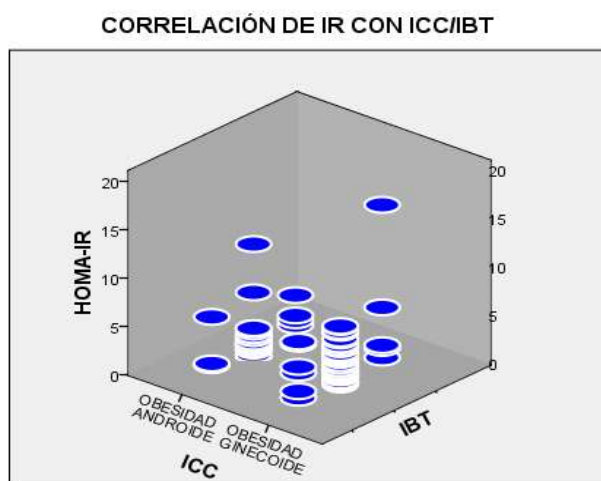
Mediante un análisis bivariado, para valorar el grado de interacción de la variable dependiente (que debe ser dicotómica, en el presente trabajo es la presencia o no de síndrome metabólico), con cada una de las covariables. Fue necesario discriminar entre variables independientes y confusoras; utilizando Chi-cuadrada para las categóricas; ANOVA para las variables cuantitativas (una sola vía paramétrica) o T-Student para valorar la diferencia entre las medias.

Se utilizó, la opción (Enter; introducir) del SPSS, el cual permitió seleccionar manualmente los coeficientes de regresión no nulos o significativos y discriminar aquellas no modificadoras para la presencia de Síndrome Metabólico; exhibiendo el grado de bondad de Hosmer-Lemeshow, que nos orienta sobre el ajuste global de nuestro modelo matemático, con emisión del coeficiente de regresión (cifra que utilizamos como OR) e intervalo de confianza con sus respectivos rango superior e inferior

Mediante el análisis jerárquico de nuestro modelo matemático predictivo, se seleccionaron las siguientes variables.

INSULINORRESISTENCIA (IR)

Tanto el análisis de correlación de HOMA-IR, codificado como variable ordinal (todas las cifras) como la codificación con puntos de corte (nominal dicotómica; es decir tiene o no IR), mostraron una relación directa con la obesidad central, esta es la primera variable dependiente útil para la construcción de nuestro MARL. Gráfica 12



Gráfica 12

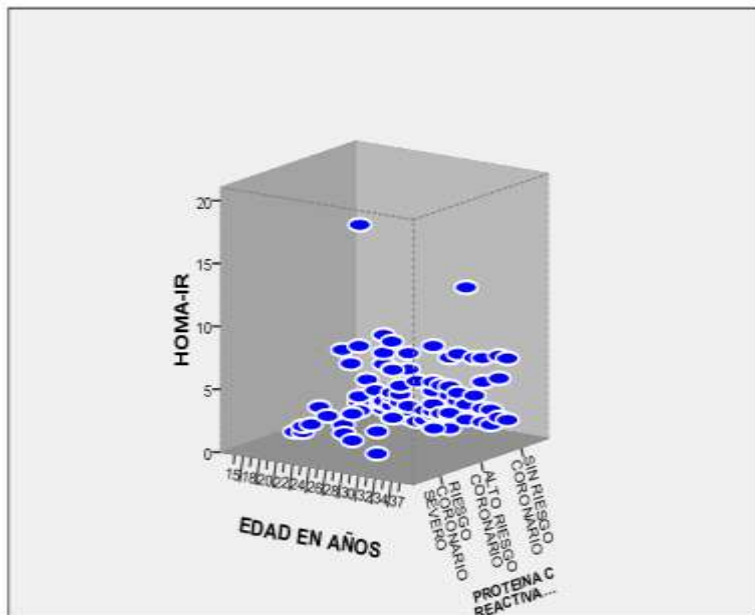
ICC: índice Cintura/Cadera IBT: Índice Brazo/Tobillo ANOVA P:00.23.

El índice Brazo/Tobillo, el cual ha mostrado utilidad como marcador temprano de daño endotelial, no parece tener relación estadísticamente significativa con el grado de insulinorresistencia, mediante la fórmula de la homeostasis.

La edad de las pacientes estudiadas (rango 15-38, media de 26 años), no parece tener relación directa con los niveles de insulinorresistencia.

Una PRC ($>3.0\text{mg/dl}$), como variable categórica, aceptada como de alto riesgo coronario, tiene un IC amplio ($P:<0.000145$), lo que la hace también un fuerte candidato para integrar nuestro modelo matemático. Gráfica 13

HOMA-IR Y CORRELACION CON LA EDAD Y LOS NIVELES DE PCR

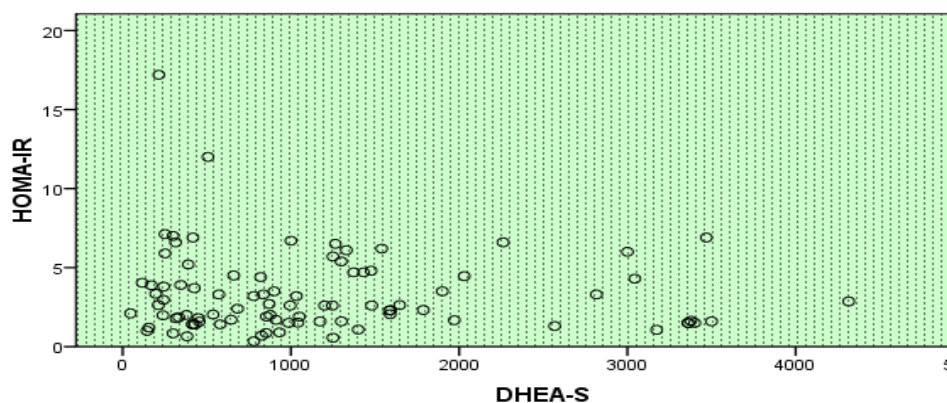


PCR: Proteína C Reactiva ultrasensible. Sin riesgo coronario: menor de 2.19; Alto riesgo coronario: 2.2 a 2.99; Riesgo coronario severo: 3.0mg/dl o mayor. ANOVA: .0034(PCR)

Gráfica 13

Los niveles de hiperandrogenismo bioquímico han sido reconocidos como de alto riesgo cardiovascular y se han relacionado de manera directa con insulinoresistencia, sin embargo como a continuación se ilustra no existe relación significativa. Gráfica 14

COORRELACIÓN DE HOMA-IR Y NIVELES SÉRICOS DE DHEA-S

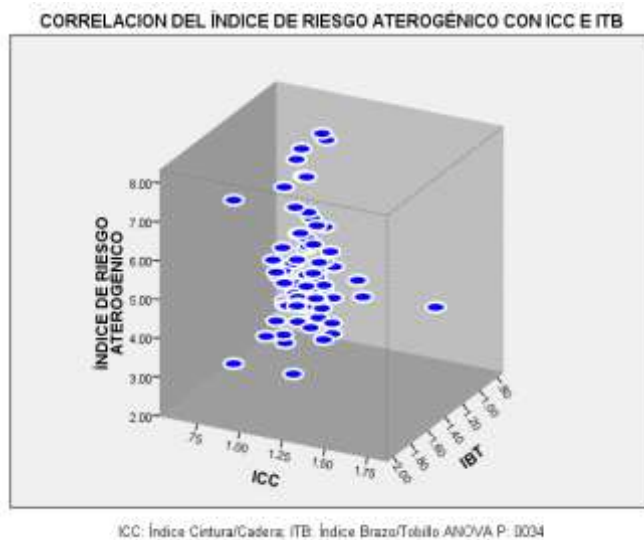


DHEA-S: Sulfato de Dehidroepiandrosterona P: 000.34

Gráfica 14

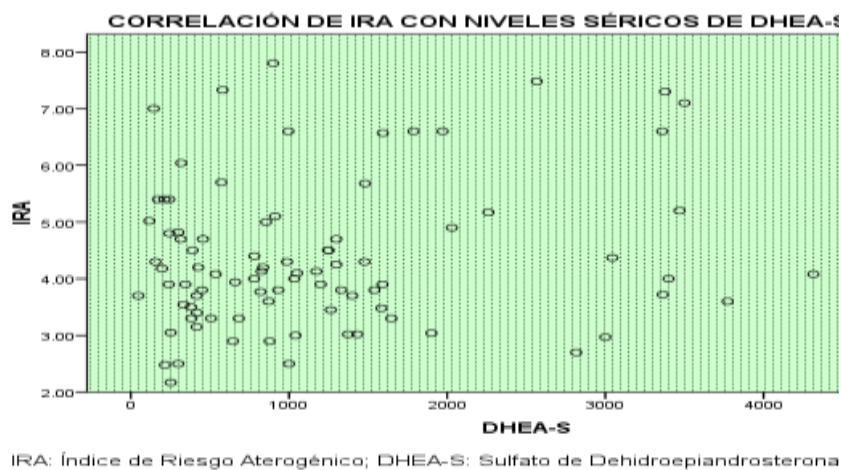
ÍNDICE DE RIESGO ATEROGÉNICO

Es otra de las variables, propuestas para el modelo matemático de predicción, es determinante la relación que existe con el grado de obesidad central (P.0004), expresado mediante la fórmula de índice Cintura/Cadera. A diferencia del Índice Brazo/Tobillo, el cual no muestra una relación significativa. Gráfica 15



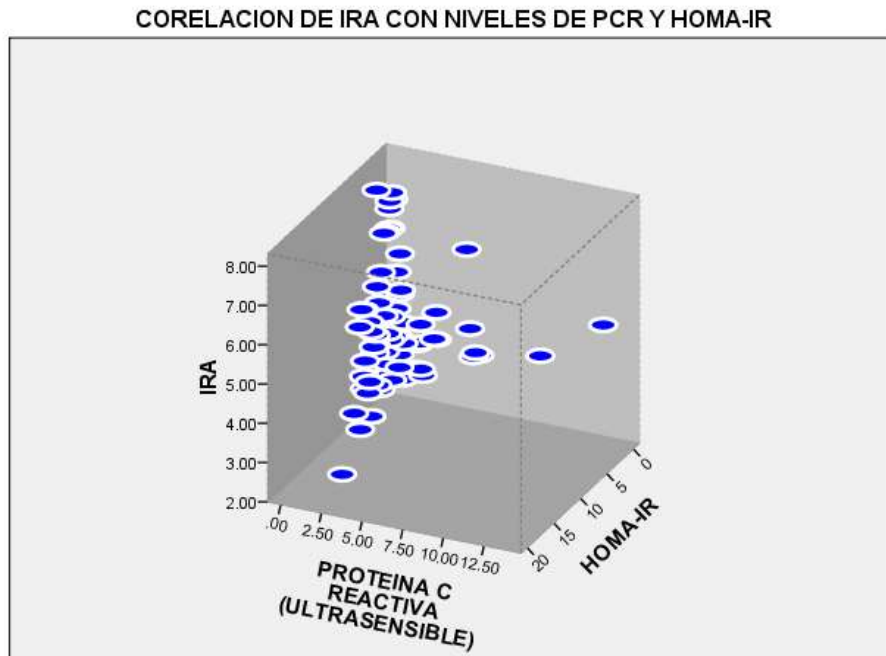
Gráfica 15

Tampoco el nivel de hiperandrogenismo bioquímico, a expensas de los títulos obtenidos de la Dehidroenpiandrosterona-sulfato, se relacionan con el grado de índice de riesgo iatrogénico. Gráfica 16



Gráfica 16

Niveles altos de Proteína C reactiva (altamente específica) son invariablemente proporcionales, a más altos índices de riesgo aterogénico, sobre todo cuando se tratan de niveles séricos por encima de 3 mg/dl. El grado de Insulinorresistencia no tiene relación, al menos de forma directa con un mayor riesgo aterogénico. Gráfica 17

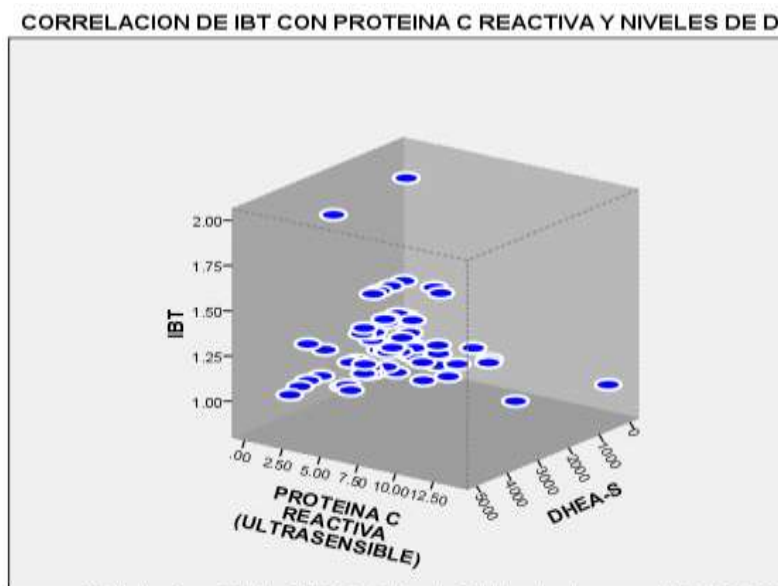


Gráfica 17

IRA: Índice de Riesgo Aterogénico; HOMA-IR: Fórmula de la Homeostasis para Insulinorresistencia ANOVA P: .034

ÍNDICE BRAZO TOBILLO (IBT)

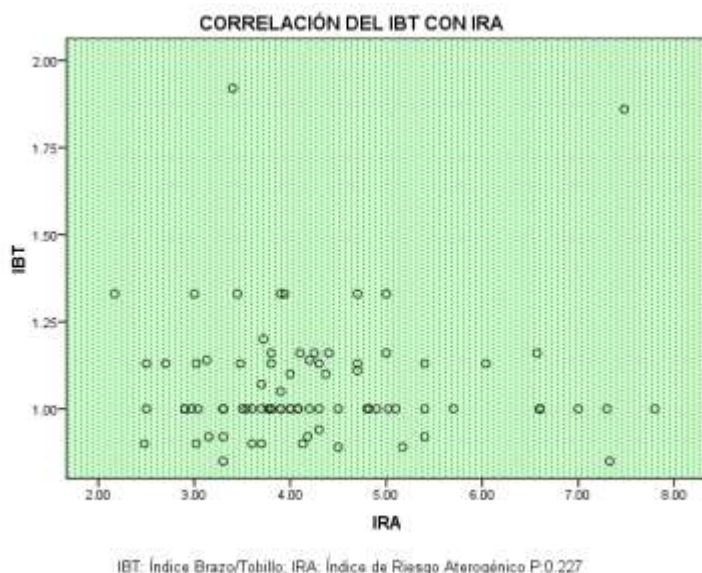
El IBT aunque se había mostrado en el análisis primario, como una probable variable independiente predictiva para nuestro modelo, en el análisis de varianza y significancia que se realizó, no mantiene una correlación lineal con el nivel de hiperandrogenemia, ni con los títulos séricos de PCR. Gráfica 18



Gráfica 18

IBT: Índice Brazo/Tobillo; DHEA-S: Sulfato de Dehidroepiandrosterona ANOVA P: 0.02

El IBT no se ve tampoco modificado con el grado de riesgo aterogénico, como se puede ver enseguida la distribución comparativa fue heterogénea. Gráfica 19



Gráfica 19

CONCLUSIONES

Las conclusiones se enlistan de la siguiente manera: el fenotipo más frecuente fue HA/OA (n=38, 40%), 40% tuvieron algún grado de obesidad, 32.3 % (n=30) de las pacientes con SOP presentaron hipercolesterolemia y 71% presentaron hipoalfalipoproteinemia. El fenotipo con mayor Índice de riesgo aterogénico fue HA/OA.

El fenotipo con mayor insulinoresistencia fue HA/PCO con un 7.5%; el 17% de los casos de SOP presentó valores de PCR alterados, el mayormente alterado fue HA/OA/PCO y en segundo lugar OA/PCO; el IBT estuvo afectado en el 22% de los casos de SOP.

En el apego a los objetivos primarios y generales del presente estudio y como se menciona en el título, se buscó encontrar el peso estadístico predictivo de los marcadores de riesgo cardiometabólico, después de aplicar MARL, se obtuvo el siguiente modelo.

MODELO ANALÍTICO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Variable	Exp(B) OR	IC 95.0% para EXP(B) P Valor
ICC(<0.85)	<u>4.36335</u>	<0.0001
HDL(<40mg/dl)	<u>15.92048</u>	<,0.032

RA (>4.5)	<u>1.98433</u>	<.0034
HOMA-IR (>5.2)	<u>3.185</u>	.0456
PRC (>3.0mg/dl)	<u>6.211</u>	<.0001
IBT(≤0.9)	<u>1.2913</u>	.00562
DHEA-S	<u>1.450</u>	.00456

. DISCUSIÓN

Desde que se describió la asociación del síndrome X, como inicialmente se llamo al síndrome metabólico, se han reconocido una amplia gama de entidades inflamatorias crónicas. Dado que el objetivo del presente estudio, es detectar estadios subclínicos para intervenir en la historia natural de la enfermedad y no permitir que esta se presente; se diseñó el anteriormente descrito modelo matemático, en base a las variables independientes para la aparición de SM, emitiendo OR para cada variable.

El fenotipo más frecuente fue HA/OA (n=38, 40%) nada concordante son otros estudios; donde este fenotipo ocupa el 11.4% y el más frecuente es HA/OA/PCO (58.6%)⁽²³⁾ En el 60% de las pacientes con SOP coexiste la obesidad; ^(13,14) En el presente estudio solo el. 40% tuvieron algún grado de obesidad

La Dislipidemia, es la anomalía metabólica más común encontrada en SOP, con una prevalencia del 70%.⁽²⁹⁾ Aquí se encontró que 32.3 % (n=30) de las pacientes con SOP presentaron hipercolesterolemia y el fenotipo mas afectado fue HA/OA (n=16, 17.2% P: .053). La Hipoalfalipoproteinemia, se presentó en 64 de los casos (71%), siendo la variante de dislipidemia más frecuente.

La hiperandrogenemia esta presente en un 20 a 25%; con hipersecreción suprarrenal y mayor concentración de Dehidroepiandrosterona Sulfatada (DHEAS).^(9,10) Aquí también sin duda fue el principal andrógeno alterado, hasta en el 78% de todos los fenotipos, excepto en OA/PCO P >.001.

Ehrmann en 1999 encontró que una tercera parte (33.4%) de las pacientes estudiadas con SOP cumplían con los criterios de SM,^(29,4) En el presente estudio estuvo presente en el 21.1% de todas la pacientes con SOP, el subgrupo con mas pacientes afectados fue HA/OA a diferencia del menor HA/OA/PCO (n=8, 8.4%, VS n=3, 3.2 % P: .007)

Boulman encontró que un 36.8% de las pacientes con SOP tenían niveles de PCR >5mg/L, comparados con 9.6% de los controles.⁽⁴²⁾ La PCR en esta población estudiada estuvo alterada en 17 pacientes lo que representa un 19%, el grupo con mas altos títulos séricos fue compartido por HA/OA/PCO y OA/PCO(n=5, 5.6%) y el fenotipo con mas bajos títulos fue HA/PCO(n=3, 3.4% P: .043)

La obesidad androide definida por ICC, tiene un OR de 4.3 P: <.0001; la disminución de HDL por debajo de 40 mg/dl mostró un OR de 15.92 P: <.032; Un titulación sérica de PRC >3.0mg/dl tuvo un OR de 6.2 P: <.0001

No es posible distinguir el riesgo metabólico del riesgo cardiovascular y poderlas considerar dos entidades distintas, ya que en diferente o igual plano constituyen el mismo resultado a largo plazo, que es la presentación de eventos cardiovasculares, los cuales repercuten de manera significativa la morbimortalidad y representan un problema mundial de salud pública.

Sin embargo no es necesario discriminar o descalificar a los fenotipos; para la búsqueda e identificación del riesgo preclínico.

La obesidad androide / HDL por debajo de 40 mg/dl / PRC >3.0mg/dl son los que más fuerte valor predictivo tiene y la sola presencia de alguno de ellos nos debe alertar, para implementar todas las medidas necesarias y evitar las complicaciones cardiometabólicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katerina HP. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res* 2007;68:209–217
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
3. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *Engl J Med*. 2005;352(12):1223-1236.
4. Williams W. *Clinical Obstetrics and Gynecology* Volume 50, Number 1, 2007, 226–243.
5. Flier JS. Polycystic Ovarian Syndrome: An Evidence-based Approach to Evaluation and Management of Diabetes and Cardiovascular Risks for Today's Clinician. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 65: 134-207.
6. Birdsall MA, Farquhar C, White H. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126: 32-5.
7. I. Matalliotakis. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 455-62
8. El Mkaem. Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2001;50:2164-8.
9. Karen I. Polycystic ovary syndrome and the postmenopausal woman *Journal of the British Menopause Society* Vol. 12 No. 4 December 2006 143
10. McCarney CR. Implications for polycystic ovary syndrome. *Sem Reprod Med* 2002; 20: 317-26.
11. Barbieri RL, Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-9.
12. Poretsky L, Grigorescu. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth 1 receptors in normal human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 61:355-62.
13. Marcin Stankiewicz. *Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome; A Practical Guide* Research Centre for Reproductive Health of The University of Adelaide South Australia 2003 Vol 1.
14. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust* 2004 Feb 2; 180 (3): 132-7.
15. Pierpoint T. Women with polycystic ovary syndrome at long-term followup. *Clin Epidemiol* 1998; 51: 581-6.
16. Hud JA Jr. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992; 128: 941-4.
17. Gilkison C, Stuart CA. Assessment of patients with acanthosis nigricans skin lesions for hyperinsulinemia, insulin resistance and diabetes risk. *Nurse Pract* 1992; 17: 26-8.
18. Penttila TL, Obesity regulates bioavailable testosterone levels in women with or without polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 71: 457-61.
19. Consensus Workshop Group. The Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2004;81:19-25.

20. Azziz R. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-45.
21. Thomas M. Barber. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: Implications for the management of polycystic ovary syndrome *Clinical Endocrinology*. Vol 14. No 4. 2007 522-535 *Reproductive BioMedicine Online*.
21. Thomas M. Barber. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: Implications for the management of polycystic ovary syndrome *Clinical Endocrinology* - Vol 14. No 4. 2007 522-535.
22. The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS) - an extended critical análisis *Clinical Endocrinology* 1365-2265.2007.
23. Blagovest Pehlivanov. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, October 2007; 23(10): 604–609
24. American Association of Clinical Endocrinologists Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. Hyperandrogenic Disorders Task Force. *Endocrine Practice* 2001; 7: 120-34.
25. Morten B. Sorensen. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Relat Metab Disord* 2002; 26: 883-96.
26. Jie Uei. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on clinical, endocrine and metabolic factors in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, July 2008; 24(7): 392–398
27. Yilmaz Sahin. The effects of metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* (2007)67, 904–908.
28. Rosenbaum D, Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expresión of Glut-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 1993; 264:197-202.
29. Van der Spuy ZM. Cyproterone acetate for hirsutmetabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metab Clin Exp* 1994; 43 (6): 706-13.
29. Wild S. Long term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. 1999;455(7): 486-96.
30. Thomas M. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Oxford Centre for Diabetes, Hum Fertil* 2000; 3: 101-5.
31. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). *JAMA*. 2001;285(19):2486-96.
32. Liao Y. Evaluation of adult treatment. Panel III. Criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2004;27(4):978-83.
33. Sawaek. Prevalence of the metabolic syndrome in Asian women with polycystic ovary syndrome: Using the International Diabetes Federation criteria. *Gynecological Endocrinology*, March 2007; 23(3): 153–160.
34. Karen Ireland. Polycystic ovary syndrome and the postmenopausal woman *Journal of the British Menopause Society* Vol. 12 No. 4 December 2006 143.
35. Sharma ST. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in women with PCOS: treatment with insulin sensitizers. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 jun (2): 245-60.

36. Meyer C et al. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(10): 5711-6.
37. Morten B. Severe endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome is only partially explained by known cardiovascular risk factors. *Clinical Endocrinology* (2006) 65,655–659.
38. Boudreaux MY. Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: results of an 8-year follow-up. *Curr Diab Rep.* 2006;6:77–83.
39. Kunselman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165–169.
40. Feigenbaum SL, Yang J, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1357–1363.
41. Talbott EO. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5454–5461.
42. Boulman N. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2160–2165.
43. Betteridge D. Cholesterol is the major atherogenic lipid in NIDDM. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 1997; 13: 99-104.
44. Gotto AM. The metabolic syndrome: a call to action. *Coronary Artery Disease.* 2006;17:77-80.
45. Haverkate F. Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462–466.
46. Mithat Bahcecia. Serum C-Reactive Protein (CRP) Levels and Insulin Resistance in Non-Obese Women with Polycystic Ovarian Syndrome, and Effect of Bicalutamide on Hirsutism, CRP Levels and Insulin Resistance *Horm Res* 2004;62:283–287
47. Haverkate F. Pectoris Study Group: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462–466.
48. RIDKER PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
49. E. Diamanti-Kandarakis. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome *European Journal of Clinical Investigation* (2006) 36, 691–697.
50. Cesare Battaglia. Vascular Risk in Young Women With Polycystic Ovary and Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Society statement.* Vol. 111, no. 2, part 1, Feb 2008.
51. Dorte Glintborg. Soluble CD36 and Risk Markers of Insulin Resistance and Atherosclerosis Are Elevated in Polycystic Ovary Syndrome and Significantly Reduced During Pioglitazone. *Diabetes Care* 31:328–334, 2008.
52. Newman A. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group.* *Circulation* 1993;88:837-45.
53. Mark A Espeland. Measurement characteristics of the ankle-brachial index: results from the Action for Health in Diabetes study. *Vascular Medicine* 2008; 13: 225-233.
54. Richard S Legro. Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular Disease: A Premature Association? *Endocrine Reviews* 24(3):302–312.

55. Peter W.F. Prediction of First Events of Coronary Heart Disease and Stroke With Consideration of Adiposity. American Heart Association, *Circulation* 2008;118;124-130.
56. Wolf Mark Cobain. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117;743-753
57. Meta-analysis. Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk *JAMA*. 2008;300(2):197-208.
58. Weatherley BD. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovasc Disord*. 2007;7-73.
59. Robert Thomann. Differences in low-grade chronic inflammation and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus and women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, April 2008; 24(4): 199–206.
60. H. Hassa. Comparison of clinical and laboratory characteristics of cases with polycystic ovarian syndrome based on Rotterdam's criteria and women whose only clinical signs are oligo/anovulation or hirsutismo *Arch Gynecol Obstet* (2006) 274:227–232