



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y RIESGO
CARDIOVASCULAR: COMPARACIÓN ENTRE
ADOLESCENTES MEXICANAS CON SÍNDROME DE
OVARIOS POLIQUÍSTICOS Y SUS CONTRAPARTES
OBESAS Y EUTRÓFICAS.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DR. ALFONSO DE JESÚS MARTÍNEZ GARCÍA

DIRECTORA DE TESIS
DRA. NAYELY GARIBAY NIETO



MÉXICO, D.F.

FEBRERO

2012



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.

Dra. Nayely Garibay Nieto
Directora de Tesis

Dr. Alfonso de Jesús Martínez García
Autor

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermano (Alfonso, Patricia y Cristóbal) por su apoyo incondicional.

A mis pacientes Gabino y Hugo por compartir conmigo su alegría por la vida.

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

A la Dra. Norma Alicia Balderrabano Saucedo por su apoyo en la realización de todos los ultrasonidos carotídeos y quién resultó esencial en la realización de este trabajo.

ÍNDICE

SECCIÓN	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
HIPÓTESIS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
A) DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	13
B) POBLACIÓN Y MUESTRA	13
C) CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN	14
D) CLASIFICACIÓN DE VARIABLES	17
E) PROCEDIMIENTOS	18

RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS	31

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR: COMPARACIÓN
ENTRE ADOLESCENTES MEXICANAS CON SÍNDROME DE OVARIOS
POLIQUÍSTICOS Y SUS CONTRAPARTES OBESAS Y EUTRÓFICAS.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es una endocrinopatía caracterizada por oligo o anovulación, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos¹. Representa una de las enfermedades más frecuentes en mujeres en edad reproductiva afectando aproximadamente del 6 al 10% de éstas.^{2,3,4,5} El SOP es una enfermedad multifacética en la que sus manifestaciones clínicas varían desde la adolescencia hasta la edad postmenopáusia y en donde, en la mayoría de las pacientes, se encuentran características del síndrome metabólico particularmente la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.⁶ Así mismo, una gran parte de las pacientes con SOP son obesas⁷, por lo que el grado en el que la obesidad y el síndrome de ovarios poliquísticos interactúan resulta de gran importancia.⁸

Se ha sugerido que las pacientes con SOP tienen mayor riesgo de presentar enfermedad arterial coronaria y un evento cardiovascular en la edad adulta.⁹ La enfermedad arterial coronaria en dichas pacientes se atribuye a que existen múltiples factores de riesgo cardiovascular que pueden coexistir en el SOP, entre los cuales se encuentran el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia.^{10,11,12,13} En los últimos años se ha propuesto al hiperandrogenismo como un factor de riesgo cardiovascular independiente en las pacientes con SOP,⁸ abriéndose un área de estudio nueva en dicha patología.

La enfermedad arterial coronaria, es la segunda causa de muerte en mujeres en México¹⁴, por lo que la prevención y modificación de factores de riesgo cardiovascular es de suma importancia. La disfunción endotelial es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad cardiovascular, en especial de la enfermedad arterial coronaria, y representa un elemento clave en el desarrollo de la aterosclerosis.¹⁵ La disfunción endotelial es un marcador temprano de aterosclerosis y un factor pronóstico de enfermedad arterial coronaria.¹⁶ Actualmente ya se ha demostrado la existencia de disfunción endotelial en mujeres adultas con síndrome de ovario poliquístico.^{17,18}

Para poder implementar programas de prevención primaria dirigidos a pacientes con SOP resulta imprescindible caracterizar su perfil de riesgo cardiovascular. El estudio de la función endotelial permite evaluar el inicio de la aterosclerosis y por lo tanto es de gran utilidad en la evaluación del perfil de riesgo cardiovascular. Siendo el SOP una enfermedad que puede diagnosticarse desde la adolescencia resulta de gran importancia el estudio de la función endotelial y el riesgo cardiovascular en dicha etapa.

ANTECEDENTES

Existen diferentes métodos que permiten identificar la presencia de disfunción endotelial. La dimetilarginina asimétrica (ADMA, por sus siglas en inglés) es una molécula inhibidora de la sintetasa de óxido nítrico. Niveles elevados de ADMA disminuyen la formación de óxido nítrico y se han relacionado con disfunción endotelial. Los niveles séricos de ADMA se encuentran elevados en diferentes patologías como por ejemplo dislipidemia¹⁹²⁰, diabetes mellitus²¹²² e hipertensión arterial²³ entre otras. Recientemente se ha descrito la existencia de niveles séricos anormalmente elevados de ADMA en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos.²⁴

Las moléculas de adhesión celular solubles entre las que se encuentran sICAM-1 (molécula de adhesión intercelular soluble) y sEselectina (molécula de adhesión leucocitaria soluble), reflejan un estado de inflamación crónica y activación endotelial por lo que también son consideradas marcadores de disfunción endotelial.²⁵ Dichas moléculas se han visto implicadas en diversas patologías como son hipertensión arterial sistémica, obesidad, diabetes y el síndrome de ovarios poliquísticos.^{26, 27, 28}

Actualmente entre los diferentes métodos de imagen que existen para evaluar la progresión de la aterosclerosis se encuentra el ultrasonido doppler carotídeo, el cual ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad debido a su alta reproducibilidad, bajo costo y facilidad para su aplicación.²⁹ El ultrasonido doppler carotídeo permite realizar la medición del grosor de la íntima media carotídea (CIMT, por sus siglas en inglés) la cual se relaciona directamente con los cambios estructurales producidos por la aterosclerosis en los vasos. Estudios prospectivos han encontrado una relación directa entre el grosor de la íntima

media carotídea y el infarto agudo del miocardio así como también de la enfermedad vascular cerebral³⁰³¹

Existen pocos estudios en adolescentes con SOP en los que se haya demostrado la existencia de disfunción endotelial. Estudiar a una población de mujeres adolescentes con SOP tiene varias ventajas, una de las cuales es el tiempo de evolución de la enfermedad, que a diferencia de las mujeres adultas, este es menor y por lo tanto el estudio de estas pacientes nos podría revelar los efectos más incipientes de dicha patología en cuanto a progresión de la aterosclerosis. Mediante la medición de las moléculas de adhesión celular sE-selectina, sICAMI, así como también de ADMA es posible evaluar si existen datos de disfunción endotelial en dichas pacientes. Así mismo mediante el ultrasonido Doppler carotídeo se puede evaluar el CIMT lo cual nos permitiría conocer si existen cambios estructurales relacionados con aterosclerosis en adolescentes con SOP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente el perfil de riesgo cardiovascular y su relación con la enfermedad aterosclerótica en pacientes adolescentes con síndrome de ovarios poliquísticos no está completamente descrito. Existe aún controversia sobre la implicación del hiperandrogenismo como factor agravante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

JUSTIFICACIÓN

El SOP se detecta habitualmente en la etapa adulta por problemas de infertilidad, sin embargo las primeras manifestaciones clínicas y complicaciones cardiometabólicas se manifiestan desde las etapas tempranas de la adolescencia e incluso algunas en la etapa premenárgica. Estas pacientes tienen riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular temprana por lo que es indispensable caracterizar el perfil de riesgo cardiovascular en adolescentes con SOP para poder generar estrategias adecuadas de prevención primaria para enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Evaluar si dicha población cursa con datos de disfunción endotelial nos permitiría conocer si el proceso de aterosclerosis ya ha iniciado en estas mujeres. Así mismo estudiar el comportamiento de los marcadores de daño endotelial y CIMT en pacientes obesas con SOP comparadas con pacientes obesas sin SOP permitirá evaluar si el hiperandrogenismo puede ser considerado como un factor de riesgo cardiovascular independiente. Dicha información podría ser de gran relevancia, ya que al caracterizar el perfil de riesgo cardiovascular será posible evaluar la efectividad de tratamientos específicos dirigidos a disminuir o detener el proceso de aterosclerosis.

OBJETIVOS

- 1) Determinar las concentraciones de las moléculas solubles: sE-selectina, sICAM-1 y de ADMA en pacientes adolescentes con SOP y compararlas con controles obesas y eutróficas sin SOP.
- 2) Realizar la medición del grosor de la íntima media carotídea mediante USG-Doppler en pacientes adolescentes con SOP y compararla con controles obesas y eutróficas sin SOP.
- 3) Comparar las características clínicas y los perfiles endocrino y metabólico de las pacientes con SOP y sus contrapartes obesas y eutróficas sin SOP.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en las concentraciones séricas de s-ICAM-1, sE-Selectina y ADMA entre adolescentes con SOP y sus contrapartes obesas sin SOP y eutróficas?

¿Existen datos sugerentes para considerar al hiperandrogenismo un factor de riesgo cardiovascular independiente en adolescentes mexicanas con SOP?

HIPÓTESIS

Las adolescentes obesas con SOP tendrán mayores concentraciones de moléculas de adhesión (sICAM, sE-selectina), niveles más elevados de ADMA y un mayor grosor de íntima media carotídea comparadas con las adolescentes con obesidad sin SOP y adolescentes eutróficas por lo que dicho hallazgo apoyará la teoría de que el hiperandrogenismo es un factor de riesgo cardiovascular independiente.

MATERIAL Y MÉTODOS

A) Diseño de Investigación:

Se realizó un estudio transversal comparativo donde se estudiaron tres grupos de pacientes: 15 adolescentes obesas con SOP, 15 adolescentes obesas sin SOP y 12 adolescentes eutróficas como grupo control tomando en cuenta los siguientes criterios de inclusión y de exclusión respectivos para cada grupo:

B) Población y muestra:

El cálculo de la muestra: la muestra fue elegida por conveniencia y se escogieron a pacientes adolescentes mexicanas que acudieron a las Clínicas de Endocrinología y Medicina del Adolescente del Hospital Infantil de México entre el periodo comprendido de enero 2009 a enero 2011.

C) Criterios de inclusión y de exclusión por grupo:

Grupo de pacientes obesas con SOP (GRUPO SOP):

Criterios de Inclusión:

- Pacientes del sexo femenino que acudieron a las Clínicas de Endocrinología y Medicina del Adolescente del Hospital Infantil de México entre enero 2009 a enero 2011.
- Pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos del *National Institutes of Health* (NIH 1990) para el diagnóstico de SOP: oligomenorrea, hiperandrogenismo clínico (hirsutismo de acuerdo a escala Ferriman Gallwey ≥ 8), o hiperandrogenismo bioquímico (concentraciones séricas elevadas de andrógenos por arriba de los rangos normales para edad y sexo). Ausencia de otras patologías que pudieran ocasionar hiperandrogenismo u oligomenorrea.
- Ausencia de otras patologías demostrables sin contar la obesidad.
- Haber cumplido por lo menos 2 años posteriores a la menarca.
- Estadio puberal III a V según la escala de Tanner.
- IMC $\geq p95$ para edad y sexo según las tablas diseñadas por el *National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000*.
- Haber firmado la carta de consentimiento informado los padres de las pacientes en las que manifestaron su aceptación de participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Padecer de alguna patología demostrable sin incluir la obesidad, por ejemplo: pacientes con hiperplasia adrenal congénita, síndrome de Cushing, tumores productores de andrógenos, disfunción tiroidea, hipogonadismo hipogonadotrópico, falla ovárica prematura, hiperprolactinemia y administración exógena de andrógenos.
- Haber recibido tratamiento farmacológico previo con medicamentos antihipertensivos, hipolipemiantes o sensibilizadores de la acción de insulina (biguanidas).

Grupo de pacientes obesas sin SOP (GRUPO OB):

Criterios de Inclusión:

- Pacientes del sexo femenino que acudieron a las Clínicas de Endocrinología, Medicina del Adolescente y Clínica de Obesidad del Hospital Infantil de México entre enero 2009 a enero 2011.
- Haber cumplido por lo menos 2 años posteriores a la menarca.
- Estadio puberal III a V de Tanner
- Ausencia de SOP de acuerdo a los criterios de NIH: No presentar oligomenorrea, no presentar hiperandrogenismo clínico (Hirsutismo de acuerdo a escala Ferriman Gallwey ≥ 8) y no presentar hiperandrogenismo bioquímico
- $IMC \geq 95$ para edad y sexo según las tablas diseñadas por el *National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000.*

- Haber firmado la carta de consentimiento informado los padres de las pacientes en las que manifestaron su aceptación de participar en el estudio.

Grupo de pacientes eutróficas (Grupo EUT)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN CONTROLES EUTRÓFICAS SIN SOP:

- Pacientes del sexo femenino que acudan a la consulta de Clínicas de Obesidad y/o Medicina del Adolescente del Hospital Infantil de México sin antecedentes de oligomenorrea, hirsutismo, acné, obesidad u otros datos clínicos de resistencia a la insulina entre enero 2009 a enero 2011.
- Edad entre 12 y 18 años
- Haber cumplido por lo menos 2 años posteriores a la menarca.
- Estadio puberal III a V de Tanner.
- Ausencia de SOP de acuerdo a los criterios del NHI: No presentar oligomenorrea, no presentar hiperandrogenismo clínico (Hirsutismo de acuerdo a escala Ferriman Gallwey ≥ 8) y no presentar hiperandrogenismo bioquímico
- $IMC \leq p75$ para edad y sexo según las tablas diseñadas por el *National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000*.
- Haber firmado la carta de consentimiento informado los padres de las pacientes en las que manifestaron su aceptación de participar en el estudio.

D) Definición de las variables de estudio:

Variable independiente: El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y el índice de masa corporal (IMC) fueron definidas como las variables independientes.

Variables dependientes: Los niveles séricos de s-ICAM-1, sE-Selectina , ADMA y el grosor de la íntima media carotídea (CIMT) fueron definidas como las variables dependientes.

El SOP se definió como la presencia de los siguientes cuatro criterios:

- 1.- Oligo-anovulación o anovulación (intervalos intermenstruales de 45 días o más o bien menos de 8 menstruaciones por año).
- 2.- Datos clínicos de hiperandrogenismo definidos por: a) Hirsutismo basado en un puntaje mayor a 8 en la Escala de Ferriman Gallwey
- 3.-Datos bioquímicos de hiperandrogenismo: Androstenediona, Testosterona o Dehidroepiandrosterona (DHEA) que se encuentren por arriba del percentil 95 ajustado para la edad y estadio de desarrollo sexual de Tanner.
- 4.- En todos los casos deberá excluirse los diagnósticos de variedad no clásica de hiperplasia adrenal congénita, síndrome de Cushing, Tumores productores de andrógenos, disfunción tiroidea, hipogonadismo hipogonadotrópico, falla ovárica prematura, hiperprolactinemia y administración exógena de andrógenos.

E) Procedimientos:

Los grupos de comparación (Grupo OB y Grupo EUT) fueron pareadas por edad y estadio puberal con las pacientes del Grupo SOP. Además las pacientes del Grupo OB fueron pareadas por IMC con las pacientes del grupo SOP.

A todas las pacientes del estudio se les realizó antropometría, examen físico, perfil lipídico, glucosa sérica en ayuno, índice de resistencia a la insulina (HOMA, homeostasis model assesment)³², perfil hormonal, medición de ovarios mediante USG pélvico, medición de concentraciones séricas de moléculas de adhesión (E-selectina y sICAM-1) y de ADMA, USG carotídeo con medición del CIMT.

A todas las pacientes se les realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa con una carga de glucosa de 1.75g por kg de peso, dosis máxima de 75g y con un período de ayuno de 12hrs. Se tomó muestra basal para determinación de glucosa e insulina y una muestra a las 2hrs posteriores a la carga para determinación de glucosa e insulina. La respuesta a la prueba de tolerancia a la glucosa se realizó para establecer la presencia de intolerancia a los carbohidratos y excluir diabetes, según los puntos de corte internacionales (glucosa de ayuno ≥ 126 mg/dL, o glucosa ≥ 200 a las 2hrs para diagnóstico de diabetes mellitus y valores en ayuno entre 100-125 mg/dL o bien entre 140-200 a las 2hrs postcarga para intolerancia a los carbohidratos). Con estos datos se calculó el HOMA³².

b) Se realizó perfil lipídico completo (colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y colesterol LDL).

c) Se determinaron los niveles de los siguientes andrógenos: androstenediona, testosterona total, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAs). Las muestras fueron tomadas

entre el día 3-5 del ciclo menstrual en el caso de las pacientes de los grupos OB y grupo control. En el caso de las pacientes del grupo SOP se tomó en forma aleatoria debido a la oligomenorrea.

Medición de moléculas de adhesión:

Estas fueron determinadas en el laboratorio de farmacología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Las determinaciones de E-selectina y sICAM-1 se realizaron a través de ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) disponibles comercialmente (Immulate, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA, USA), para los cuales se tomaron muestras de 10ml de sangre venosa en tubos sin anticoagulante en condiciones de 10 a 12 horas de ayuno. Estos procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo a las instrucciones proporcionadas por el fabricante en el inserto de cada Kit, considerando los controles y parámetros de calidad especificados por el proveedor.

Medición de las concentraciones séricas de ADMA:

Las concentraciones séricas de ADMA se determinaron por medio de ELISA mediante equipos disponibles comercialmente (Immundiagnostik AG Bensheim) y también se procesaron mediante las instrucciones procesadas por el fabricante.

Ultrasonido carotídeo y medición de CIMT:

A todas las pacientes del estudio se les realizó un ultrasonido carotídeo mediante ultrasonografía B de alta resolución y ultrasonido doppler (Transductor lineal de alta frecuencia ,General Electric®) con la finalidad de determinar el CIMT. El CIMT fue medido mediante un software especial (Vivid i®) que delimita los bordes de la pared del

vaso delimitando la íntima media. El CIMT mediante ultrasonido carotideo se define como la distancia entre la interfase donde inicia la capa íntima hasta donde empieza la capa adventicia de la arteria carótida. Bajo condiciones de temperatura y luz controladas los estudios se realizaron con las pacientes en posición supina con un ligero inclinamiento de la cabeza y tórax de 35 grados y una rotación de 45 grados de la cabeza. Se exploró la carótida común izquierda en plano longitudinal y se determinó el CIMT en las paredes posterior y anterior del vaso. El estudio fue realizado por la misma cardióloga pediatra especialista en ecocardiografía y experimentada en ultrasonidos carotídeos sin conocer el grupo al que pertenecían las pacientes siguiendo el procedimiento descrito por Pignoli et al³³.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se llevo a cabo usando el programa SPSS 13.0® versión para Windows®. Se realizaron las prueba de T-Student para muestras no pareadas o la U de Mann-Whitney para realizar el análisis de variables con distribución normal o con distribución no normal respectivamente. Los resultados se expresaron mediante medias con sus desviaciones estándar. Para determinar la significancia estadística de las diferencias entre los grupos se realizó análisis de la varianza así como un análisis “*post hoc*”. La correlación entre factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y nuevos se realizó mediante el método de Pearson. Un valor $\leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Un total de 42 pacientes completó el estudio: 12 controles eutróficas (grupo EUT), 15 pacientes obesas (grupo OB) y 15 pacientes con SOP (grupo SOP). Las características clínicas y antropométricas se resumen en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad y talla entre los tres grupos. Las pacientes del grupo con SOP y del grupo OB evaluadas en este estudio compartieron las siguientes características: eran obesas y con una cintura en promedio mayor al percentil 95 para la edad así como presencia de resistencia a la insulina manifestada por un índice de HOMA promedio mayor a 3. El peso, el IMC y la circunferencia abdominal fueron significativamente mayores en el grupo OB y SOP en comparación al grupo EUT. El tamaño de los ovarios medido mediante USG pélvico, el puntaje de la escala de Ferriman-Gallwey y los ciclos menstruales fueron significativamente mayores en el grupo SOP en comparación a los otros dos grupos.

Tabla 1: Características clínicas y antropométricas

	EUT (n 12)	OB (n 15)	SOP (n 15)
Edad (años)	16±2.6	14.4±1.7	17.2±3.3
IMC(Kg/m ²)	22.5±2.7	30.2±1.9**	29.8±5.4**
Peso (Kg)	53.3±6.2	75.7±8.9**	74.9±15.9**
Talla (m)	1.54±0.03	1.58±0.05	1.58±0.06
Cintura (cm)	76.7±6.2	88.9±6.4**	92.7±11.5**
Ovario Derecho (cm)	6.4±3.4	5.5±2.9	13.1±5.3**∅ ∅
Ovario Izquierdo(cm)	7.1±5.1	5.6±3.1	11.1±3.8** ∅ ∅
Ferriman	7.58±4.58	6.86±2.98	13.27±5.4** ∅ ∅
Ciclos (días)	29.9±1.9	33±9.6	82.5±74.2** ∅

*= p<0.05 vs EUT ** = p<0.01 vs EUT ∅=p<0.05 vs OB , ∅ ∅=p<0.01 vs OB

El perfil hormonal de los grupos se aprecia en la Tabla 2. La insulina y el índice de HOMA fueron significativamente mayores en el grupo OB y el grupo SOP en comparación al grupo EUT. Los niveles de prolactina y hormonas tiroideas fueron similares en los tres grupos. Los niveles de testosterona, androestenediona y DHEAs fueron significativamente mayores en el grupo SOP en comparación a los otros dos grupos, lo que es de esperar en este grupo de pacientes.

Tabla 2: Niveles de hormonas séricas

	EUT (n 12)	OB (n 15)	SOP (n 15)
Insulina(mU/L)	8.9±4.7	17.9±11.1*	20.6±13*
HOMA	1.75±0.98	3.69±2.38*	4.04±2.72*
Androstenediona (pg/ml)	1.95±1.14	1.53±0.57	3.19±0.91* ∅
Testosterona(pg/ml)	36.13±17.8	33.7±9.1	53.6±24.7* ∅
DHEAs(pg/ml)	192.7±111.2	146.7±90.3	223.5±85.3* ∅
PRL (mU/ml)	23.1±20.9	12.9±7.8	14.7±5.6
T4L	1.3±0.2	2.8±3.1	1.8±1.7
T3 (pg/ml)	127.8±23.7	133.3±22.8	133.4±29
TSH (mUI)	2.16±0.74	2.02±1.11	2.55±1.37
T4Tot(pg/ml)	8.3±1.6	7.0±3.2	8.23±1.37

*= p<0.05 vs EUT ** = p<0.01 vs EUT ∅=p<0.05 vs OB , ∅ ∅=p<0.01 vs OB

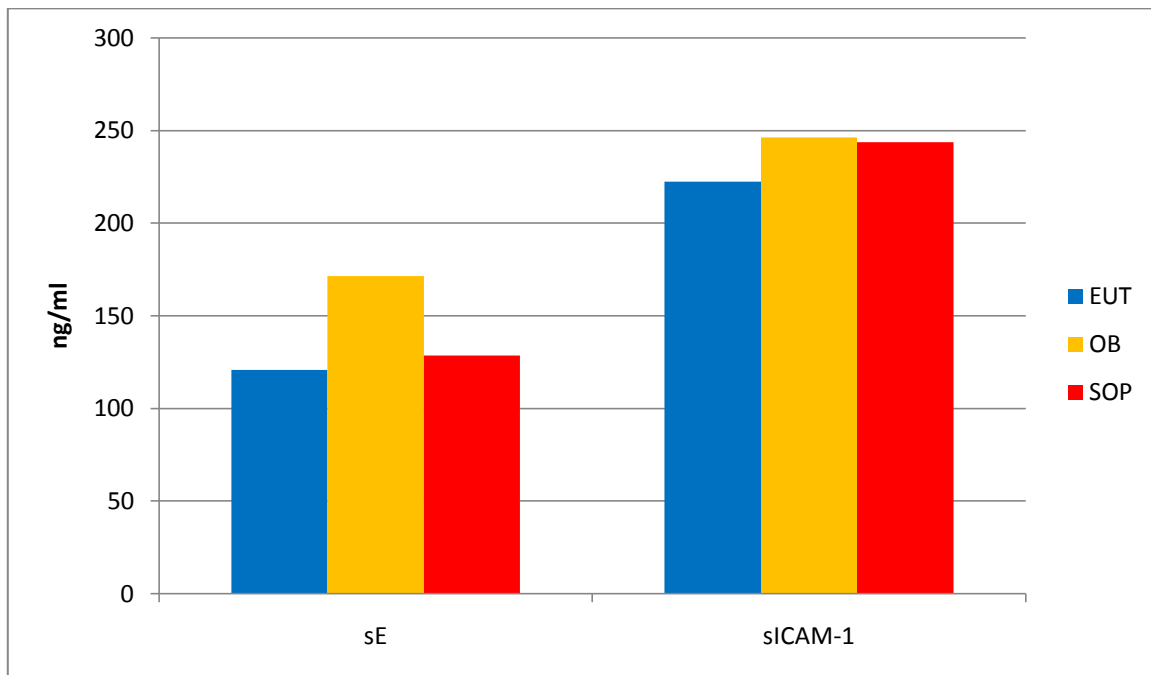
No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales mostrados en la Tabla 3. No obstante los niveles de LDL y triglicéridos eran mayores en el grupo OB y el grupo SOP.

Tabla 3: Factores de Riesgo Cardiovascular Tradicionales

	EUT (n 12)	OB (n 15)	SOP (n 15)
Glucosa(mg/dL)	79 ± 5	83±7	79 ±7
Colesterol(mg/dL)	151±33	169±31	174±33
HDL(mg/dL)	50±13	46±15	48±17
LDL(mg/dL)	88±25	102±37	111±27
Trigliceridos(mg/dL)	88±40	138±77	116±44
TA sistólica (mm/Hg)	98±6	112±10	104±9
TA diastólica(mm/Hg)	63±5	72±8	68±7

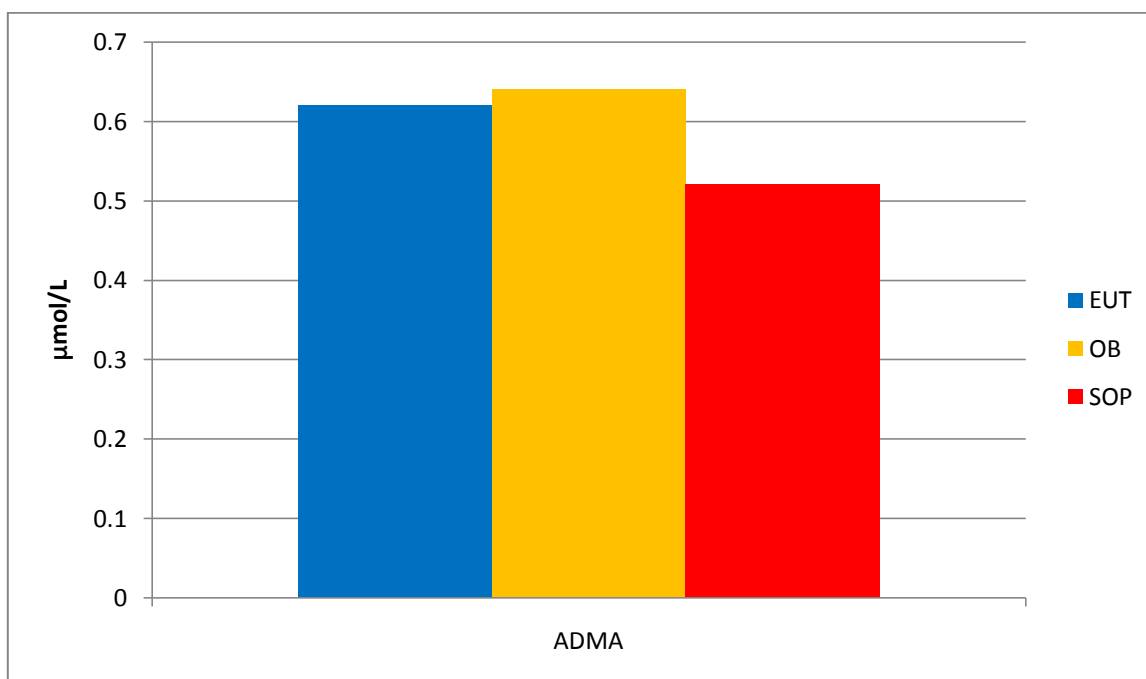
Las concentraciones séricas de las moléculas de adhesión sE-selectina (sE) e ICAM-1, (Gráfica 1) se encontraron más elevadas en los grupos SOP y OB en comparación al grupo EUT, no obstante no hubo diferencias significativas entre los grupos. La concentración sérica más alta de ADMA se encontró en el grupo OB y fue significativamente mayor en comparación al grupo SOP (Gráfica 2).

Gráfica 1: Niveles séricos de sE-selectina y sICAM



Valor de *p* no significativo entre los grupos.

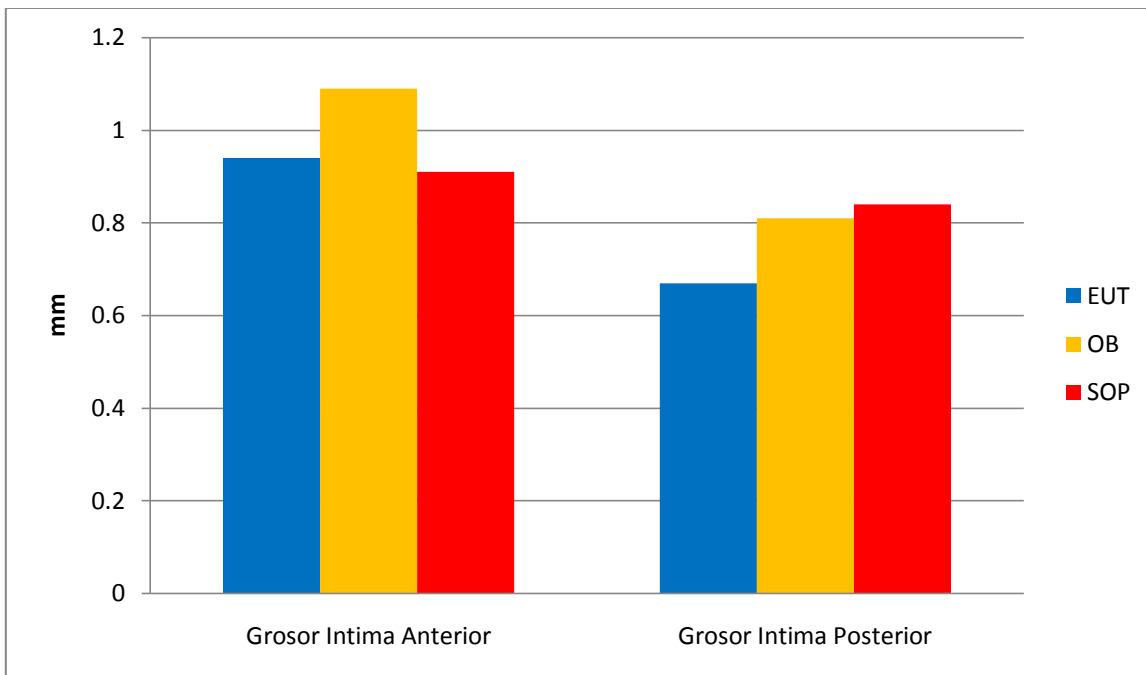
Gráfica 2. Niveles séricos de ADMA



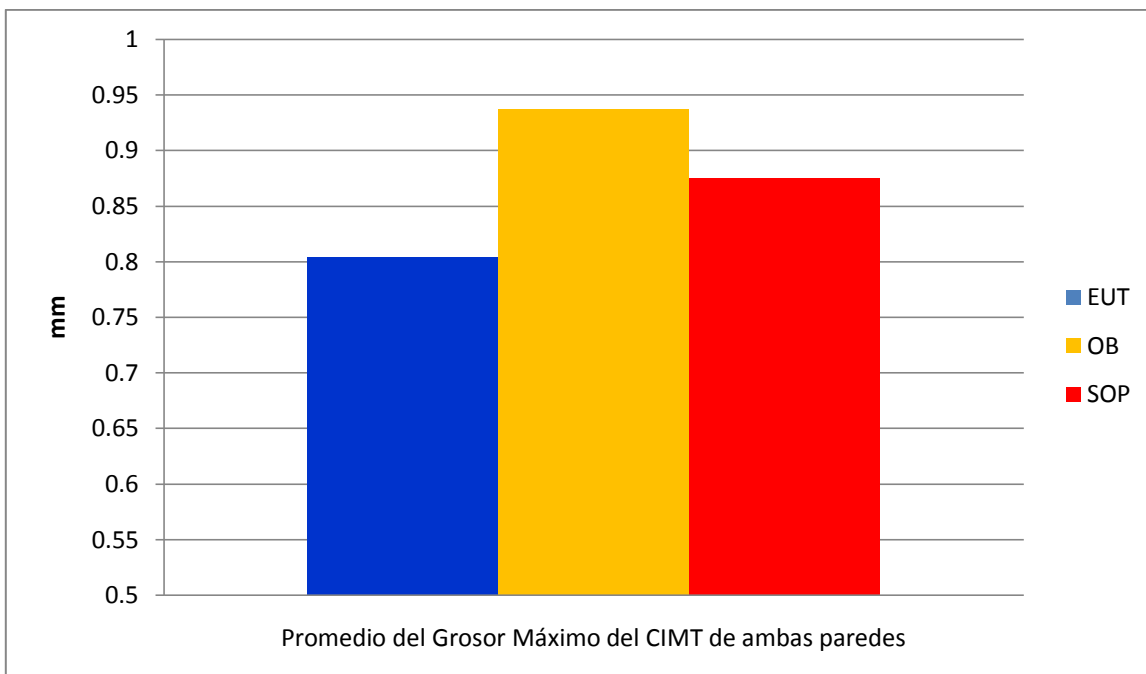
Valor de p menor a 0.05 entre el Grupo OB y el Grupo SOP.

El grosor máximo medido del CIMT en ambas paredes no mostró diferencias significativas entre los grupos (Gráfica 3). Al realizar la suma del grosor máximo medido del CIMT de la pared anterior y pared posterior de cada paciente y posteriormente realizar un promedio de dicha suma obtuvimos el promedio del grosor máximo del CIMT de ambas paredes. Al comparar dicho promedio encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo OB y el grupo EUT (Gráfica 4). Aunque no hubo una diferencia significativa entre el grupo SOP y el grupo EUT el valor de p resultó *cerca de la significancia* ($p=0.062$).

Gráfica 3: Grosor máximo la íntima media carotídea de la pared anterior y posterior en los tres grupos



Gráfica 4 . Promedio del grosor máximo del CIMT de ambas paredes (anterior y posterior)



DISCUSIÓN

En el estudio realizado se comparó a un grupo de pacientes con SOP con dos grupos controles, el grupo de pacientes con obesidad sin SOP era muy similar al de las pacientes con SOP, ambos grupos compartían factores de riesgo cardiovascular como son la obesidad, circunferencia abdominal mayor a la percentila 95 para edad y sexo, y resistencia a la insulina; no obstante diferían en cuanto al hiperandrogenismo y el hallazgo de ovarios poliquísticos por ultrasonido pélvico.

A diferencia de otros estudios que han mostrado niveles séricos significativamente mayores de moléculas de adhesión en pacientes con SOP, sugiriendo la existencia de disfunción endotelial en dicha patología³⁴, las concentraciones séricas de dichas moléculas en el presente estudio no fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con SOP en comparación a los grupos controles. La razón de estos hallazgos pudiera explicarse de la siguiente forma: Primero, debido a que el grupo estudiado se trata de adolescentes, es posible que el grado de inflamación crónica que reflejan estas moléculas aún no sea lo suficientemente elevada para manifestarse de forma significativa, al encontrarnos en un punto incipiente de la enfermedad. Es decir que al tratarse de pacientes jóvenes el tiempo de evolución de la enfermedad aún no lleve suficiente tiempo para originar cambios significativos en las moléculas de adhesión y por lo tanto no se haya encontrado una diferencia significativa entre las pacientes con SOP y los grupos controles. Segundo, la muestra de pacientes estudiadas fue elegida por conveniencia y se trata de una muestra pequeña, por lo que es posible, que al estudiarse una muestra más grande de pacientes, pudieran surgir diferencias significativas entre los grupos evaluados. Tercero, el hecho de que las concentraciones séricas de moléculas de adhesión no hayan sido significativamente

mayores en el grupo SOP y el grupo OB en comparación al grupo de pacientes eutróficas, no quiere decir que no presenten disfunción endotelial, simplemente puede ser que dicho método no sea lo suficientemente sensible para detectarla en este punto de la enfermedad.

La disfunción endotelial es un proceso complejo en el que están involucrados múltiples mecanismos fisiopatológicos y donde existen múltiples moléculas que interactúan de forma compleja para producir diversos efectos en el desarrollo de este proceso.³⁵ ADMA es una de varias moléculas mediadoras en la fisiopatología de la disfunción endotelial, en donde su principal efecto adverso es contrarrestar la vasodilatación endotelio dependiente al inhibir a la sintetasa de óxido nítrico³⁶. En el estudio realizado los resultados obtenidos brindan información diferente a la hipótesis esperada. Los niveles de ADMA fueron significativamente menores en las pacientes del grupo SOP en comparación al grupo OB. No hubo diferencias significativas entre los otros grupos. Dicho hallazgo está en contra a lo publicado en otros estudios donde se encontraron niveles de ADMA significativamente mayores en pacientes con SOP en comparación a grupos control^{37,38,39}. La naturaleza del hallazgo de haber encontrado niveles significativamente menores de ADMA en las pacientes con SOP es incierto y su relevancia aún desconocida ya que al momento no existen hallazgos similares en la literatura publicada. Otra explicación pudiera ser simplemente el azar, aunque debemos también considerar que la población de pacientes con SOP es muy heterogénea y poco existe en la literatura en relación a una población tan joven como la del estudio actual, por lo que encontrar hallazgos distintos a los publicados podría estar en relación a un comportamiento diferente de algunas moléculas implicadas en la disfunción endotelial.

Se ha encontrado en otros estudios que el CIMT es significativamente mayor en pacientes con SOP en comparación a pacientes sanas y otros grupos control^{40,41,42}, así mismo el CIMT se ha considerado un marcador sensible y específico de aterosclerosis temprana además de ser un factor de riesgo independiente para un evento cardiovascular.⁴³ En cuanto a los hallazgos del estudio actual se puede apreciar que las pacientes de los Grupos SOP y OB muestran un CIMT mayor que el de las pacientes eutróficas, aunque solamente se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo OB y el grupo EUT. La razón más probable para que no se haya presentado una diferencia significativa entre el grupo SOP y el grupo EUT es que el tamaño de la muestra fue muy pequeño, ya que al realizar la prueba estadística y comparar las medias estuvo muy cerca de la significancia. Los hallazgos encontrados nos muestran que las pacientes obesas, independientemente al SOP, presentan alteraciones estructurales relacionadas con placas de aterosclerosis a nivel de las arterias carotídeas, manifestado por un CIMT mayor al de las pacientes eutróficas. En el estudio no se encontró una diferencia significativa entre el grupo SOP y el grupo OB no obstante si hubo una diferencia significativa entre las pacientes obesas y las pacientes eutróficas.

El perfil de riesgo cardiovascular en las pacientes con SOP tiene un origen multifactorial en donde existen múltiples variables que intervienen en el desarrollo de la aterosclerosis. Existen factores de riesgo cardiovascular que indudablemente ejercen su efecto en la progresión de la aterosclerosis como son la obesidad y la resistencia a la insulina.⁴⁴ No obstante existen otros factores, como el hiperandrogenismo, que aún no han sido definidos como factores de riesgo cardiovascular independientes. Algunos estudios proponen un rol independiente del hiperandrogenismo en la patogénesis de la aterosclerosis en el SOP.^{42,45}

En el estudio actual en adolescentes obesas con SOP no fue posible establecer al hiperandrogenismo como un factor independiente de riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

El estudio de adolescentes con SOP tiene gran relevancia en la práctica clínica la cual radica en poder implementar un plan de prevención primaria debido a que dichas pacientes tienen mayor riesgo de presentar obesidad, síndrome metabólico, infertilidad, hiperinsulinemia, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.^{46,47} El espectro de las pacientes con SOP es muy amplio y existe una probabilidad de que los factores de riesgo cardiovascular puedan cambiar su comportamiento a lo largo de la historia natural de la enfermedad por lo que los hallazgos encontrados en pacientes adolescentes pueden diferir con aquellos de mujeres adultas. El estudio actual mostró que en adolescentes con SOP la obesidad juega un papel más importante en el inicio de la enfermedad cardiovascular que el hiperandrogenismo.

REFERENCIAS

¹ The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19: 41-47.

² Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the Polycystic Ovary syndrome in Unselected Black and White Women of the South Eastern United States: a Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082

³ Azziz R, Woods K, Reyna R, Key T, Knochenhauer ES, and Yildiz B. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-2749.

⁴ Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI . A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006–4011

⁵ Asuncio´n M, CalvoRM, San Milla´n JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85:2434–2438

⁶ Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:158-74.

⁷ Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar- Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. The Androgen

Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009; 91:456–488

⁸ Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott E, Dumesic DA. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:2038–2049

⁹ Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climateric* 2009; 12 (Suppl 1):22–25.

¹⁰ Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:119–125

¹¹ Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:415–422

¹² Holte J, Gennareli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1143-1150

¹³ Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. 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.

¹⁴ Principales causas de mortalidad en mujeres 2008. Secretaría de Salud/Dirección General de Información en Salud. Elaborado a partir de la base de datos de defunciones 1979-2008 INEGI/SS.

¹⁵ Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84:1984–1992

¹⁶ Alexanderson E, Calleja R, Martínez-García A, Lamothe P, López JM, Meléndez G, Kimura E, Meave A. El impacto de la detección de disfunción endotelial en la aterosclerosis: estudio mediante tomografía por emisión de positrones. *Arch Cardiol Mex.* 2010; 80: 36-40.

¹⁷ Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001;103:1410-5.

¹⁸ Rajendran S, Willoughby SR, Chan WP, Liberts EA, Heresztyn T, Saha M, Marber MS, Norman RJ, Horowitz JD. Polycystic ovary syndrome is associated with severe platelet and endothelial dysfunction in both obese and lean subjects. *Atherosclerosis.* 2009;204:509-14.

¹⁹ Böger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998;98:1842-1847

²⁰ Lundman PP, Eriksson MJ, Stuhlinger M, Cooke JP, Hamsten A, Tornvall P. Mild-to-moderate hypertriglyceridaemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetrical dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:111–116

-
- ²¹ Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Stuhlinger M, Tsao PS. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2001;88: 1201–1203.
- ²² Ito A, Asagami T, Tsao PS et al. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase: a mechanism of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation.* 1999; 100 [suppl I]:I-473
- ²³ Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Böger RH. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetrical dimethylarginine in men with essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999; 33: 652–658.
- ²⁴ Ozgurtas T, Oktenli C, Dede M, Tapan S, Kenar L, Sanisoglu SY, Yesilova Z, Yenen MC, Erbil MK, Baser I. Metformin and oral contraceptive treatments reduced circulating asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Atherosclerosis* 2006;200:336-44.
- ²⁵ Corti R, Hutter R, Badimon JJ, Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis , inflammation and thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:35-44.
- ²⁶ Kado S, Nagata N. Circulating intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and E-selectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46:143-8.
- ²⁷ Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JF. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004;291:1978-86.
- ²⁸ Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JF, Hankinson SF, Joshipura K, Curban GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-2610.

-
- ²⁹ Coskun U, Yildiz A, Esen OB, Baskurt M, Cakar MA, Kilickesmez KO, Orhan LA, Yildiz S. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study. *Cardiovascular Ultrasound*. 2009; 7:59
- ³⁰ Chambless LE, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997, **146**:483-494.
- ³¹ O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999, 340:14-22.
- ³² Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115:e500-3.
- ³³ Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-406.
- ³⁴ Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Katsikis I, Katsilambros N, Kreamsas G, Panidis D. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Hum Reprod*. 2006; 21:1426-31.
- ³⁵ Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1149-1160.

-
- ³⁶ Landim MB, Casella Filho A, Chagas AC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009 May;64(5):471-8.
- ³⁷ Rajendran S, Willoughby SR, Chan WP, Liberts EA, Heresztyn T, Saha M, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with severe platelet and endothelial dysfunction in both obese and lean subjects. *Atherosclerosis*. 2009;204:509–14.
- ³⁸ Moran LJ, Hutchison SK, Meyer C, Zoungas S, Teede HJ. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:761–70.
- ³⁹ Mohamadin AM, Habib FA, Al-Saggaf AA. Cardiovascular disease markers in women with polycystic ovary syndrome with emphasis on asymmetric dimethylarginine and homocysteine. *Ann Saudi Med*. 2010;30:278-83.
- ⁴⁰ Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK, Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1224–1232.
- ⁴¹ Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2414–2421.
- ⁴² Luque-Ramírez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2007;22:3197-203.

⁴³ Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459–467.

⁴⁴ Trolle B, Flyvbjerg A, Kesmodel U, Lauszus F.F. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double blinded, placebo-controlled cross-over trial. *Human Reproduction*. 2007;22: 296-2973.

⁴⁵ Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237–4245.

⁴⁶ Glueck CJ, Dharashivkar S, Wang P, Zhu B, Gartside PS, Tracy T, Sieve L. Obesity and extreme obesity, manifest by ages 20-24 years, continuing through 32-41 years in women, should alert physicians to the diagnostic likelihood of polycystic ovary syndrome as a reversible underlying endocrinopathy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;122:206-12.

⁴⁷ Lewy VD, Danadian K, Witchel SF. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2001;138: 38-44