



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**



**SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**PREVALENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA
EVALUANDO EL FACTOR ENDOCRINO EN
PACIENTES CON INFERTILIDAD EN EL
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA
PRESENTA EL DR.
OLIVER LARA KFERMAN**



DIRECTOR DE TESIS: DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN

MÉXICO, D.F.
Número de registro de Protocolo: HJM 1281/06.09.01

FEBRERO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por darme la oportunidad de seguir superándome y seguir adelante cada día.

A PATY:

Gracias por estar siempre conmigo y darme la felicidad más grande que puedo tener en este momento.....TE AMO.

A MIS PADRES:

Por brindarme todo su apoyo incondicional siempre y ayudarme a ser mejor personaLOS QUIERO MUCHO.

A ARLETTE , WALTER E IVANNA :

Por disfrutar conmigo los momentos que me han llenado de felicidad y darnos a Ivanna que ha traído la alegría a la familia.....LOS QUIERO MUCHO.

A LA DRA IMELDA HERNANDEZ MARIN:

En gratitud a la persona que se preocupa por hacernos mejores cada día y personas de bien, y por compartirnos lo mejor que nos puede dar: su conocimiento.

INDICE

RESUMEN

ABSTRACT

1.- INTRODUCCION.....	1
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
3.- MARCO TEORICO.....	5
4.- OBJETIVO.....	11
5.- HIPOTESIS.....	11
6.- DEFINICION DE LA POBLACION.....	11
7.- DISEÑO DEL ESTUDIO Y ESTADISTICO.....	12
8.- MATERIAL Y METODOS.....	13
9.- CAPTACION DE LA INFORMACION.....	13
10.- ANALISIS ESTADISTICO.....	13
11.- RESULTADOS.....	14
12.- DISCUSION.....	20
13.- CONCLUSIONES.....	22
14.- ANEXO 1.....	23
15.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	25

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de resistencia a la insulina (RI) por el método diagnóstico HOMA o nivel basal de insulina igual o mayor de 15 mU/ml en pacientes con infertilidad y su asociación con trastornos endocrinos, identificar las causas de disfunción ovulatoria y RI. **Método:** En este estudio clínico retrospectivo se incluyeron 102 pacientes con infertilidad primaria y secundaria, además de evaluar el peso, índice de masa corporal (IMC) se analizaron los estudios, prolactina, progesterona, perfil de tiroides, perfil de andrógenos y para el diagnóstico de resistencia a la insulina se empleó el método de HOMA y nivel basal de insulina igual o mayor de 15 mU/ml, así como el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico de acuerdo a los criterios de la NIH. **Resultados:** De las 102 pacientes, la prevalencia de resistencia a la insulina fue de 48.03%, el 30.39% se diagnosticó con nivel basal igual o mayor de 15 mU/ml y el 17.64% por medio de HOMA, se corroboró anovulación en el 61.53% de las pacientes con RI, el hiperandrogenismo en el 41.81%, la alteración en la glándula tiroides e hiperprolactinemia se presentó en una menor proporción y el 35.29% presentó ovario poliquístico. **Conclusiones:** El método de HOMA y nivel basal igual o mayor de 15 mU/ml de insulina son métodos sencillos de realizar para diagnóstico de RI, la cual se asoció en un 61.53% a disfunción ovulatoria siendo la más frecuente la anovulación.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of insulin resistance (IR) for HOMA or level equal or more than 15 mU/ml in patients with infertility and association with endocrine disorders, to identify the presence of anovulation and IR. **Method:** In this retrospective study, we recruited one hundred two patients with diagnostic of primary and secondary infertility, we evaluated body mass index, weight, prolactin, thyroid hormones, androgens, and we quantified glucose and insulin to have a diagnostic of IR using HOMA model or by insulin \geq 15 mU/ml, and progesterone anovulation \leq 4 ng/ml. **Results:** The prevalence insulin resistance was 48.03%, 30.39% was diagnostic with level \geq 15 mU/ml of insulin and 17.64% for HOMA, we corroborated anovulation in 61.53% of patients with IR, hyperandrogenism in 41.81%, the endocrine disorder of thyroid gland and hyperprolactinemia were present in few cases In 35.29% we diagnosed polycystic ovary syndrome. **Conclusion:** The HOMA method and level of insulin equal or more than 15 mU/ml are simple methods and easy for making the diagnostic of insulin resistance.

INTRODUCCION

La infertilidad se define como la imposibilidad de la pareja para lograr el embarazo después de un año de relaciones sexuales frecuentes y sin protección; afecta entre el 10 y 15% de las parejas en edad reproductiva. Se considera que después de un año de relaciones sexuales sin protección, 50% de las mujeres se embaraza en los tres primeros meses, 72% en los siguientes seis meses y 85% estará embarazada al terminar el año.^{1,3}

Se clasifica en primaria cuando la pareja nunca ha logrado un embarazo, e infertilidad secundaria cuando ya se ha logrado un embarazo, independientemente de como haya sido su conclusión y que, posterior a ello, se tenga incapacidad para lograr una nueva gestación.¹ Como requisitos mínimos para lograr un embarazo se requiere la ovulación y la producción de un ovocito competente y la producción de espermatozoides de calidad, la proximidad del ovocito y espermatozoide dentro del tracto reproductor femenino, el transporte del embrión hacia la cavidad uterina y la implantación del embrión en el endometrio.^{2,3} Para que haya función ovárica normal y ovulación se requiere de la integridad en la retroalimentación entre el hipotálamo, hipófisis y ovario, esto se logra mediante la secreción intermitente de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que da como resultado la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH), estas dos hormonas requieren de receptores a nivel de ovario para intervenir durante el ciclo menstrual y dar como resultado el desarrollo folicular y la ovulación, como consecuencia de cualquier alteración se presenta la anovulación.^{2,23}

La anovulación se puede presentar con valores de hormonas gonadotropinas y estradiol disminuidas, con FSH y estradiol normal o con gonadotropinas aumentadas y estradiol disminuido. Las causas más frecuentes de anovulación durante la etapa adulta son la disfunción hipotalámica (38%), enfermedad hipofisiaria (17%) y disfunción ovárica (45%), las causas más comunes de

alteraciones hipotalámicas son las alteraciones del peso, el estrés y el ejercicio intenso, otras menos frecuentes son las enfermedades infiltrativas, el trastorno más común asociado a hipófisis que causa anovulación es el prolactinoma, las causas comunes ováricas son la insuficiencia ovárica e hiperandrogenismo ovárico (síndrome de ovario poliquístico), la enfermedad tiroidea también se asocia a anovulación.^{1,2,23}

RESISTENCIA A LA INSULINA

La insulina es una hormona polipéptidica secretada por las células beta del páncreas, desempeña un papel importante en la homeostasis de la glucosa, los efectos clásicos de la insulina se ejercen sobre el hígado, los músculos y los adipositos. Antes de que se identificara la asociación entre el síndrome de ovario poliquístico y la resistencia a la insulina ya se habían descrito modelos de síndromes raros caracterizados por una resistencia extrema a la insulina, estos síndromes se asociaron con signos de hiperandrogenismo, amenorrea, ovarios poliquísticos bilaterales y acantosis nigricans, el trastorno subyacente se localiza en el receptor cinasa.^{7,8}

La anovulación es un problema que se presenta muy frecuente, a través de varias manifestaciones clínicas, tales como amenorrea, menstruación irregular e hirsutismo. Las consecuencias graves de la anovulación crónica son la infertilidad y el mayor riesgo de cáncer de endometrio y quizá de mama. Hay un interés reciente sobre la importancia de la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo en los riesgos de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus.^{1,3.}

La hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo no se explican, por consiguiente, exclusivamente por la obesidad androide. Sin embargo la presencia de esta obesidad añade la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia asociada a la grasa abdominal a las que son específicas de la poliquistosis ovárica anovulatoria. Así pues las mujeres anovuladoras con poliquistosis ovárica que no tienen sobrepeso, no sean resistentes a la insulina, pero casi todas las mujeres con sobrepeso

con anovulación y poliquistosis ovárica son resistentes a esta hormona. Es importante saber que se ha descrito la combinación de aumento de la secreción de andrógenos y resistencia a la insulina en mujeres anovuladoras y obesas y no obesas, las concentraciones de insulina son mayores y las de LH, SHBG e IGFBP-1 menores en las mujeres obesas con poliquistosis ovárica. ^{2,3,4, 23}

MARCO TEORICO.

Dentro del estudio de la pareja infértil se deben valorar los factores para determinar la causa de infertilidad, como son el factor masculino, factor cervical, factor uterino, factor tuboperitoneal, factor mucoespermático y el factor endocrino ovárico del que trataremos a profundidad como causa de infertilidad.^{4,5,22}

FACTOR ENDOCRINO OVARICO

El factor endocrino ovárico tiene una incidencia de 40%, esta disfunción puede ser identificada en aproximadamente en 15% de las parejas.⁴ La evaluación de este factor se realiza mediante las pruebas para determinar la presencia de ovulación, como lo es la determinación de progesterona sérica, determinación de prolactina sérica, evaluación de la glándula tiroidea mediante pruebas tiroideas, determinación de andrógenos, glucosa, insulina, hormona foliculoestimulante, luteinizante y estradiol.^{3,4} Las mujeres anovulatorias muy por debajo del peso ideal, índice de masa corporal menor de 18 Kg/m² padecen hipogonadismo hipogonadotrófico y las mujeres por encima de su peso ideal generalmente padecen síndrome de ovario poliquístico.^{1,3,23}

El mejor indicador de ovulación en una mujer es la ciclicidad menstrual, se menciona que en personas con menstruación predecible, que aparece con una diferencia +/- 2 días en cada ciclo, aproximadamente el 98% ovula; sin embargo, hay diversas pruebas para la valoración de la ovulación.^{1,4}

La curva de temperatura basal tiene un incremento de 0.3 a 0.5 ° C durante la fase folicular, el moco periovulatorio se presenta en forma líquida, abundante, filante y transparente, el cual sirve de transporte idóneo para el espermatozoide (método de Billings).⁴ El estradiol se

incrementa progresivamente durante la fase folicular con un pico previo al incremento de hormona luteinizante, la biopsia de endometrio se utiliza con el propósito de llevar a cabo el fechado endometrial.³

La progesterona se cuantifica en sangre el día +7 después del incremento de la temperatura basal o bien alrededor del día 21 del ciclo en mujeres eumenorreicas, cifras menores de 4ng/ml indica anovulación, y concentraciones mayores indican ovulación y preferentemente por arriba de 10 ng/ml.^{2,3,4}

Las mujeres infértiles con hiperprolactinemia y anovulación generalmente logran embarazo tras el tratamiento con bromocriptina, la administración de 2.5 mg a 7.5 mg como consecuencia reestablece la ovulación. Se conoce como deficiencia de la fase lútea, a la maduración tardía del endometrio, reflejada en un retardo del desarrollo como mínimo de dos días según el examen histológico de una muestra de biopsia endometrial, con frecuencia se debe a alteraciones del desarrollo folicular y la ovulación que conduce a una producción anormal de estradiol y progesterona.^{4,23}

El hipotiroidismo se asocia con alteraciones menstruales, anovulación e infertilidad, puede interferir con la secreción normal de gonadotropinas, pero también se observan efectos directos de la hormona tiroidea sobre la esteroidogénesis ovárica, la tiroxina total induce un aumento de la secreción de estradiol y progesterona en las células de la granulosa, el hipotiroidismo primario se asocio con un aumento del nivel de prolactina resultante de un aumento del nivel infundibular de tirotropina, un factor liberador de prolactina, la tirotoxicosis leve o moderada no se asocia con un efecto significativo sobre la fertilidad.⁴

El síndrome de ovario poliquístico se considera la anormalidad metabólica más común en mujeres jóvenes. Afecta del 6 al 10 % de mujeres en etapa reproductiva y es la causa más común de infertilidad femenina (representa aproximadamente del 50% al 60% de los casos) y su frecuencia incrementa el riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes.^{7,8}

Se caracteriza por la asociación de hiperandrogenismo e hiperinsulinismo, la secreción excesiva de andrógenos ováricos es estimulada por insulina y factores relacionados IGF-1. Los datos clínicos y bioquímicos que suelen presentarse son ciclos menstruales irregulares (oligo o amenorrea) con anovulación; datos clínicos de hiperandrogenismo como acné persistente, hirsutismo y alopecia; datos clínicos de hiperinsulinemia como la acantosis nigricans en cuello, axilas, región inguinal, abdomen codos y pliegues. ⁷

El diagnóstico se basa en criterios clínicos y bioquímicos con al menos dos de los tres siguientes criterios de acuerdo a la NIH:

1) Oligoovulación y/o anovulación, 2) signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo y 3) ovarios poliquísticos, los cuales se definieron como el número de folículos de 8 a 12 de entre 2 a 8 mm de diámetro y/o un incremento del volumen ovárico mayor de 10cc (usando ultrasonido transvaginal). ¹¹

La resistencia a la insulina se define como el estado de la célula, tejido u organismo que requiere mayor cantidad de insulina para producir una respuesta cuantitativamente normal en la utilización de glucosa, lo que ocasiona aumento de la secreción de insulina por las células b del páncreas e hiperinsulinemia compensatoria. ¹⁰ A largo plazo, la hiperinsulinemia supera la resistencia a la insulina y las concentraciones de glucosa se mantienen normales. ^{6,10}

El receptor de insulina es heterotetramérico, está compuesto por 2 subunidades extracelulares, a las que se une la insulina y dos subunidades b transmembrana; la unión de la insulina a su receptor inicia la actividad intracelular a través de la tirosin cinasa. Esta autofosforilación del receptor cinasa activa sustratos proteínicos intracelulares conocidos como sustratos del receptor de insulina (IRSs), estos comprenden una familia de proteínas (IRS1-IRS4) cuya función es activar otras moléculas, amplificar y diversificar la señal generada por la insulina, promover la utilización de glucosa y aminoácidos lo mismo que la síntesis de glucógeno, lipogénesis y mitogénesis. Cualquier cambio del receptor de insulina puede alterar la

respuesta celular a la misma y provocar la resistencia, los receptores han sido ampliamente identificados en células de la granulosa, de la teca y del estroma ovárico.^{3,6}

Los niveles de insulina en el líquido periférico de una mujer son de aproximadamente 10 mU/ml y de 50 mU/ml posterior a administración de glucosa, en las mujeres obesas los niveles son más altos, el líquido folicular ovárico tienen concentraciones de insulina que van de 2 mU/ml a 65 mU/ml, esto no correlaciona con la insulina plasmática, estradiol y androstenediona, pero si correlaciona directamente con la progesterona.^{2,3,6,10}

La insulina induce hiperandrogenismo como resultado de la acción de la insulina en el receptor, la insulina tiene efectos sobre la esteroidogénesis, la estimula y aumenta la secreción de estrógenos, progesterona y andrógenos, se ha demostrado elevación de androstenediona y dehidroepiandrostenediona en mujeres obesas con resistencia a la insulina y acantosis nigricans.⁶

Las pruebas para diagnosticar la resistencia a la insulina incluyen : 1) prueba con pinza euglicémica, requiere equipo adecuado y personal debidamente capacitado, esta prueba se considera el estándar de oro para medir la acción de la insulina, 2) Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, 3) Curva de tolerancia a la glucosa oral esta prueba es fácil de realizar, sin embargo diversos factores pueden influir en los resultados como es la hora del día, ingestión de carbohidratos, actividad física y alteraciones gastrointestinales.^{6,8,10} Para evitar las limitantes señaladas, en la practica diaria pueden utilizarse índices basados en la medición de insulina y glucosa en ayuno o determinación única de insulina basal. Modelos matemáticos han sido creados para estimar la resistencia a la insulina, estos modelos han sido utilizados a lo largo de estudios epidemiológicos para estimar la insulinosensibilidad y diagnosticar la insulinoresistencia. El modelo homeostático (HOMA) primero descrito por Mathews utiliza la siguiente fórmula:

GLUC (mg/dl) X INSULINA (mUI/ml)

18

22.5

El resultado normal para nuestra población se establece menor de 5.2, mas recientemente se desarrollo el índice cuantitativo de insulinosensibilidad (QUICKI) y deriva de la transformación logarítmica: $1/(\log \text{ insulina} + \log \text{ de glucosa})$, otro método es la relación glucosa e insulina y el resultado normal debe ser mayor de 4.5, estos métodos tienen una similar sensibilidad y especificidad de detectar insulinoresistencia en individuos con tolerancia normal a la glucosa comparado con la pinza euglucémica. ^{6,8,18,19,24}

Se puede considerar la resistencia a la insulina tomando el valor único de insulina sérica en ayuno, con el valor de 30 mU/ml, y en pacientes con infertilidad se considera con el valor de 15 mU/ml o mayor de esta cifra, ya que se ha comprobado que pacientes con infertilidad con este valor tienen un riesgo alto de presentar y desarrollar diabetes gestacional, además de no responder adecuadamente con estos valores a los inductores de ovulación. ^{9,13}

El reconocimiento de la resistencia a la insulina como factor principal desencadenante de la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico propicio el uso de medicamentos hipoglucemiantes por ser sensibilizantes a la insulina, de estos la metformina es el agente más estudiado para tratar dicho padecimiento, demostró ser útil para tratar la anovulación y eficaz en la prevención del aborto recurrente además de dar protección cardiovascular y la reducción de riesgo de sufrir diabetes tipo 2. Existen otros medicamentos como las tiazolidinedionas cuyos efectos son similares a la metformina. El citrato de clomifeno como inductor de la ovulación es el medicamento ideal para tratar la anovulación con SOP y resistencia a la insulina. ^{10,14, 15,16,17,20}

En 1988 Reaven propuso la insulinoresistencia como parte central en la etiología de la DM tipo 2, la hipertensión y la enfermedad arterial coronaria, esta asociación se conoció como

Síndrome X, Síndrome metabólico. Las características más comúnmente asociadas a este síndrome incluyen resistencia a la insulina, dislipidemia, específicamente elevación de triglicéridos y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad en plasma, obesidad central, hipertensión, intolerancia a los carbohidratos o DM y altos índices de enfermedad aterosclerótica. ²¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a la insulina se presenta con frecuencia en pacientes con infertilidad y esta misma puede provocar alteraciones en la ovulación ya que puede aumentar la producción de andrógenos por el ovario, producir hiperandrogenismo e hiperandrogenemia, además que mantiene una estrecha asociación con el síndrome de ovario poliquístico y la prevalencia de este padecimiento es alta.

OBJETIVOS

- Determinar la prevalencia de RI por el método diagnóstico de HOMA o nivel de insulina igual o mayor de 15 mU/ml en pacientes con infertilidad primaria o secundaria y su asociación con el índice de masa corporal, hirsutismo más hiperandrogenemia y trastornos menstruales tipo opso/amenorrea en el Hospital Juárez de México.
- Identificar las causas de disfunción ovulatoria y su asociación con resistencia a la insulina.
- Determinar la asociación de síndrome metabólico e infertilidad con resistencia a la insulina.

HIPOTESIS

Se demostrará la asociación entre pacientes con infertilidad y disfunción ovulatoria la presencia de resistencia a la insulina, y la asociación con otras causas de disfunción ovulatoria como hiperprolactinemia, hipo e hipertiroidismo, hiperandrogenemia y presencia de ovario poliquístico.

DEFINICION DE LA POBLACION

A) CARACTERISTICAS GENERALES

I. CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes del Hospital Juárez de México del Servicio de Biología de la Reproducción Humano de marzo de 2004 a febrero de 2007.
- Pacientes con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria con alteración del trastorno menstrual tipo opsomenorrea – amenorrea.
- Pacientes con factor endocrino alterado y disfunción ovulatoria
- Pacientes con hiperandrogenismo e hiperandrogenemia.
- Pacientes con resistencia a la insulina, determinada por HOMA y nivel basal de insulina mayor o igual a 15mU/ml.
- Pacientes con ovario poliquístico diagnosticado de acuerdo a los criterios de la NIH antes mencionados.

II. CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus.
- Pacientes con antecedentes de Diabetes Gestacional.

III. CRITERIOS DE ELIMINACION

- Que este incompleta la información consignada en el expediente clínico

B) UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Revisión de expediente clínico en el Hospital Juárez de México en el servicio de Biología de la Reproducción Humana.

IV. PROCEDIMIENTO

-Una vez aprobado el protocolo de investigación se solicitará autorización al archivo clínico, para efectuar la revisión de los expedientes clínicos y se llenará la cedula de recolección de datos correspondiente.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y ESTADISTICO.

Se realizará un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes con infertilidad primaria o secundaria en el Hospital Juárez de México del periodo de marzo de 2004 a febrero de 2007, en la cual se evaluarán las siguientes variables, edad, menarca, alteración del ciclo menstrual, tipo de infertilidad, el tiempo de evolución de la infertilidad, la antropometría (peso, talla, índice de masa corporal, cintura, cadera, índice cintura cadera), presencia de androgenismo por medio de la valoración del índice de Ferriman Gallwey (hirsutismo), piel oleosa y acné y determinaciones basales de andrógenos, presencia de acantosis nigricans y zonas (en cuello, axilas, región inguinal, abdomen codos y pliegues), insulina basal y glucosa, determinación de resistencia a la insulina por medio de HOMA (glucosa/18 x Insulina/22.5 normal menor de 5.2) o por presencia de niveles basales de insulina igual o mayor de 15 mU/ml, determinación de perfil de lípidos, evaluación de factor endocrino, prolactina, perfil de tiroides y determinación de progesterona y evaluación de factor ovárico mediante ultrasonografía.

CAPTACION DE LA INFORMACION

Hoja de captación de datos (ANEXO 1)

ANALISIS ESTADISTICO

Se elaborara una base de datos en Microsoft Excel XP. Una vez concluida la recolección de datos se procederá a capturarlos en el programa estadístico SPSS v. 10 para su análisis. Los resultados se analizaran mediante procedimientos de estadística descriptiva de acuerdo a métodos convencionales tales como promedio (media) intervalo (rango), desviaciones estándar y porcentajes.

RESULTADOS

Dentro del periodo de estudio se registraron 102 pacientes con diagnóstico de Infertilidad en el hospital Juárez de México.

De las 102 pacientes el 68.62 % correspondió a infertilidad primaria y el 21.96% a infertilidad secundaria, como se ve en la tabla 1. La edad de las pacientes oscilo entre los 18 años y 37 años con un promedio de 29.70 con una DE +- 4.40. Tabla 2

La prevalencia de resistencia a la insulina fue de 48.03% (49 pacientes), el 30.39% (31 pacientes) correspondió a pacientes con nivel basal o igual a 15 mU/ml, y el 17.64% (18 pacientes) por medio del método diagnóstico HOMA. Tabla 3

Dentro del grupo de pacientes con resistencia a la insulina por nivel igual o mayor a 15 mU/ml el 67.4% se encontraban con Infertilidad primaria y el 32.5% con infertilidad secundaria, así mismo del grupo de RI por HOMA el 88.88% se encontró con infertilidad primaria el 11.11% a infertilidad secundaria. Tabla 4

La insulina basal igual o mayor a 15 mU/ml, se asocio más a sobrepeso y obesidad con una media de índice de masa corporal de 32.12 Kg/m² y un rango de 21 a 52 Kg/m² con una DE de +-7.11, por medio de RI por HOMA tenia una media de IMC de 30.92 Kg/m² y un rango de 23.8 a 42.5 Kg/m² con una DE de 5.47. Tabla 5

Los trastornos menstruales tipo opsomenorrea – amenorrea se presentaron en 23 pacientes (46.94 %) con resistencia a la insulina como se muestra en la tabla 6 y el 61.53% de estas pacientes presento progesterona sérica anovulatoria con nivel menor de 4ng/dl, el 38.47, % restante no se tuvo el dato.

La presencia de hiperandrogenismo se presento en el 41. 81% de las pacientes, además de corroborar la hiperandrogenemia. Tabla 7.

En la tabla 8 se puede apreciar la distribución de la integración de síndrome metabólico donde se presento con mayor frecuencia en las pacientes con diagnóstico de RI por nivel igual o mayor de 15 mU/ml de insulina en 64%, la presencia de otras alteraciones endócrinas se presento en menor proporción, las más frecuentes fueron hiperprolactinemia solo se presento en 10 pacientes con RI que correspondió al 20.40% y disfunción tiroidea en el 6.12 % de las pacientes con RI por ambos métodos utilizados.

De las 102 pacientes se diagnosticó síndrome de ovario poliquístico en el 35.29% (36 pacientes) de acuerdo a los criterios de la NIH, y en el grupo de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico se asocio el diagnostico de resistencia a la insulina en el 53% de las pacientes.

TABLA 1

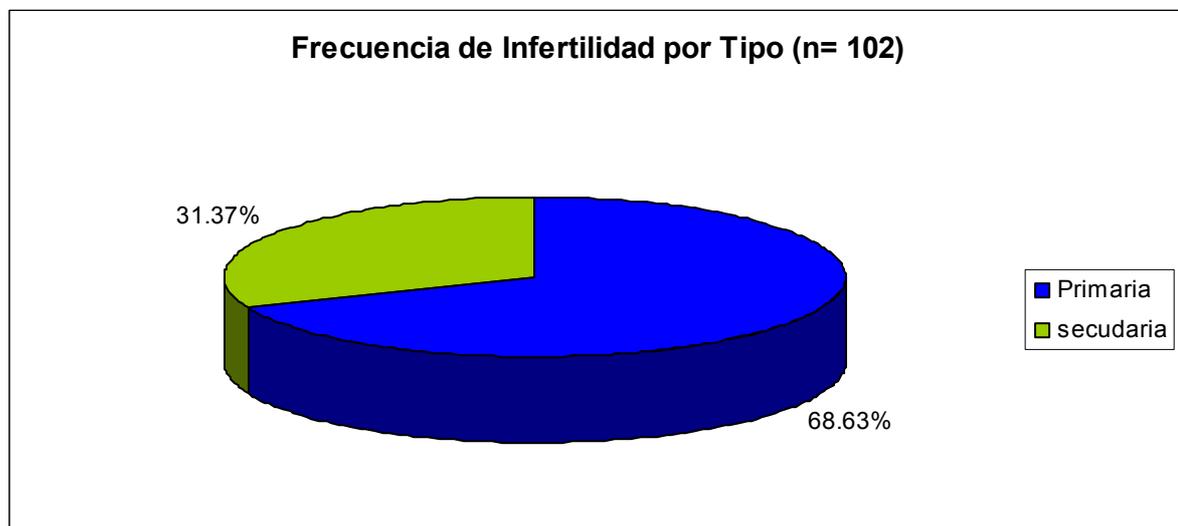


TABLA 2

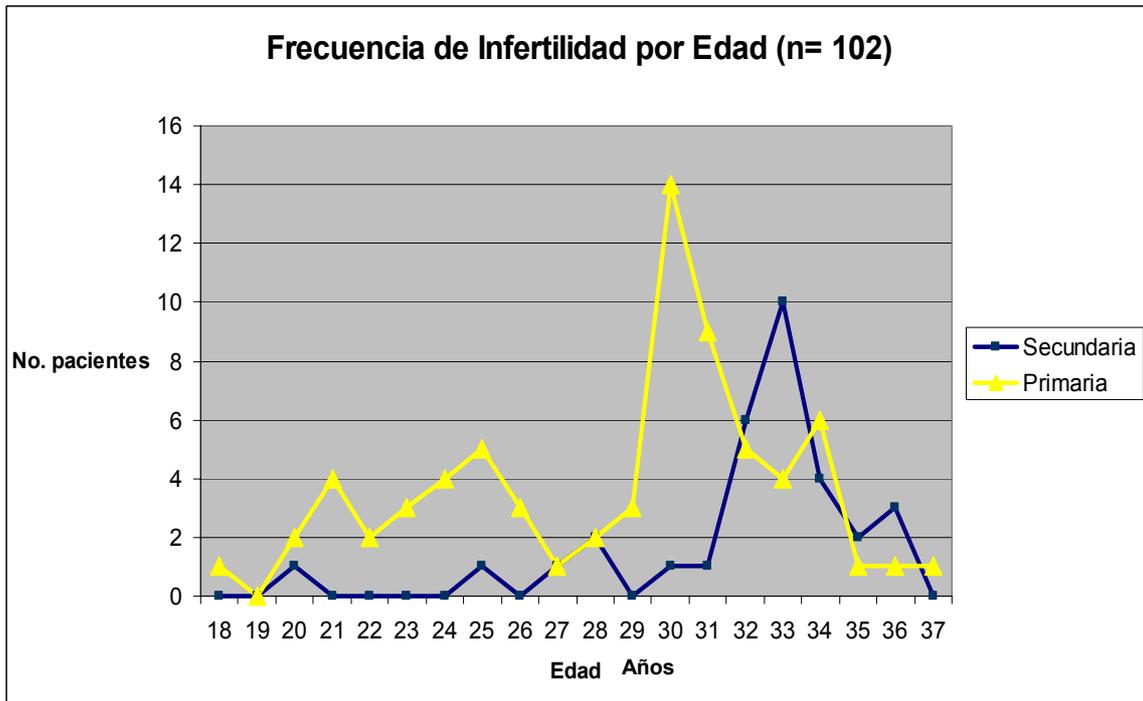


TABLA 3

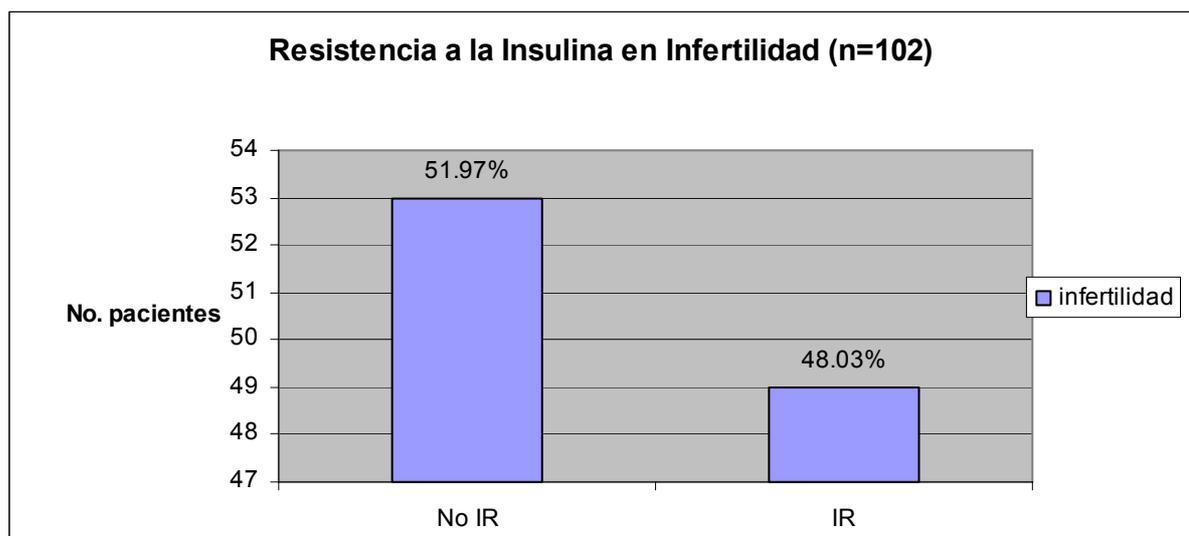


TABLA 4

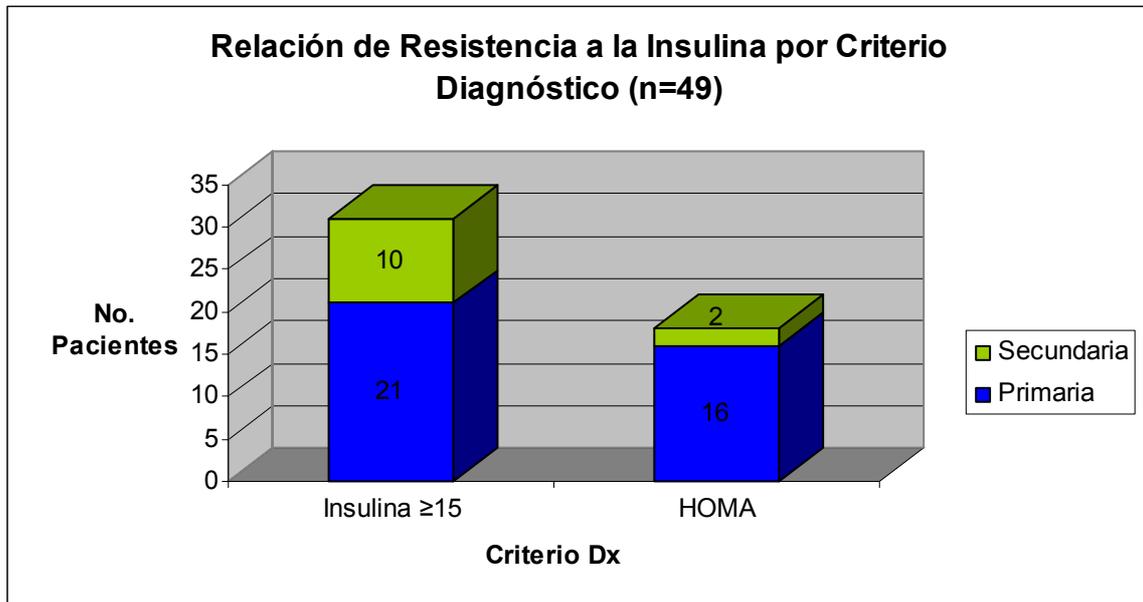


TABLA 5

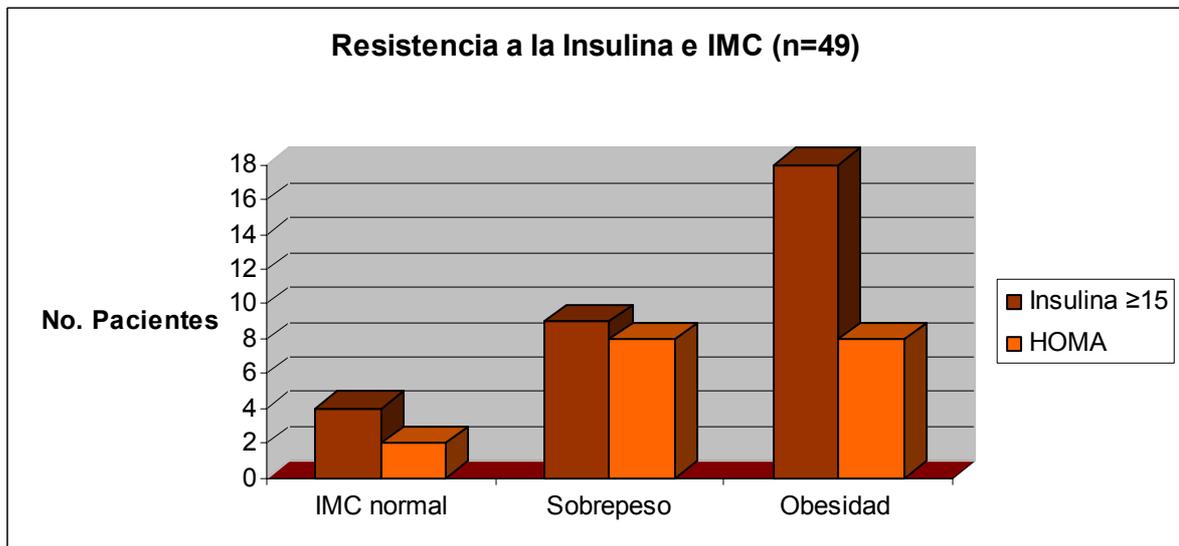


TABLA 6

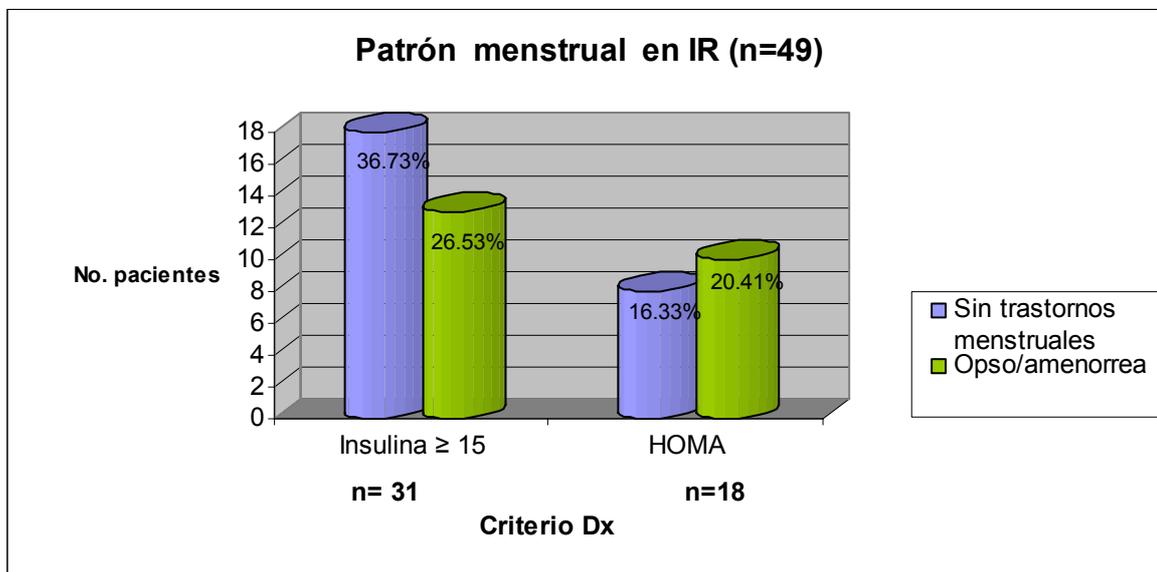


TABLA 7

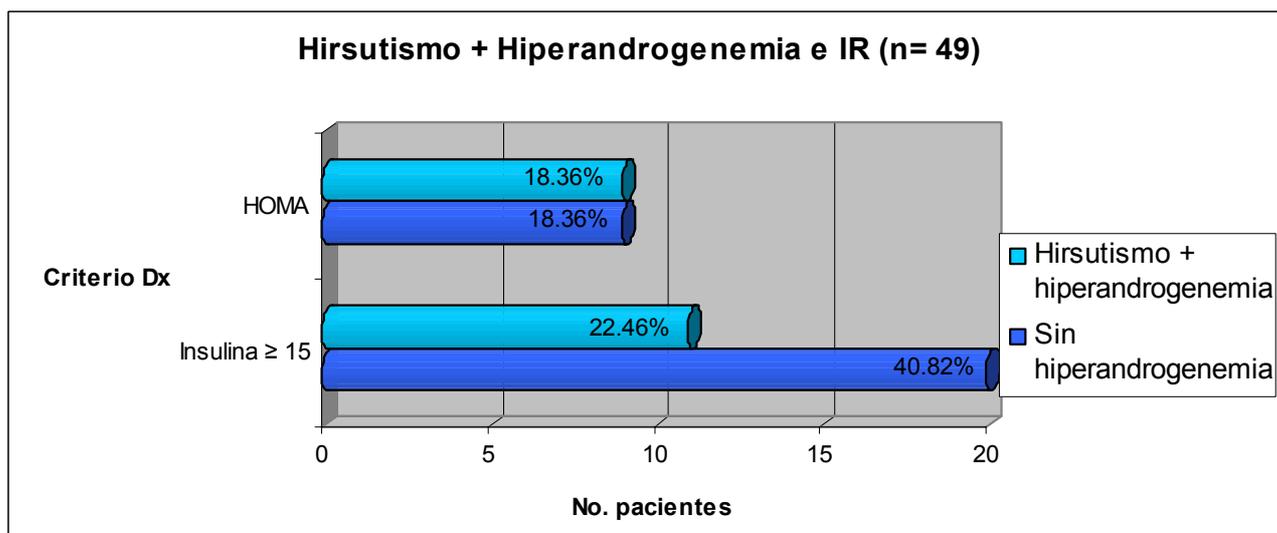
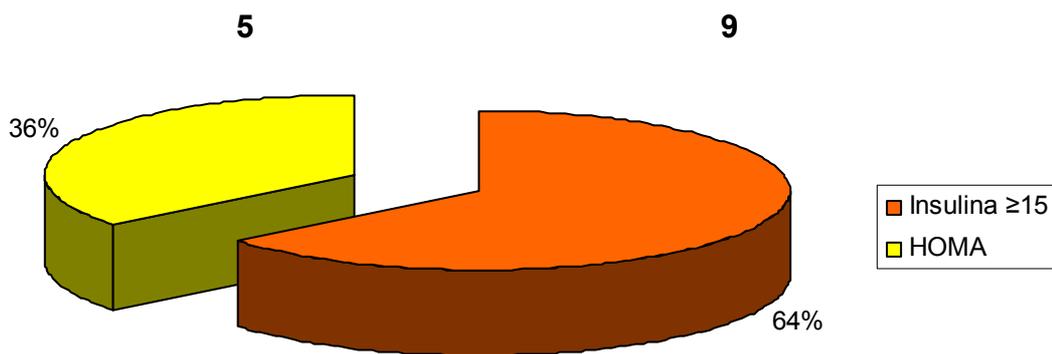


TABLA 8

Sx Metabólico en IR
n=14



DISCUSIÓN.

De acuerdo a lo encontrado en la literatura, la presencia de resistencia a la insulina en pacientes con infertilidad oscila entre el 50 y 60% , en el presente trabajo se encontró una prevalencia de 48.03% lo que es similar a lo reportado en la literatura .

Marín De Ugarte et al, reportan una prevalencia de resistencia a la insulina de 64% en pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico¹², comparado con el 53% de nuestra población estudiada lo que se presenta en una menor proporción.

La anovulación crónica es una de las principales causas de alteración neuroendocrina en infertilidad y frecuentemente se acompaña de alteraciones metabólicas que pasan inadvertidas, se postula que la infertilidad ovulatoria afecta 20% de todas las parejas y entre el 30 y 74% de las pacientes con SOP, encontrándose que un porcentaje importante de estas pacientes cursan con resistencia a la insulina.²³

Las técnicas más sofisticadas y reproducibles para evaluar la homeostasis de la glucosa comúnmente usadas, son la técnica del clamp euglicémico, sin embargo, a pesar de que la técnica del clamp es considerada la ideal y la de mayor validez para la medición de la acción de la insulina , requiere de equipo sofisticado , varias horas de trabajo y es costosa.^{6,18} Por tales situaciones se ha propuesto que para el diagnóstico de RI se utilicen métodos más fáciles de llevar a cabo en la práctica clínica como son la relación G/I, HOMA y determinación de insulina en ayuno.²⁴

Smirnakis et al, toman en cuenta el valor de insulina sérica en ayuno de 15 mU/ml es un parámetro donde el cual se puede establecer el diagnóstico de RI en pacientes con infertilidad ⁹ ya que como se observó las pacientes con este valor presentan alteraciones en la ovulación y en una gran proporción se encontró alterado en pacientes con SOP al igual que en nuestro estudio,

y en su estudio se observó que pacientes con este nivel de insulina presentaban mayor riesgo de diabetes gestacional.⁹

Hasegawa en su trabajo menciona que las pacientes con anovulación se toma como anormal el valor de insulina de 15mU/ml, para iniciar tratamiento y obtener mejor respuesta con los inductores de ovulación.¹³ Lo ideal en estas pacientes como propone Sills es tener nivel de insulina menor a 10 mU/ml para no tener fallas en la inducción de ovulación con citrato de clomifeno.^{15,20} En otro estudio donde se evaluó los resultados de embarazo en pacientes con Infertilidad y SOP tratadas con metformin se estableció el diagnóstico de RI con nivel menor de 16 mU/ml.¹⁷

En nuestro estudio encontramos la presencia de hiperandrogenismo en el 41.81% de las pacientes con resistencia a la insulina comparado con el 32% en el trabajo de Neal et al, lo que fue en nuestro estudio mayor.²⁵

La asociación con el síndrome metabólico de acuerdo con el método de HOMA se encontró en el 36% comparado con el 32% en el estudio de Phillipa et al donde no hubo diferencias, no se encontró en la literatura en relación a nivel de insulina mayor o igual a 15 mU/ml donde tuvimos con este valor la presencia de síndrome metabólico en el 64% de las pacientes.

El modelo de HOMA y el valor de insulina único como igual o mayor de 15 mU/ml pueden ser un parámetro de confianza para iniciar tratamiento en estas pacientes, además de prevenir complicaciones futuras como el síndrome metabólico, además de mejorar una mejor respuesta en los tratamientos de infertilidad.

CONCLUSIONES

La prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con infertilidad evaluando el factor endocrino en el Hospital Juárez de México fue de 48.03 %, y se ve con mayor frecuencia en pacientes con infertilidad primaria.

La mayoría de las pacientes presentan obesidad y se acompañan de trastornos menstruales tipo opso-amenorrea en el 46.94% de las pacientes, se documentó la presencia de anovulación evaluando la progesterona sérica como marcador.

El síndrome de ovario poliquístico es una causa frecuente de resistencia a la insulina en estas pacientes se documentó en el 53% de los casos. Algunos estados endocrinos que participan en la infertilidad se encuentran asociados en estas pacientes como son la hiperprolactinemia y la disfunción tiroidea, además de que estas pacientes presentan complicaciones futuras como el síndrome metabólico.

El método diagnóstico de HOMA y el nivel de insulina igual o mayor de 15 mU/ml, son métodos sencillos de realizar para el diagnóstico de RI y donde asocio a disfunción ovulatoria en 61.53% y lo ideal es que estas pacientes reciban tratamiento con sensibilizantes de la insulina antes de iniciar inducción de la ovulación para corrección de la misma, cabe hacer mención que en las pacientes con infertilidad se debe completar el estudio por factores y la corrección de los mismos en caso de encontrarse alterados, para estimar un mejor resultado reproductivo.

ANEXO 1

INSULINO RESISTENCIA EN PACIENTES CON INFERTILIDAD Y DISFUNCION OVULATORIA CAPTURA DE DATOS

Expediente: _____ Edad: _____ Menarca: _____

Ciclos menstruales: _____ Alterado: Sí () No ()

Tipo de alteración: _____

Infertilidad: Primaria () Secundaria ()

Tiempo de Evolución: _____

ANTROPOMETRÍA

Peso	
Talla	
IMC	
Cintura	
Cadera	
ICC	

ANDROGENISMO

<i>Manifestación clínica</i>	<i>Sitios afectados</i>
Ferriman Gallwey (Hirsutismo)	
Piel oleosa	
Acné	
<i>Manifestación bioquímica</i>	<i>Valores</i>
Testosterona total	
Androstenediona	
17 alfa OH progesterona	
DHEA-S	
Cortisol	

RESISTENCIA A LA INSULINA

<i>Estudio</i>	<i>Valores</i>
Acantosis Nigricans	
Glucosa basal	
Insulina basal	
Relación glucosa/insulina	
HOMA	

CTOG	
Colesterol	
Triglicéridos	
LDL	
HDL	
VLDL	
Riesgo aterogénico	

DM-2: Sí () No ()
 Síndrome metabólico: Sí () No ()
 FACTOR ENDÓCRINO
 PROGESTERONA _____

<i>Estudio</i>	<i>Valores</i>
Prolactina	
TSH	
T3T	
T4T	
Anticuerpos antimicrosomales	
Anticuerpos antitiroglobulina	

FACTOR OVÁRICO

<i>USG Basal</i>	<i>Dimensiones</i>	<i>Volumen</i>	<i>No de Folículos</i>
Útero			
Ovario Derecho			
Ovario Izquierdo			

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Aquiles R, Medicina de la Reproducción Humana, Ed de textos mexicanos, 2ª ed. 2006.
- 2.- Samuel S.C. Yen, Robert B. Jaffe. Endocrinología de la Reproducción, Ed Panamericana 4a. ed, 2002. pp. 610-620.
- 3.- Speroff L, Glass R, Kase N. Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility. ED Lippincott Williams and Wilkins. 7a ed. 2006.
- 4.- Optimal evaluation of the infertile female. Fertility and Sterility. 86 (4) 2006.
- 5.- Report on optimal evaluation of the infertile male. Fertility and Sterility 86 (4) 2006.
- 6.- Vincenzo de Leo, La Marca Antonio, Petraglia F. Insulin Lowering Agents in the Management of Polycystic Ovary Syndrome. Endocrines Reviews. 24 (5): 633-667.
- 7.- Gómez Rita. Torres Margarita. Barrón Consuelo. Síndrome de Ovario poliquístico en la adolescencia. Rev de Endocrinología y Nutrición. 14 (1). 2006: 13-19.
- 8.- Simonson G. Kendall D. Diagnosis of insulin resistance and associated syndromes: the spectrum from the metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus. Coronary Artery Disease. 16(8). 2005: 465-472.
- 9.- Smirnakis K. Martinez A. Hsu K. Early pregnancy insulin resistance and subsequent Gestacional Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2005.
- 10.- Ortiz D. Hernández I. Aquiles A. Sensibilizantes de la insulina en el tratamiento del ovario poliquístico. Ginecol Obstet Mex. 73. 2005 : 315-327.
- 11.- Asís R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: A reappraisal. Fertility and Sterility. 83 (5). 2005: 1343- 1346.
- 12.- Marin C. Bartolucci A. Prevalence of insuline resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. Fertility and Sterility. 83 (5) .2005 : 1454-1460.
- 13.- Banaszewska B. Duleba A. Lipids in polycystic ovary syndrome : Role of hyperinsulinemia and effects of metformin. American Journal of Obstet and Gynecol. 194 2006: 1266-1272.

- 14.- Nestler J. Stovall D. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 77 (2) 2002 :209-215.
- 15.- Hasegawa I. Murakawa H. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insuline resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 71 (2) 2002: 323-327.
- 16.- Lanham M. Lebovic D. Contemporary medical therapy for polycystic ovary syndrome *Journal of Gynecol and Obstet*. 2006: 1-6.
- 17.- Thatcher S. Jackson E. Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertility and Sterility*. 85(4) . 2006: 1002-9.
- 18.- Skrha J. Sindelka G. Prazny M. Comparison of the insuline action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *The Journal Clinical Endoc Metab*. 89 (1) 2004: 135-141.
- 19.- Ascaso J. Pardo Susana. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*. 26 (12) 2003. 3320-25.
- 20.- Scott S. Perloe M. Correction of hyperinsulinemia in oligoovulatory women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a review of therapeutic rationale and reproductive outcomes. *Journal Obstets and Gynecol*. 91. 2002: 135-141.
- 21.- Phillipa J. Miranda MD. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *American Heart Journal*. 199(1) 2004: 34-45.
- 22.- Smith S. Pfeifer S. Collins J. Diagnosis and Management of female infertility. *JAMA* 290(13) 2003: 1767-1770.
- 23.- Hamilton D. Anovulation. *British Medical Journal*. 327. 2003 :546-549.
- 24.- Bonora E. Targher G. Alberiche M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensivity. *Diabetes Care*. 23(1). 2000: 57-63.

25.- González F, Neal S. Reactive Oxygen Species-induced oxidative stress in the development of insuline resistance and hyperandrogenism in Polycystyc Ovary Syndrome. The Journal of clinical endocrinol and metabolism. 91(1). 2006: 336-340.