

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3



**“Cambios vasculares endoteliales sutiles en pacientes con
Síndrome de Ovario Poliquístico”**

TESIS

**Que para obtener el título de especialista en Biología de la
Reproducción Humana presenta:**

DR. JOSÉ VITE BAUTISTA

ASESORES

DR. VÍCTOR SAÚL VITAL REYES

DRA. MARDIA GUADALUPE LÓPEZ ALARCÓN

NUMERO DE REGISTRO: R2014-785-056



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.

Alumno de tesis:

Dr. José Vite Bautista

Residente de 2do año de Especialidad de Rama Biología de la Reproducción Humana IMSS-UNAM. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3. Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS, Ciudad de México.

Matricula IMSS 98161262.

Investigador responsable de la tesis:

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes

Médico no familiar.

Médico de base adscrito a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS. Ciudad de México.

Especialidad en Biología de la Reproducción

Investigador asociado:

Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón

Médico no familiar

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de Pediatría, “Centro Médico Nacional siglo XXI”, Ciudad de México.

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes

Calzada Vallejo 266 y 270 Colonia "La Raza" Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono 57245900 Extensión 23667.

Teléfono Lada 01 (595) 95 499 44.

Correo electrónico: vitalito23@hotmail.com

Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón

Av. Cuauhtémoc 300, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc. CP 06720

Ciudad de México. Teléfono/Fax 56 27 69 44

Teléfono: (55) 29675695

Correo electrónico: mardyalo@hotmail.com

Dr. José Vite Bautista

Calle 309 No. 12, Colonia El Coyol. Delegación Gustavo A. Madero, Ciudad de México. CP 07400.

Teléfono celular 04455 42199170.

Correo electrónico: vite_joseesm@hotmail.com.

Lugar de la investigación:

Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social.

Calzada Vallejo 266 y 270 Colonia "La Raza" Delegación Azcapotzalco Ciudad de México. CP 02990. Teléfono 57245900 Ext. 2366.

Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes
Investigador responsable de la tesis.
Médico No Familiar adscrito a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS. Ciudad de México. Jefe del Departamento de Biología de la Reproducción Humana

Dra. Mardia López Alarcón
Investigador asociado
Médico No Familiar
Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de Pediatría, “Centro Médico Nacional siglo XXI” IMSS, Ciudad de México.

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Médico de base adscrito a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS. Ciudad de México. Director de enseñanza e investigador en Salud.

Dr. Elias Ahumada Ramirez.
Director Médico de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS. Ciudad de México.

DEDICATORIA

A mis padres Antonio Hernández y Guadalupe Bautista por darme la vida, apoyo incondicional por enseñarme el valor del trabajo. Gracias a su esfuerzo, amor y motivación siempre han proporcionado a sus hijos todo lo que han tenido a su alcance para cumplir nuestros objetivos.

A mis hermanos aliento fundamental para lograr esta meta.

A mis maestros por compartirme sus conocimientos, y fundamentalmente sus lecciones de vida, especial mención para los Doctores: Juan Carlos Hinojosa Cruz por ser mi tutor a lo largo de este año, A la Doctora Janet Huerta Rejero, Dra. De Alba González Belem Carolina por su apoyo incondicional.

A mis verdaderos amigos por acompañarme en los momentos difíciles, y permanecer juntos hasta el final, sin duda nuestra amistad se ha fortalecido.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco también la confianza y el apoyo brindado por parte de mi madre, que sin duda alguna en el trayecto de mi vida me ha demostrado su amor. A mi padre que sus ejemplos nos ha demostrado que todo se puede lograr

A mis hermanos, que con sus consejos me ha ayudado a afrontar los retos que se me han presentado a lo largo de mi vida.

Al Doctor Víctor Saúl Vital Reyes, por su apoyo incondicional en el transcurso de este camino, por compartir momentos de alegría, tristeza y demostrarme que siempre podré contar con él.

A todos los médicos de base por la confianza y las enseñanzas, por la paciencia para formarnos y por darnos pautas para poder desarrollar nuestras habilidades.

Un agradecimiento singular debo a la doctora Mardia López Alarcón que como investigador asociado de esta tesis, me ha orientado, apoyado y corregido en mi labor científica con un interés y una entrega que han sobrepasado, con mucho, todas las expectativas que, como alumno, deposité en su persona.

ÍNDICE

APARTADOS	PÁGINA
Resumen	8
Introducción	9
Marco teórico	11
Planteamiento del problema	15
Pregunta de Investigación	15
Justificación	16
Objetivo	16
Criterios de selección	17
Tipo y diseño del estudio	18
Población, muestra y método de muestreo	18
Variables de estudio, descripción operacional	19
Procedimientos	23
Análisis estadístico	26
Consideraciones éticas	26
Factibilidad	27
Recursos físicos y humanos	27
Apoyo financiero	27
Resultados	27
Discusión	31
Conclusión	33
Referencias bibliográficas	35
Anexos	37

RESUMEN

Cambios vasculares endoteliales sutiles en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.

Introducción: Existe evidencia de las repercusiones cardiometabólicas del síndrome de ovario poliquístico (SOP). Una proporción elevada de pacientes con SOP presentan obesidad y resistencia a la insulina, pero no es claro si las alteraciones cardiovasculares se asocian a la obesidad, a la resistencia a la insulina, o al hiperandrogenismo característico del SOP.

Objetivo: Describir la presencia de alteraciones vasculares en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y comparar dichas alteraciones entre pacientes obesas y no obesas.

Material y métodos: se realizó un estudio clínico transversal, comparativo en un grupo de pacientes con SOP. Las pacientes se estratificaron de acuerdo al IMC. Por medio de ultrasonido se determinaron: grosor de intima media, índice de pulsatilidad, índice de resistencia, velocidad sistólica máxima de arteria carótida común derecha e izquierda y prueba de vasodilatación mediada por flujo de arteria braquial derecha. El análisis estadístico inferencial se efectuó a través de ANOVA de una vía y el análisis estratificado a través de regresión simple.

Resultados preliminares: Se estudiaron 39 mujeres, 22 del grupo 1, 8 del grupo 2 y 9 del grupo 3, La RI se identificó en el 85.7% de las pacientes del grupo 1, en el 75.4% del grupo 2 y en 0% de las mujeres en el grupo control (X^2 , $p < 0.001$), el grosor de intima media de arteria carótida común fueron superiores en los grupos 1 y 2, la vasodilatación mediada por flujo fue menor solamente en las mujeres del

grupo 1 comparada con la del grupo 2 y 3.

Conclusiones: los resultados preliminares muestran una proporción alta de mujeres con alteraciones vasculares y resistencia a la insulina. Además, el porcentaje de dilatación se asocia con el grado de obesidad y de resistencia a la insulina.

Cambios vasculares endoteliales sutiles en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino común que afecta a mujeres en edad reproductiva, en función de la población estudiada, la prevalencia se ha estimado entre 6 y 10%. Las características clínicas y bioquímicas del SOP se pueden agrupar en dos categorías principales: (i) las características reproductivas que incluyen oligo-amenorrea (menstruación irregular, poco frecuentes o ausentes), y (ii) hiperandrogenismo que incluyen hirsutismo, acné, alopecia androgénica e hiperandrogenemia (niveles séricos de andrógenos elevados como la testosterona) (1) Desde el 2003, el Consenso de Rotterdam define SOP y considera el recuento de folículos antrales en la ecografía como uno de los criterios diagnósticos. Con la mejora en la tecnología, el número de folículos observados en la ecografía aumenta casi a diario, pero sigue dependiendo de los equipos específicos (2).

El SOP se asocia con resistencia a la insulina (RI), lo cual aumenta el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y trastornos cardiovasculares. La obesidad, sobre todo la obesidad central, está presente en mayor o menor grado (30-70%), siendo una característica destacada del síndrome metabólico, está directamente relacionada

con aumento de la RI. Se ha demostrado que la resistencia a la insulina es responsable del desarrollo de los ovarios poliquísticos en mujeres con SOP aunque la obesidad parece ser la causa principal. Se estima que entre 50 y 90% de mujeres con SOP tienen RI (3). Factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular, como la intolerancia a la glucosa, la DM2, la dislipidemia, la obesidad y la presión arterial elevada, son más frecuentes en las mujeres con SOP. En modelos animales, la testosterona agrava la aterosclerosis en monos hembra pero confiere un efecto protector en los hombres. Del mismo modo, un gran estudio informó que los hombres con los niveles más altos de testosterona total tenían un riesgo cardiovascular reducido, pero, por el contrario, las mujeres con niveles elevados de testosterona tenían el mayor riesgo. El aumento del grosor de la íntima-media (GIM) es uno de los primeros marcadores de aterosclerosis, Un reciente meta-análisis indica que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tenían un GIM de 0,072 a 0,084 mm mayor en comparación con los controles Cada aumento de 0,10 mm de IM se ha estimado que aumenta el riesgo de un infarto de miocardio (IM) en un 15% y el riesgo de accidente cerebrovascular en un 18%. El aumento del GIM en SOP se ha asociado en diferentes estudios con mayores niveles de insulina, hiperandrogenismo, y obesidad abdominal, aunque la contribución de cada uno de estos factores al aumento del GIM en el SOP no se ha evaluado de forma sistemática (4). Estudios recientes han demostrado daño cardiovascular funcional y estructural en las mujeres con SOP. En efecto, la disfunción endotelial y el grosor de la capa media íntima se han encontrado en el SOP y se han asociado tanto a los niveles de andrógenos elevados como a la resistencia a la insulina. Estos factores y

anormalidades cardiovasculares precoces son a menudo evidentes a temprana edad, sugiriendo que el medio metabólico anormal crónico encontrado en la mujer con SOP comienza desde la adolescencia y puede predisponer a la aterosclerosis prematura, haciendo a estas pacientes candidatas para desarrollar una enfermedad cardiovascular temprana (5).

II. MARCO TEÓRICO

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), es un trastorno heterogéneo, así como causa importante de alteraciones menstruales y exceso de andrógenos en la mujer a lo largo de la vida reproductiva. El SOP, es reconocido como uno de los trastornos endocrinos / metabólicos más comunes, afecta entre 5 y 10 por ciento de las mujeres en general. Cuando está completamente expresado, las manifestaciones incluyen la disfunción ovulatoria, el exceso de andrógenos, y ovarios poliquísticos (6) La endocrinología del SOP puede resumirse brevemente como el aumento de la liberación de hormona luteinizante (LH) que resulta en aumento de la producción ovárica de andrógenos, un proceso que puede ser agravada por resistencia a la insulina. Además se reduce la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH), lo que lleva a la alteración de la maduración del folículo y la anovulación (7). La anomalía primaria en la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico es aún desconocido.

La mayoría de los estudios han relacionado al SOP con un posible aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (8). El síndrome también se asocia con factores de riesgo para accidente cerebrovascular, hipertensión arterial, obesidad e hipercolesterolemia, en edad reproductiva(9). Del 50% al 70% de las mujeres

con SOP tienen resistencia a la insulina clínicamente medible. La insulina estimula la secreción de los andrógenos por las células teca e inhibe la producción hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) lo que resulta en un aumento de los andrógenos libres. (10). La resistencia a la insulina per se, se ha asociado con la disfunción endotelial y aumento del riesgo cardiovascular. La función endotelial de las arterias de conducción y resistencia se ha estudiado ampliamente en pacientes con SOP. La alteración endotelial no sólo significa deterioro de la vasodilatación arterial, sino que también aumenta la rigidez, la tensión y el estrés oxidativo, así como también la disfibrinólisis. Esta alteración está causalmente relacionada con desacoplamiento de óxido nítrico sintasa endotelial (ONSe), debido al desequilibrio estequiométrico entre L-arginina, nicotin adenin difosfato reducido (NADPH) y tetrahidrobiopterina, lo que altera la síntesis de óxido nítrico (NO) (11). En un estudio en el que incluyeron 53 pacientes con SOP no obesas y 53 pacientes sanas como grupo control en las cuales midieron, el espesor de la íntima, diámetro, velocidad de flujo sistólico máximo, índice de resistencia, en arteria aorta, carótida interna y externa derechas e izquierdas, arteria renal derecha e izquierda y arteria vertebral derecha e izquierda. Se reportó, un aumento en el espesor de la íntima ($p < 0,001$), se incrementó la velocidad del flujo sistólico máximo ($p < 0.001$), incrementó significativamente el índice de resistencia en arteria carótida externa derecha (0.00005) y aorta ($p < 0.001$), pero en arteria carótida interna izquierda, arteria vertebral izquierda (LVA) y arterias renales se incrementó estadísticamente en los controles. No se observaron diferencias significativas en los valores de índice de resistencia del lado izquierdo y derecho entre los 2 grupos. Estos resultados demuestran que las mujeres

jóvenes, no obesas, con SOP presentan una circulación hiperdinámica los autores concluyeron de que estas mujeres tienen disfunción endotelial significativa a una edad temprana, y esto es en gran medida independiente de la obesidad (12). En otro estudio en el que incluyo tres grupos de mujeres de 18 a 30 años un grupo con síndrome de ovario poliquístico, otro de mujeres con ovarios poliquísticos asintomáticas y un grupo control a las cuales se les midió velocidad sistólica máxima, velocidad de flujo al final de la diástole e índice de pulsatilidad, en arteria carótida interna derecha e izquierda, no hubo diferencias significativas en la velocidades de flujo, pero el índice de pulsatilidad disminuyo significativamente ($P < 0.003$). Un índice de pulsatilidad disminuido con similar velocidad de flujo es considerado como un mecanismo de compensación que al disminuir la resistencia vascular aumenta el flujo de sangre cerebral, el mecanismo por lo que esto sucede no se sabe y en este estudio no se correlaciono ninguna variable para establecer la asocio entre las mismas a las alteraciones vasculares. (13). Existen trabajos publicados en los cuales han encontrado que las mujeres jóvenes con peso normal y SOP tienen estructura y la función endotelial deteriorada y aumento de la masa ventricular izquierda, lo que demuestra que estas mujeres tienen riesgo cardiovascular precoz (14). Al tratar de asociar una proteína citoplasmática de bajo peso molecular que es abundante en el miocardio, con el desarrollo de aterosclerosis en pacientes con SOP con resistencia a la insulina, al correlacionar la edad y el índice de masa corporal de las pacientes ajustados a la concentración sanguínea de dicha proteína se encontró significancia estadística con el índice de Ferriman Gallwey, la concentración de insulina basal, el grosor de la íntima media de la arteria carótida interna pero con la concentración de testosterona libre no se

encontró un valor estadísticamente significativo (15). El mecanismo fisiopatológico de la disfunción endotelial sigue sin estar claro, pero la resistencia a la insulina parece ser esencial. Otro estudio en el que se incluyeron 46 mujeres con SOP y 45 mujeres como grupo control se midió el grosor de la íntima media de la arteria carótida interna (GIMACI) Los pacientes con SOP mostraron un aumento del GIMACI ($0,63 \pm 0,16$ mm) en comparación con el grupo control ($0,33 \pm 0,06$ mm). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,001$) sin embargo en este estudio todas las pacientes tenían índice de masa corporal normal y estudios previos han informado que la función endotelial se preserva en sujetos sanos y en pacientes con SOP no obesos pero esto aún es controversial, la limitación de este estudio fue que no se evaluó la relación del índice de masa corporal por la falta de pacientes para formar diferentes grupos de acuerdo a este (16)

La función vascular se evaluó midiendo la vasodilatación del antebrazo en respuesta a cuatro sustancia dependiente del endotelio (acetilcolina / bradicinina) y dilatadores independiente del endotelio (nitroprusiato / verapamilo). En el antebrazo la vasodilatación a las cuatro drogas se redujo ($> 50\%$) en pacientes con SOP obesas en comparación con las pacientes no obesas. No hubo diferencia significativa en la función vascular entre las mujeres obesas o delgadas con SOP en comparación con los controles correspondientes. Los niveles de andrógenos no se correlacionaron con la función vascular. El análisis de regresión mostró que el índice de masa corporal (IMC) contribuyó al máximo a la disfunción vascular (17). En un estudio en el que se incluyó 50 mujeres con SOP en edad reproductiva, 34 mujeres con hirsutismo idiopático y 39 mujeres en el que se midió el espesor de la grasa epicárdica (EGE) encontraron los marcadores de riesgo cardiovascular,

incluyendo la insulina, índice de HOMA, EGE y GIMAC, resultaron ser mayores en los pacientes con hiperandrogenismo idiopático en comparación con los pacientes con SOP, aunque estas diferencias no fueron significativas. Estos aumentos se cree que es debido a los efectos de aumento de la sensibilidad de andrógenos sin embargo esto no está bien establecido (18)

III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SOP se considera no sólo una endocrinopatía reproductiva, sino también una enfermedad metabólica asociada con riesgos para la salud a mediano y largo plazo, incluyendo diabetes mellitus y enfermedad arterial coronaria. En particular, la resistencia a la insulina, la hiperandrogenemia y la obesidad son probablemente los mayores riesgos para la presencia de enfermedad cardiovascular (EVC) en el SOP. Estos factores de riesgo cardiovascular son generalmente evidentes a una edad temprana, sugiriendo que la mujer con SOP representa un gran grupo de riesgo, aumentado para el desarrollo temprano de la EVC.

IV PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Las alteraciones en el grosor de la íntima media, velocidad de flujo máximo al final de la diástole, índice de resistencia, índice de pulsatilidad de arteria carótida común, vasodilatación mediada por flujo están presentes en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, independientemente del índice de masa corporal y la resistencia a la insulina?

V JUSTIFICACIÓN

Se han informado cambios arteriales funcionales y anatómicos en la mujer con SOP. La resistencia a la insulina es probablemente el mayor factor de riesgo para la ocurrencia de EVC en SOP y juega un papel clave en el desarrollo de daño endotelial, el cual representa un signo temprano de aterosclerosis. Diferentes investigaciones han expuesto la posibilidad de que el SOP puede estar asociado a con aumento en los marcadores bioquímicos y fisiológicos de riesgo cardiovascular, incluyendo la disfunción endotelial. Estas mujeres tienen factores de riesgo cardiovascular, obesidad, anomalías del perfil lipídico, alteraciones de la tolerancia a la glucosa e hipertensión, lo que las lleva a tener un alto riesgo para patología cardiovascular. Aún no está claro si el incremento del riesgo, está asociado con las anomalías endocrinas asociadas al SOP per se, o si es consecuencia de las anomalías antropométricas o metabólicas, en algunos artículos publicados se reporta una correlación negativa entre los andrógenos y el daño vascular, sin embargo la mayoría fueron realizados en pacientes con SOP no obesas, en algunos otros hay una correlación positiva sin embargo su papel aun es controversial, ya que en ninguno estudio se han evaluado estas alteraciones en pacientes obesas no obesas y que además incluyan un grupo control.

VI OBJETIVO GENERAL

Describir la presencia de alteraciones vasculares en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y comparar dichas alteraciones entre pacientes obesas y no obesas.

VII OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar el grosor de la capa íntima media de la arteria carótida común derecha e izquierda entre pacientes con SOP obesas, pacientes con SOP no obesas y pacientes sanas.
2. Comparar la velocidad del flujo máximo al final de la diástole y los índices de pulsatilidad y resistencia de la arteria carótida común derecha e izquierda en pacientes con SOP obesas, pacientes con SOP no obesas y pacientes sanas.
3. Comparar la prueba de vasodilatación mediada por flujo de arteria braquial derecha en pacientes con SOP obesa, paciente con SOP no obesas y pacientes sanas.
- 4.- Comparar el grado de resistencia a la insulina en pacientes con SOP obesas, pacientes con SOP no obesas y pacientes sanas.

VIII CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión pacientes grupo 1

- 1.- Edad entre 18-38 años.
- 2.- Pacientes con diagnóstico de SOP acorde a los Criterios de Rotterdam
- 3.-Índice de masa corporal mayor a $30\text{kg}/\text{m}^2$

Criterios de Inclusión pacientes grupo 2

- 1.- Edad entre 18-38 años.
- 2.- Pacientes con diagnóstico de SOP acorde a los Criterios de Rotterdam
- 3.-Índice de masa corporal de $20\text{kg}/\text{m}^2$ - $30\text{kg}/\text{m}^2$

Criterios de Inclusión grupo control

- 1.- Edad entre 18-38 años.
- 2.- Índice de masa corporal de 20kg/m^2 - 25kg/m^2

Criterios de exclusión

- 1.- Patología sistémica.
- 2.- Tratamiento hormonal durante el último mes.
- 3.-Embarazo
- 4.-Tabaquismo

IX TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal, comparativo

X POBLACIÓN, MUESTRA Y METODO DE MUESTREO

Población:

Se formaron tres grupos de pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión, un grupo 1 que está formado por pacientes con síndrome de ovario poliquístico obesas, un grupo 2 que estará formado por pacientes con SOP no obesas, y un grupo control que estará formado por pacientes no obesas y que no tengan diagnóstico de SOP. Estos grupos se formaran por pacientes que sean referidas a la consulta externa, del servicio de Biología de la Reproducción Humana en el Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3, del Centro Médico Nacional la Raza,

Tamaño de la muestra

Se utilizó la fórmula para el cálculo de correlación entre dos variables con una

seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%. Se cree que la correlación lineal de Pearson entre el valor de la testosterona total y el grosor de la íntima media de la arteria carótida interna oscila alrededor de $r=0.6$ se obtiene (19):

$$n = (\frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{1/2} \ln(1+r/1-r))^2 + 3$$

$$n = (1.96 + 0.845 / 1/2 \ln(1+0.6/1-0.6))^2 + 3$$

$$n = 20$$

Por lo que cada grupo de pacientes estará formado por 20 mujeres

XI VARIABLES

DEPENDIENTES

1.-Espesor de Íntima media de arteria carótida interna derecha e izquierda.

Definición conceptual: es la distancia que existe entre la sangre que fluye a través de las arterias y la capa íntima y media de un vaso sanguíneo.

Definición operacional: Es la distancia que existe entre dos líneas una correspondiente a la interfaz íntima-sangre y la otra a la interfaz media-adventicia.

Se toma como parámetro patológico cifras mayores a 5 mm. (20)

Tipo de variable: dependiente, cuantitativa

Escala de medición: numérica

Unidades de medición: mm

2.-Velocidad de flujo máximo de arteria carótida:

Definición conceptual: Es la distancia que recorre la sangre por unidad de tiempo en un vaso sanguíneo.

Definición operacional: Es la distancia que recorre la sangre por unidad de tiempo y se acepta como rango normal 125 cm/segundo, cuando hay <50% de estenosis

<130 cm/segundo, estenosis de 50 a < 70% 130-230 cm/segundo, estenosis >70% >230 cm/segundo, estenosis crítica o preoclusiva alta, baja o no detectable, 100% u oclusión: no detectable. (21)

Tipo de variable: dependiente, cuantitativa

Escala de medición: numérica

Unidades de medición: cm/segundo.

3.-Índice de Pulsatilidad de arteria carótida interna:

Definición conceptual: Es igual a la diferencia entre el pico sistólico y las velocidades diastólicas mínimas, dividida por el flujo medio durante el ciclo cardíaco.

Definición Operacional: Es igual a la diferencia entre el pico sistólico y las velocidades diastólicas mínimas, dividida por el flujo medio durante el ciclo cardíaco. se consideran valores normales aquellos inferiores a 2 (22).

Tipo de variable: dependiente, cuantitativa

Escala de medición: numérica

Unidades de medición: sin unidades

4.-Índice de Resistencia de arteria carótida interna:

Definición conceptual: desarrollado por Léandre Pourcelot el cual refleja la resistencia al flujo arterial originado por el lecho microvascular distal al sitio de la medición. Se emplea en arterias que no tienen flujo reverso, el valor máximo que puede alcanzarse es igual a uno.

Definición operacional: resistencia que ofrece la arteria carótida al flujo sanguíneo se consideran valores normales: índice de resistencia (IR) (IR= 0,5-0,75 normal; IR

> 0,75 patológicos (23).

Tipo de variable: dependiente, cuantitativa

Escala de medición: numérica

Unidades de medición: sin unidades

INDEPENDIENTES

1. Síndrome de ovario poliquístico.

Definición conceptual: patología cuyo diagnóstico es por exclusión y que se caracteriza por: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, anovulación u oligoovulación y ovarios poliquísticos.

Definición operacional: patología cuyo diagnóstico es por exclusión y que se caracteriza por presencia de acné, hirsutismo o elevación de testosterona total o testosterona libre, ciclos menstruales irregulares mayores a 35 días, ovarios con volumen mayor a 10cc y con más de 12 folículos de 2 a 9 mm. (24).

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Unidades de medición: si o no

VARIABLES DE CONFUSION:

1. Obesidad

Definición conceptual: acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

Definición operacional: La Obesidad se mide según el índice de masa corporal (IMC) peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m²).

La OMS define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25, y la obesidad

como un IMC igual o superior a 30 (25).

Tipo de variable: continua, nominal

Escala de medición: numérica, obesa y no obesa

Unidades de medición: kg/m^2

2. Resistencia a la Insulina

Definición conceptual: es un trastorno metabólico caracterizado por una respuesta biológica atenuada a la acción de esta hormona que trae como consecuencia: una disminución en la captación de glucosa por las células del músculo, tejido adiposo, una disminución en la producción hepática de glucógeno y un aumento en la producción hepática de glucosa (26)

Definición operacional: respuesta biológica de la insulina disminuida o atenuada que se puede caracterizar por un índice de HOMA (Homeostasis Model Assessment) mayor a 3, un índice de QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) menor a 0.336 o valor M del clamp hiperinsulinémico-euglucémico menor a 6.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: numérica discreta

Unidades de medición: sin unidades

3. Índice de masa corporal

Definición conceptual: es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo ideada por el estadístico belga Lambert Adolphe Jacques Quételet, por lo que también se conoce como índice de Quételet (27).

Definición operacional: es el cociente entre el peso de un individuo en kilogramos y la talla al cuadrado, dependiendo del resultado se puede clasificar

en: Infrapeso <18.5, normal 18.5-24.9, sobrepeso 25-29.9, obesidad grado I 30-34.9, obesidad grado II 35-39.9, obesidad grado III >40

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: numérica, discreta

Unidades de medición: kg/m²

4. Composición Corporal

Definición conceptual: medición de la masa grasa corporal (28)

Definición operacional: determinación de la distribución de la grasa analizando el contenido de grasa central y periférica a través de absorciometría dual de rayos X se considera punto de corte valores menores a 1(DXA)

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: numérica, discreta

Unidades de medición: sin unidades

XII PROCEDIMIENTOS

Posterior a la firma de la carta de consentimiento, se realizó antropometría (peso, estatura, circunferencia de cintura) y se calculó IMC y índice cintura cadera (ICC), composición corporal por DXA, sensibilidad a la insulina por clamp hiperinsulinémico/glucémico, y evaluación endotelial por ultrasonido.

Antropometría: se llevó a cabo por personal entrenado y estandarizado. El peso, la estatura y las circunferencias se midieron en una báscula de pedestal con estadiómetro y cinta métrica no elástica respectivamente, y se calculó el IMC ($IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m}^2\text{)}$), y el ICC [$ICC = \text{circunferencia de la cintura}$

(cm)/circunferencia de la cadera (cm)] (29). En este momento también se midió el índice de Ferriman Gallawey (FG).

Composición corporal y distribución de la grasa: Se medirá la masa grasa y la masa libre de grasa utilizando absorciometría dual de rayos X (DXA). Este método proporciona la distribución de la grasa analizando el contenido de grasa central y periférico. La composición corporal nos determina el índice androgénico el cual es una variable nominal y se expresa como: androgénico ≥ 1.0 y no-androgénico < 1.0

Clamp Hiperinsulinémico-euglucémico: se citó a la paciente con diez hora de ayuno en la unidad metabólica del Centro Médico Nacional siglo XXI, se hizo en base a lo descrito por anteriormente por el doctor DeFronzo, Para administrar la infusión de insulina y glucosa se colocó un catéter intravenoso antecubital en cualquiera de los dos brazos, en base a la factibilidad, La infusión de insulina se calculó en base a la superficie corporal (SC), se administró un bolo inicial ($80 \text{ mU insulina/m}^2 \text{ SC} \cdot \text{min}$ durante 10 minutos) y posteriormente se mantuvo a una tasa constante de $40 \text{ mU insulina/m}^2 \text{ SC} \cdot \text{min}$. Se utilizó insulina de acción rápida (Humulin R), la infusión de glucosa (dextrosa 20% laboratorios Pisa) fue ajustada para mantener la euglucemia (aproximadamente $90 \pm 3 \text{ mg/dl}$). Se colocó un catéter intravenoso en posición retrógrada en dorso de la mano contralateral, la cual se mantuvo en un cojín eléctrico, con el objetivo de arterializar la sangre venosa. El catéter distal se utilizó para tomar la muestras de sangre para determinar la glucosa plasmática, las muestras se recolectaron cada 5 minutos durante 180 minutos, el volumen de cada muestra fue de 0.5 cc. Una vez concluido el clamp la paciente recibió un almuerzo sustancioso esto con el

objetivo de evitar la hipoglucemia deriva de la infusión de insulina. Se calculó el valor M como parámetro de resistencia a la insulina (RI) (30). Variable paramétrica discreta que se expresa en (mg/kg*min); o nominal que se expresa con RI cuando $M \geq 6$.

Ultrasonido de arteria carótida común: con un equipo marca Samsung Medison sonoace R3 con transductor lineal de 7.5 a 13 MHz, que se ubica a cada lado del cuello del paciente, previa aplicación de gel al transductor. Dicha exploración se realizó en una habitación con medidas adecuadas y luz atenuada, para lograr una mejor apreciación de los detalles, con el paciente en decúbito supino sobre una camilla, cuello en extensión y ligeramente rotado, con ambos brazos en supinación, pegados al cuerpo, se llevó a cabo de acuerdo a la siguiente serie de pasos:

- a. Barrido blanco y negro, con transductor en sección transversal, desde el origen de la arteria carótida común hasta la parte media.
- b. Registro de las velocidades de flujo mediante doppler pulsado a nivel de arteria carótida común media procurando que el ángulo del incidencia del ultrasonido fuera lo más próximo posible a los 60 grados y, en especial no mayor a este, ya que su modificación puede cambiar los resultados de las velocidades. En este punto también se medirán los índices de resistencia y pulsatilidad.
- c. Grosor Íntima media de arteria carótida común derecha e izquierda (GIMAACCD y GIMACCI): El haz ultrasonográfico se dirige de manera perpendicular a la arteria carótida y se amplía para

determinar claramente dos líneas, una correspondiente a la interfaz íntima-sangre, y la otra a la interfaz media adventicia. El grosor se medirá como la distancia máxima entre esas dos líneas cuantificándola en mm, se considera normales valores menores a 0.05 cm (31).

Prueba de vasodilatación mediada por flujo: Se coloca en decúbito dorsal, A través de un ultrasonido Medisson con sonda lineal de 7 MHz en modo B se mide el diámetro de la arteria braquial derecha, Con el brazaletes de un baumanómetro se aplica presión de 50 mmHg superior a la tensión arterial sistólica de la paciente durante 5 minutos, Después de 60 segundos se mide nuevamente el diámetro de la arteria braquial, Se calcula el resultado $D1-D0/D0 \times 100$, Para lo cual se considera valor normal $>10\%$ de dilatación (32).

Determinaciones sanguíneas: previo ayuno de 10 horas se obtuvo una muestra sanguínea de una vena periférica, la cual se colocará en un tubo sin anticoagulante. La muestra se centrifugará en la primera media hora a 5000 rpm para separar el suero y los eritrocitos, de la muestra de suero se tomará una alícuota de 3 cc las cuales se conservarán a -70 grados centígrados hasta la determinación de las moléculas de testosterona por quimioluminiscencia.

XIII ANALISIS ESTADISTICO

Se hicieron comparaciones de las variables con ANOVA de un vía con prueba de Tukey.

XIV CONSIDERACIONES ETICAS

La investigación se apega a los principios éticos para las investigaciones médicas

en seres humanos, contenida en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en 1964, enmendada en Tokio, Japón en 1975 y ratificada en la 52ª asamblea general realizada en Edimburgo, Escocia en octubre del año 2000. Corresponde al apartado II, investigación biomédica no terapéutica con humanos (investigación biomédica no clínica). También se apega a la Ley general de salud en materia de investigación para la salud.

XV FACTIBILIDAD

Es factible ya que los recursos materiales y las pacientes se encuentran disponibles en el servicio de consulta externa del servicio de biología de la reproducción de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN “La Raza” IMSS.

XVI RECURSOS FISICOS Y HUMANOS

El equipo de investigación se encuentra integrado por los médicos de base y residentes de subespecialidad del servicio Biología de la reproducción los cuales pertenecen a la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza” IMSS. México, D.F. y Unidad Metabólica de Investigación Centro Médico Nacional Siglo XXI.

XVII APOYO FINANCIERO

Se cuenta con el apoyo financiero de un protocolo aceptado por el CONACYT para llevar a cabo esta investigación.

XVIII RESULTADOS

Se estudiaron 39 mujeres, 22 del grupo 1, 8 del grupo 2 y 9 del grupo 3. En el total de la muestra, el 79.4% presentaron engrosamiento carotideo, 58% índice de

pulsatilidad aumentado y 48% resistencia vascular aumentada. Ninguna de las mujeres mostró alteración en la velocidad sistólica máxima, pero el 56.4% presentó un porcentaje de dilatación disminuido. Además, 61.5% presentó resistencia a la insulina

El análisis entre los grupos muestra edades comparables y variables antropométricas mayores en el grupo-1 como se consideró en el diseño. El índice androide fue superior a 1 en los dos grupos con SOP (Cuadro 1). De la misma manera, se documentó un valor de FG mayor al control en los grupos 1 y 2.; el 100% de las pacientes en estos grupos presentaron un valor superior a 8. La RI se identificó en el 85.7% de las pacientes del grupo 1, en el 75.4% del grupo 2 y en 0% de las mujeres en el grupo control (X^2 , $p < 0.001$).

El análisis de las variables vasculares mostró que el GIMACCD y GIMACCI fueron superiores en los grupos 1 y 2 con respecto al grupo control; de la misma manera los valores del grosor arterial se encontraron por arriba del punto de corte de normalidad en los grupos 1 y 2 (0.05 cm) (Cuadros 2 y 3). En cambio la vasodilatación mediada por flujo fue menor solamente en las mujeres del grupo 1 comparada con la del grupo 2 y 3 (Cuadro 4).

Cuadro 1. Descripción de variables antropométricas estratificadas por grupo de estudio

VARIABLE	Grupo 1 n=22	Grupo 2 n=8	Grupo 3 n=9	P
EDAD (años)	29.59 ± 4.63	28.75 ± 6.30	26.33 ± 4.18	0.237
IMC	35.55 ± 3.88	28.23 ± 1.01	22.71 ± 1.19	<0.001
CINTURA (cm)	110.96 ± 12.77	92.29 ± 6.84	80.68 ± 4.86	<0.001
ICC	0.92 ± 0.05	0.87 ± 0.06	0.82 ± 0.03	<0.001
Cociente A/G	1.06 ± 0.06	1.08 ± 0.08	0.90 ± 0.07	0.001
FG	12.04 ± 2.68	12.50 ± 3.74	3.66 ± 1.32	<0.001

IMC índice de masa corporal, **ICC** índice cintura cadera, **A/G** androide ginecoide, **FG** índice de Ferriman Gallwey

Cuadro 2. Descripción de variables vasculares arteria carótida común derecha estratificadas por grupo de estudio

VARIABLE	Grupo 1 n=22	Grupo 2 n=8	Grupo 3 n=9	P
GIMACCD (cm)	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.000
IP-ACCD	1.95 ± 0.39	1.72 ± 0.14	1.76 ± 0.41	0.210
IR-ACCD	0.82 ± 0.21	0.69 ± 0.07	0.74 ± 0.06	0.156
VSM-ACCD (cm/s)	24.44 ± 6.53	25.35 ± 7.43	25.83 ± 6.87	0.860

GIMACCD grosor de intima media de arteria carótida común derecha, **IP** índice de Pulsatilidad, **IR** índice de resistencia, **VSM** velocidad sistólica máxima arteria carótida común derecha.

Cuadro 3. Descripción de variables vasculares arteria carotida común izquierda estratificadas por grupo de estudio

VARIABLE	Grupo 1 n=22	Grupo 2 n=8	Grupo 3 n=9	P
GIMACCI (cm)	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.000
IP-ACCI	2.05 ± 0.35	1.68 ± 0.27	1.77 ± 0.36	0.023
IR-ACCI	0.76 ± 0.06	0.73 ± 0.09	0.75 ± 0.05	0.596
VSM-ACCI (cm/s)	23.46 ± 6.20	24.75 ± 9.08	28.60 ± 4.13	0.150

GIMACCI grosor de intima media de arteria carótida común izquierda, **IP** índice de pulsatilidad, **IR** índice de resistencia, **VSM** velocidad sistólica máxima arteria carótida común izquierda.

En cuanto a la sensibilidad a la insulina, tanto las pacientes del grupo 1 como las del grupo 2 mostraron menor sensibilidad a la insulina que las del grupo control, además de que en ambos grupos el valor de M se encontró por debajo del punto de corte para diagnosticar RI (Cuadro 4)

Cuadro 4. Descripción de variables prueba de vasodilatación mediada por flujo y sensibilidad a la insulina estratificadas por grupo de estudio

VARIABLE	Grupo 1 n=22	Grupo 2 n=8	Grupo 2 n=9	P
%VMF	4.59 ± 3.53	14.68 ± 6.19	16.18 ± 5.85	<0.001
M	4.14 ± 1.77	4.81 ± 2.03	7.46 ± 1.10	<0.001

VMF vasodilatación mediada por flujo, **M** valor de sensibilidad a la insulina

XIX DISCUSION

La RI es sin duda uno de los componentes claves del SOP, Teede H. y colbs. reportan una prevalencia del 50 al 80% de resistencia a la insulina en paciente con SOP, para Cakir E. y colbs. la prevalencia fue del 63% en su grupo de SOP cuando se midió por índice de HOMA. Dokras A. y colbs. en su estudio que incluyó dos grupos control de paciente obesas y no obesas, y dos grupos de pacientes con SOP obesas y no obesas solo documento resistencia a la insulina en pacientes obesas con SOP, medido por índice de HOMA, en nuestros resultados preliminares observamos que un porcentaje elevado de pacientes con SOP tiene resistencia a la insulina, pero además se demuestra que este grado de resistencia es mayor en comparación con las pacientes que tienen sobrepeso, sugiriendo una dependencia de la resistencia a la insulina con el grado de obesidad, esto es interesante ya que para medir dicha resistencia utilizamos el estándar de oro y no el índice de HOMA como en la mayoría de las publicaciones.

Las mujeres con SOP tienen varios factores de riesgo cardiovascular como obesidad, modificaciones en el perfil lipídico, alteración de la tolerancia glucosada e hipertensión (Glueck, 2008). Varios estudios han demostrado no solo un incremento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, sino una mayor morbilidad cardiovascular aun en mujeres jóvenes y no obesas con SOP. Varios hallazgos sugieren que la aterosclerosis representa un proceso de inflamación crónico y los marcadores tempranos como el incremento en el grosor de la íntima media de la arteria carótida son fuertes predictores de enfermedades vasculares a lo largo de la vida. Se han hecho varias revisiones en cuanto a las alteraciones vasculares en pacientes con SOP en el estudio realizado por Trakakis E. y cols. donde se reportan daños en pacientes jóvenes con SOP no obesas, Cakir E. et. reporto una diferencia estadísticamente significativa en cuanto el grosor de la íntima media de arteria carótida con respecto a un grupo control en pacientes no obesas sin embargo la media se encontró por debajo del punto de corte que indica riesgo cardiovascular, nosotros encontramos también que las paciente con SOP con obesidad y sobrepeso presentan alteraciones vasculares compatibles con daño endotelial ya que además dela diferencia con el grupo control, muestran valores por arriba del punto de corte de normalidad en especial el grosor de la íntima media de la arteria carótida común lo cual fue dependiente del grado de obesidad con distribución androide.

Por otro lado algunos estudios han reportado disminución en la dilatación arterial de la prueba de vasodilatación mediada de por flujo como un marcador de la función endotelial en pacientes jóvenes con índice de masa corporal normal, sobrepeso y obesidad con SOP, Dokras A. y cols. utilizando un método invasivo

para evaluar la función vascular en pacientes con SOP, encontró una respuesta alterada a sustancias vasodilatadoras dependientes e independientes de endotelio, únicamente en pacientes obesas. Nosotros al emplear la prueba de vasodilatación mediada por flujo encontramos un resultado similar ya que esta se encontró alterada en las paciente que tienen SOP con obesidad y fue normal en las pacientes con SOP y sobrepeso, sugiriendo que dicha alteración vascular y probable daño endotelial puede ser debido al grado de obesidad, lo cual también se asocia positivamente al grado de resistencia a la insulina. En particular, y con los resultados preliminares que hemos recabado la resistencia a la insulina y obesidad son factores de riesgos para la presencia de enfermedad cardiovascular en el SOP. Sin embargo es indispensable contar con el tamaño de muestra adecuado y determinaciones hormonales para ver el grado de asociación de cada uno.

XX CONCLUSIÓN.

En las pacientes con SOP se presentan cambios arteriales funcionales y anatómicos.

La obesidad y la resistencia a la insulina parecen jugar un papel crítico en el desarrollo de la disfunción vascular.

Las pacientes con SOP obesas y no obesas tuvieron un grosor de la íntima media de la arteria carótida por arriba del valor del corte en comparación con el grupo control lo cual se traduce en un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Solo las paciente obesas con SOP tuvieron alteración en la prueba de vasodilatación mediada por flujo lo cual sugiere daño endotelial en este grupo.

Nuestros resultados preliminares muestran una proporción alta de mujeres con alteraciones vasculares y resistencia a la insulina. Además, el porcentaje de dilatación se asocia con el grado de obesidad y de resistencia a la insulina, por lo tanto se seguirán reclutando pacientes hasta contar con la muestra calculada.

La identificación de un subgrupo de mujeres con síndrome de ovario poliquístico en mayor riesgo de disfunción vascular nos permitirá orientar las intervenciones tempranas para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular en esta población.

XXI REFERENCIAS

1. Barber T. et. al., Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance, *Clinical Medicine* 2015 Vol 15, No 6: s72–s76.
2. Dumont A, Robin G, Sophie, Jonard C, Dewailly D. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review, *Reproductive Biology and Endocrinology* (2015) 13:137
3. Kumar AN, Naidu JN, Satyanarayana U, Ramalingam K, Anitha M. Metabolic and endocrine characteristics of Indian women with polycystic ovary syndrome . *Int J Fertil Steril*. 2016; 10(1): 22-28.
4. Baldani DP, Skrgatic L, Ougouag R, Polycystic Ovary Syndrome: Important Underrecognised Cardiometabolic Risk Factor in Reproductive-Age Women, *International Journal of Endocrinology* Volume 2015, Article ID 786362, 17 pages.
5. Morán C, Conceptos actuales en hiperandrogenismo, síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina, *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 14, No. 1 Enero-Marzo 2006 pp 25-32
6. Stein, IF, Leventhal, NL. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181.
7. Westernveld, H. Cardiometabolic abnormalities in the polycystic ovary syndrome: Pharmacotherapeutic insights. *Pharmacology & Therapeutics*, Volume 119, Issue 3, September 2008, Pages 223–241
8. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003, 24: 302-12.
9. Battaglia, C., Artine, P. G., D'Ambrogio, G., Allesandro, D., Genazzani, A. D. and Genazzani, A. R. (1995) The role of colour Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 172, 108–113.
10. Elting M, Korsen T, Bezemer P, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001, 16: 556-60.
11. Chew GT, Watts GF. Coenzyme Q10 and diabetic endotheliopathy: oxidative stress and the 'recoupling hypothesis'. *Qjm* 2004; 97:537–48.
12. Trakakis E. et. al. Hemodynamic alterations and wall properties in large arteries of young, normotensive, and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 31: 1001-1007, 2008.
13. Lakhani K. et. al. Internal carotid artery haemodynamics in women with polycystic ovaries. *Clinical Science* (2000) 98, 661–665 (Printed in Great Britain)
14. Orio F, Palomba S, Spinelli L, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 89: 3696-701.
15. Cakir E. et. al. Heart type fatty acid binding protein response and subsequent development of atherosclerosis in insulin resistant polycystic ovary syndrome patients *Journal of Ovarian Research* 2012, 5:45.
16. Mohammadi A. et al. Evaluation of early atherosclerotic findings in women with polycystic ovary syndrome, *Journal of Ovarian Research* 2011, 4:19

17. Dokras A. et al. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome, *Fertility and Sterility* Volume 86, Issue 6, December 2006, Pages 1702–1709.
18. Cakir E. et al. Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism, *Atherosclerosis* 226 (2013) 291-295
19. Wayne D. Bioestadística. Base para el Análisis de las Ciencias de la Salud. LIMUSA, México 1987. 667 pag.
20. Tahmasebpour H. et. al. Sonographic Examination of the Carotid Arteries. *RadioGraphics* 2005; 25:1561–1575.
21. Gaitini D., Soudack M, Diagnosing Carotid Stenosis by Doppler Sonography, *Ultrasound Med* 2005; 24:1127–1136, 0278-4297
22. Lee W. General principles of carotid Doppler ultrasonography. *Ultrasonography* 2014; 33:11-17.
23. Iñaki T, Satoshi Kaneda S, Enda E. Standard method for ultrasound evaluation of carotid artery lesions. *Med Ultrasonics* 2009; 36:501–18.
24. Goodman N. et. al. AACE/ACE Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome, *End Prac* 2015 November 21 (11):1291-1300.
25. Chan R, Woo J. Prevention of Overweight and Obesity: How Effective is the Current Public Health Approach. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2010, 7, 765-783.
26. Basila A., Maldonado J. López M., Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Bol Med. Hosp. Infant. Mex* 2011;68(5)397-404.
27. Organización Mundial de la Salud: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud, 2004.
28. Garg M, and Kharb S, Dual energy X-ray absorptiometry: Pitfalls in measurement and interpretation of bone mineral density, *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Mar-Apr; 17(2): 203–210.
29. Gibson, R.S. Principles of nutritional assessment. Oxford University, Segunda Edición, Vol.2, pp 566, 2005.
30. DeFronzo R. Tobin J, Reubin A. Glucose Clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J. Physio* 237(3): E214-E223.1979.
31. Stein J. et.al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force *Endorsed by the Society for Vascular Medicine* *Journal of the American Society of Echocardiography* February 2008 pp 98-108.
32. Ras RT, Streppel MT, Draijer R Zock PL Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 20;168(1):344-51

Anexo 1. – Carta de consentimiento informado.



Carta de consentimiento Informado para participar en el proyecto: Correlación entre los cambios anatomofuncionales ultrasonograficos en la carótida interna, y el hiperandrogenismo de pacientes con Síndrome de Ovario Poliquistico.

México, DF a _____ de _____ del año 201

Número de Registro _____

Estimada señora _____

Se le invita a participar en una protocolo diseñado para evaluar la correlación entre los niveles de andrógenos en sangre y las alteraciones que se producen en el flujo y grosor de la capar intima media de la arteria carótida interna que se llevará a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, ubicada en el cuarto piso del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI y el servicio de biología de la Reproducción del Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional la Raza, su participación en este protocolo es totalmente voluntaria: SI USTED NO DESEA PARTICIPAR, NO TIENE QUE HACERLO, le suplicamos tomarse el tiempo para leer este documento y manifestar cualquier duda que pudiera surgir, se le informa que usted se encuentra en absoluta libertad de abandonar el protocolo en cualquier momento, si es que así lo desea sin que esto afecte la atención brindada por el instituto Mexicano del seguro social.

Las mujeres en edad reproductiva con síndrome de ovario poliquístico tienen mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, estos incluyen factores de riesgo controlables como la dislipidemia, la hipertensión, diabetes y obesidad. De hecho, una de cada tres mujeres mueren de enfermedades cardiovasculares y más mujeres mueren de ECV que las cinco causas de muerte. El eco-Doppler es siempre la primera prueba que se debe realizar, ya que es segura, fiable, disponible en la mayoría de los centros sanitarios y no invasiva, por lo que está exenta de riesgos para el paciente.

El objetivo del estudio es Identificar si los cambios anatomofuncionales de la arteria carótida interna de paciente con síndrome de ovario poliquistico se asocia al hiperandrogenismo independientemente del índice de masa corporal y la resistencia a la insulina.

Para evaluar los cambios anatomofuncionales de las arterias carótidas internas se me ha explicado que mi participación en el estudio consistirá en **permitir o no** realización de un ultrasonido doopler de arterias carótidas interna derecha e izquierda, un clamp hiperinsulinémico-euglucemico así como también toma de muestra de sangre para determinaciones hormonales.

A su llegada se le realizará una prueba de embarazo en orina y se entregará el resultado, posteriormente se procederá a realizar antropometría que consiste en realizar la medición con una bascula con estadimetro de peso y talla, posteriormente medición de cintura y cadera con una cicla no elástica. En un segundo tiempo un ultrasonido doopler de arterias carótidas derecha e izquierda en el cual se empleara un equipo marca Samsung Medison sonoace R3 con transductor lineal de 7.5 a 13 MHz, que se ubicará a cada lado del cuello del paciente, previa aplicación de gel al transductor. Dicha exploración se realizará en una habitación con medidas adecuadas y luz atenuada, para lograr una mejor apreciación de los detalles, con el paciente en decúbito supino sobre una camilla, cuello en extensión y ligeramente rotado, con ambos brazos en supinación,

pegados al cuerpo.

Para realizar el Clamp, se le darán dos piquetes para colocar dos catéteres, el primero para sacar sangre y el segundo para administrar glucosa e insulina, el primer catéter se coloca en una vena a la altura de la muñeca y se utilizara para toma de muestras de sangre de 0.5cc cada 5 minutos durante 3 horas, y cada 30 minutos de 3 cc para medir insulina. Durante el tiempo que dure el clamp su mano deberá permanecer envuelta en un cojín caliente que se utiliza con la finalidad mediciones más exactas, a través del mismo catéter se le pasará un “suero” con el único objetivo de mantener la vena permeable. El segundo catéter se colocará en el pliegue del codo para administrar una infusión de insulina y una infusión de glucosa, la glucosa y la insulina son sustancias que están normalmente presentes en la sangre y en este estudio se administrarán con el objetivo de evaluar la sensibilidad del cuerpo a la acción de la insulina. Para disminuir el dolor ocasionado por la colocación de ambos catéteres, se adormecerá la piel con una pomada anestésica.

Durante el tiempo del estudio usted deberá permanecer acostada y no podrá levantarse de la cama, en este lapso usted podrá ver televisión o tomar una siesta. Una vez concluidas las 3 horas se retirará la infusión de insulina y se mantendrá la infusión de glucosa por espacio de 1 a 2 horas más. Durante este tiempo se proporcionara un almuerzo sustancioso (generalmente hamburguesa de pollo o res, papas fritas, refresco y postre) para que no se le vaya a “bajar el azúcar”. Una vez que usted haya terminado de comer y que la glucosa se encuentre estable procederá a retirar ambos catéteres y el estudio habrá terminado. Los riesgos que conlleva el clamp incluyen: dolor o “moretón” en sitio donde se coloquen los catéteres. En ocasiones aisladas puede haber una “baja de azúcar”, sin embargo este riesgo es mínimo, la cantidad total de sangre extraída será de 40-50ml, lo cual no representa ningún riesgo para su salud

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

Los investigadores responsables se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que les plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo todo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto. Los investigadores me han dado la seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque en algún momento pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

México, D.F. a ____ de _____ de _____, después de haber leído y comprendido este documento, es mi deseo participar en dicho protocolo de investigación:

Nombre y firma de la paciente o de quien autoriza

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2

Anexo 2. – Instrumento de recolección de datos.

								ACCD				ACCI			
Nombre de la paciente	Edad	IMC	IF	C	A/G	M	% Dil	IR	IP	VSM	GIM	IR	IP	VSM	GIM

Anexo 3. – Cronograma de trabajo.

Año 2016

Actividad	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
Investigación bibliográfica	xxx							
Elaboración del proyecto de tesis		xxx						
Presentación al comité local		xxx						
Recolección de resultados			xxx	xxx	xxx			
Análisis de los resultados					xxx	xxx		
Elaboración del reporte escrito						xxx		
Presentación de la tesis							xxx	
Envío para su publicación								xxx