



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

TESIS:

"RESISTENCIA A LA INSULINA COMO CAUSA DEL SÍNDROME DE OVARIO
POLIQUISTICO EN PACIENTES NO OBESAS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DOCTOR EDUARDO LICEAGA" EN PERIODO DE ENERO DE 2015 A ENERO DE 2017"

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. DULCE IXCHEL ORTEGA HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JESÚS CARLOS BRIONES GARDUÑO
ASESOR DE TESIS Y JEFE DE SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Ciudad de México a 17 de noviembre de 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESÚS CARLOS BRIONES GARDUÑO
JEFE DE SERVICIO GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
PROFESOR TITULAR ESPECIALIDAD GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

DR. BORGES IBANEZ MANUEL
JEFE DE ENSEÑANZA DE UNIDAD GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DRA. DULCE IXCHEL ORTEGA HERNÁNDEZ
RESIDENTE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CONTENIDO

• AGRADECIMIENTOS.....	3
• RESUMEN	4
• INTRODUCCION	
○ MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES.....	6
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
• JUSTIFICACION.....	18
• OBJETIVO.....	19
• HIPOTESIS.....	20
• MATERIAL Y MÉTODO	
○ TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	21
○ AREA Y TIEMPO DEL ESTUDIO.....	21
○ POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	21
○ CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	22
○ MÉTODO E INSTRUMENTO.....	23
• RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	24
• RESULTADOS.....	25
• ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	26
• DISCUSIÓN.....	27
• CONCLUSIONES.....	28
• REFERENCIAS.....	29
• ANEXOS	
○ GRÁFICAS.....	32

AGRADECIMIENTOS

A mi madre que siempre ha sido la base sólida sobre la cual he ido avanzando, quién me enseñó con su ejemplo de dedicación y fortaleza a seguir mi camino sin importar el panorama. Ella siempre ha estado cerca para motivarme para ponerme de pie e impulsarme cada vez que dude, quien con su amor y cuidados contribuye a levantarme.

A mi abuelita, a mi tío y a mi hermano, quienes siempre están a mi lado para animarme, apoyarme, hacerme sentir mejor en todo momento, ellos me alientan a no detenerme, con su cariño me fortalecen.

A Paty y María, quienes son mis amigas, asesoras y compañeras de vida, que hacen mis días menos difíciles, quienes logran arrancar reflexiones y risas en cualquier momento, ellas me ayudaron a ponerme de pie y no me permitieron rendirme. Paty gracias por ser una gran maestra.

A mi brujita que estuvo junto a mi estos 4 años, me brindó su amistad, apoyo y fortaleza, quien peleó, trabajó, lloró y se desveló junto a mí, lo vimos imposible, pero al fin llegamos.

A mis compañeros y maestros de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” que se volvieron parte de mi día a día y quienes siempre serán un grato recuerdo.

A mi asesor quien me inspiró en el conocimiento Dr. Jesús Carlos Briones por permitirme aprender de su trabajo, por colaborar conmigo. Al Dr. Manuel Borges Ibáñez que ha sido un verdadero maestro.

A cada uno le agradezco infinitamente haber sido parte de estos 4 años de esfuerzo, días buenos, difíciles, complicados, tranquilos, muchas emociones, muchas vivencias, muchos recuerdos, gracias por contribuir a mi formación y mi vida, por creer en mí aún cuando yo no lo hacía. Gracias.

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico es una enfermedad metabólica y endocrinológica, para la cual existen varias definiciones: La primera proviene de la publicación de una conferencia de expertos del Instituto Nacional de la Salud de los EE. UU. (Criterios del NIH, 1990) y propone dos criterios, previa exclusión de otras patologías tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea. Caracterizada por Hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia y anovulación.

- La segunda definición proviene de otra conferencia de expertos organizada por ESHRE/ASRM en Rotterdam (Criterios de Rotterdam, 2003). Este consenso determinó que el diagnóstico debe realizarse por la presencia de dos de los tres siguientes criterios, luego de la exclusión de otras enfermedades relacionadas, tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea: 1. Oligo o anovulación. 2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y 3. Ovarios poliquísticos por ecografía.

Resistencia a la insulina: Es definida como la disminución de la utilización de la glucosa mediada por la insulina, falta de competencia de la concentración de insulina para mantener un control de la glicemia, en esta alteración está relacionado el tejido adiposo, hígado, tejido muscular. En la población general tiene una prevalencia del 10-25%. Índice de HOMA: modelo de homeostasis en resistencia a la insulina (*homeostasis model assessment* HOMA-IR)

Objetivo: Conocer la relación existente entre el síndrome de ovario poliquístico (SOP) que presentan índice de masa corporal normal y resistencia a la insulina, medida por índice de Homa. En el Hospital General de México "Doctor Eduardo Liceaga" en periodo de enero de 2015 a enero de 2017.

Material y método: Estudio de serie de casos de tipo retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron 183 casos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico e índice

de masa corporal normal y se contrasto con el índice de HOMA del servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General de México de enero de 2015 a enero de 2017.

Resultados: De un total de 2,144 pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General de México, en el periodo comprendido entre enero de 2015 a enero de 2017. Se seleccionó una muestra de 183 pacientes, de las cuales 56 presentan resistencia a la insulina (según HOMA).

Conclusiones: Sólo el 30.3 % de las pacientes que se sometieron análisis demostraron tener resistencia a la insulina, lo que esta acorde con lo reportado en la literatura médica.

Se observó que el tratamiento incluye uso de metformina, para efectos de resistencia a la insulina por lo cual solo una tercera parte de las pacientes tienen un tratamiento adecuado y específico.

Para la población estudiada un factor de riesgo de importancia es el sedentarismo ya que se identifica con mayor incidencia en la muestra, aunado a los factores metabólicos constituye un área de enfoque para el tratamiento de esta patología que deberá incluir cambios en el estilo de vida.

INTRODUCCION

MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) fue inicialmente descrito por Irving Freiler Stein (1887-1976) y Michael Leo Leventhal (1901-1971) de Chicago quienes dieron a conocer este padecimiento en la revista *American Journal of obstetrics and gynecology* en 1935¹.

Se le considera un síndrome, debido a las características que presentan las pacientes, los cuales son un conjunto de signos y síntomas en los que una sola prueba no ayuda a determinar un diagnóstico, por lo que es necesaria una definición clara y basada en la evidencia debido a las implicancias clínicas que posee esta patología²

Es una enfermedad endocrinológica muy frecuente, siendo una de las principales causas de infertilidad en mujeres en edad reproductiva, afectando de 3-10%, cuyas alteraciones son heterogéneas e incluyen anovulación crónica, amenorrea, infertilidad, evidencias clínicas y bioquímicas de hiperandrogenismo y morfología de ovarios poliquísticos. El cuadro clínico se refiere a las características observables en la paciente, el cual está determinado por factores ambientales como la dieta el ejercicio, el estrés, toxinas ambientales, que inciden en mujeres predispuestas genéticamente predispuestas³

Aunque las manifestaciones clínicas del SOP aparecen en la adolescencia, se ha sugerido que la enfermedad tiene su origen en el ambiente intra-uterino, porque la exposición en la vida fetal a las altas cantidades de andrógenos y glucocorticoides maternos produce una modificación en la expresión génica del feto y por una susceptibilidad a padecer esta enfermedad en la vida uterina. Estudios experimentales en animales y observaciones clínicas en sujetos humanos sustentan la anterior hipostasis del desarrollo por exceso de esteroides.

Algunas enfermedades metabólicas se encuentran asociadas a diversas etapas de la vida, sin embargo, debido a que la interacción entre factores ambientales, genéticos y postnatales generan la predisposición crucial para la aparición de SOP, cuya etiología es claramente multifactorial⁴ y es la causa que se presente esta patología a lo largo de las diferentes etapas de la vida reproductiva de las mujeres⁵.

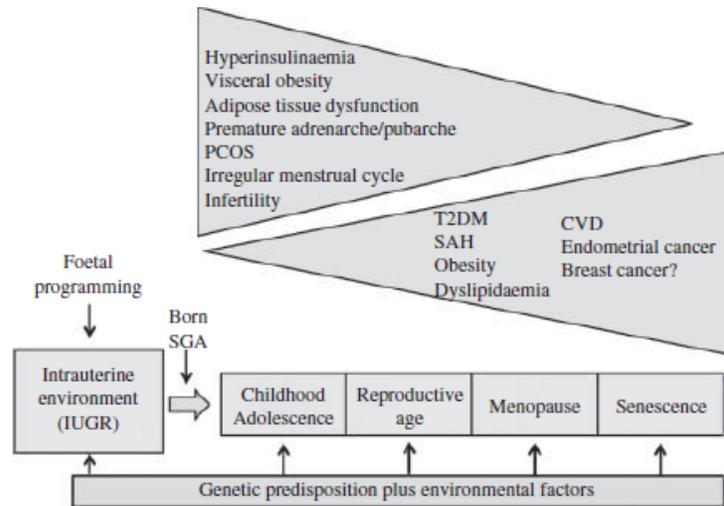


Figure 1 Natural history of PCOS. PCOS has a multifactorial aetiology that includes intra-uterine, genetic and environmental factors which might or might not be interrelated. Although the clinical manifestations of PCOS appear in adolescence, it has been suggested that the natural history of the disease has its origins in the intra-uterine environment through developmental programming. This process might be associated with several of the PCOS-related clinical and metabolic disorders that occur at different stages of life as a function of the type and duration of an individual's exposure to postnatal environmental factors. In addition, other mechanisms (such as genetic predisposition) might play a role in the origin of PCOS, seeing as individuals who allegedly do not undergo developmental programming (appropriate-for-gestational-age subjects or daughters of women without PCOS) can also develop PCOS and its associated comorbidities. Adapted from Galluzzo *et al.*

GRAFICO 1. Sanches de Melo, A, Vilan Dias, S, De Carvalho Cavalli, R and others. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. Society for Reproduction and Fertility. 2015. 150 R15.

Los cambios que observamos en las pacientes se presentan en las diferentes etapas de la vida reproductiva de las mujeres, estos son el resultado de la expresión génica que se produce por la exposición a esteroides, principalmente glucocorticoides y/o andrógenos entre otros, durante los periodos críticos del desarrollo fetal. Algunas pruebas sugieren que este fenómeno es asociado a la

presencia de trastornos metabólicos y fenotípicos reproductivos en la vida extrauterina y que estos fenotipos están asociados con la etapa del embarazo durante la cual el feto fue expuesto a exceso de esteroides⁶.

El desarrollo del SOP se asocia al exceso de glucocorticoides, esto podría explicar porque presentan mayor riesgo de desarrollar éste padecimiento las mujeres con antecedentes perinatales como el haber sido fetos pequeños para la edad gestacional; por lo que es probable que estos individuos muestren un crecimiento compensatorio, el SOP, alteraciones cardiovasculares y metabólicas representan parte de un espectro de anormalidades en el desarrollo debido al exceso de esteroides.

En un estudio de asociación genómica amplia (GWAS) han mostrado una mayor frecuencia de polimorfismos genéticos en los genes LHCGR, THADA y DENND1A en mujeres con SOP^{7,8}. Por lo que factores genéticos asociados con una mayor frecuencia de SOP, incluyen cambios estructurales en los cromosomas que se han analizado mediante la longitud del telómero en una sola etapa de la vida.

La etiología y patogénesis del SOP se caracteriza por un aumento en las concentraciones de la hormona luteinizante sérica, así como un aumento en la hormona folículo estimulante, que pueden ser consecuencia de un incremento de la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica o tratarse de una anormalidad primaria de la glándula pituitaria.

El resultado de esto será una desregulación de la secreción de andrógenos y aumento de los andrógenos intraováricos, cuyo efecto en el ovario será atresia ovárica, alteración en la maduración, ovarios poliquísticos y anovulación. La hiperinsulinemia es un factor contribuyente al hiperandrogenismo ovárico, independientemente del exceso de hormona luteinizante⁹. Una parte de la secreción androgénica se va a generar en las glándulas suprarrenales, donde el primer andrógeno secretado será la dihidroepiandrostenodiona, que estará elevada en el 20% a 30% de los pacientes con SOP¹⁰.

La resistencia a la insulina se conoce como un factor de desarrollo de síndrome de ovario poliquístico, ya que se ha observado alta prevalencia de esta en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, independientemente de la asociación con obesidad, sin embargo en pacientes no obesas resulta controversial¹¹.

La insulina tiene un efecto estimulante sobre la esteroidogénesis en las células de la granulosa de los ovarios normales y poliquísticos, y que interactúa en adición con gonadotropinas, como en el caso de la hormona luteinizante (LH), de una manera sinérgica. Estas acciones parecen ser mediadas específicamente por el receptor de insulina, por reacción cruzada con el factor de crecimiento similar a insulina de tipo 1 (IGF-1), incluso cuando se han realizado estudios en tejidos obtenidos de mujeres con SOP con evidencia bioquímica de resistencia a la insulina. Mostraron un aumento de la secreción de andrógenos, sugiriendo que el hiperandrogenismo es un defecto central primario en el SOP. Posteriormente se evidenció que las células tecales provenientes de pacientes con SOP expresan de forma aumentada las enzimas citocromo p450 de clivaje de cadena lateral (CYP11A), 17 α -hidroxilasa (CYP17) y 17 β -hidroxi esteroide dehidrogenasa (17 β HSD2), que estimulan la síntesis de andrógenos y los mecanismos moleculares que explican la hipersecreción androgénica en estas células¹².

Los autores sugirieron que la hiperinsulinemia contribuye de manera significativa al retraso del crecimiento del folículo, que es característica de la anovulación en las mujeres con SOP, y que la interacción de la insulina con LH es un elemento clave en este proceso¹³.

La insulina puede también tener un papel en el aumento de los andrógenos inducidos por LH, producidos por las células de la teca que pueden ayudar a explicar la manifestación de los síntomas de hiperandrogenismo en sujetos obesos con SOP. También se muestra en mujeres con SOP y resistencia a la insulina, la reducción de la hiperinsulinemia es producido por uso de medicamentos, que mejora el hiperandrogenismo característico en el SOP y contribuye a restaurar la Ovulación.

Se han formulado hipótesis sobre diversas teorías este problema, una de ellas está relacionado con el IGF-1. Estructuralmente IGF-1 es similar a la molécula de insulina, y su receptor, también se asemeja a los receptores de insulina. Ambas moléculas pueden reaccionar de la misma manera con el receptor del otro, debido a esta similitud estructural, se sabe que el IGF-1 estimula la esteroidogénesis en los Ovarios. Así, la insulina también puede estimularla a través de receptores de IGF-1. La resistencia a la insulina a nivel de los tejidos es producida por una alteración intrínseca a nivel post-receptor¹⁴, produciendo una incapacidad para la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, provocando hiperglucemia e hiperinsulinismo compensatorio. Sin embargo, a pesar que en las mujeres con SOP existe una resistencia a la insulina en el tejido adiposo y músculo esquelético, en términos de captación de glucosa, el ovario sigue siendo sensible a la insulina en cuanto a su respuesta hormonal.

Se plantea que en todas las mujeres con SOP existe un defecto primario en la secreción de andrógenos de intensidad variable, pero se ha observado en mujeres no obesas con SOP una mayor sensibilidad a la insulina con una respuesta ovárica androgénica excesiva¹⁵. Las mujeres con defecto grave en la esteroidogénesis probablemente no necesiten otro estímulo adicional para desarrollar SOP mientras que aquellas con defecto leve, presentan estímulos agregados derivados en una secreción androgénica exagerada por el ovario¹⁶.

Aunque alrededor del 50 % de pacientes con SOP presentan obesidad, no es un requisito para el desarrollo del síndrome. Las pacientes obesas con SOP tienen características clínicas, hormonales y metabólicas diferentes a aquellas no obesas. Estas diferencias dependen, en gran medida, de la cantidad de exceso de grasa corporal y de su patrón de distribución¹⁷. En los estudios en que se ha valorado el impacto de la obesidad en el estado hiperandrogénico, se ha demostrado que las mujeres obesas con SOP presentan unos valores plasmáticos de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) significativamente más bajos y una hiperandrogenemia más severa, en comparación con las mujeres con SOP no obesas.

Además, una proporción mayor de mujeres obesas con SOP presentan hirsutismo, acné y alopecia androgénica, en comparación con las mujeres con SOP y peso normal. En cuanto al nivel de lípidos se observaron niveles más bajos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumento en lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el grupo de pacientes no obesas en comparación con las obesas con SOP. La IGF-I fue significativamente mayor en no obesas en comparación con las pacientes obesas con SOP¹⁸.

La resistencia a la insulina es menor en pacientes no obesas; sin embargo, las pacientes no obesas con SOP muestran de todas maneras, una mayor resistencia a la insulina que las obesas sin SOP. Se ha demostrado que las mujeres con obesidad central (androide) que tienen mayores niveles de andrógenos libres, presentan un grado significativamente mayor de resistencia a la insulina que controles con peso normal¹⁹.

La gran diferencia existente entre pacientes no obesas y obesas con SOP, es que las primeras tienen una mayor alteración en el eje hipotálamo –hipófisis - ovario, mientras que en las pacientes obesas se encuentra niveles más elevados de insulina y una mayor resistencia a la insulina.

Un estudio en pacientes no obesas, demostró en este grupo una resistencia a la acción lipolítica de las catecolaminas endógenas debido probablemente a una disminución de la sensibilidad de adreno-receptor β_2 . La resistencia a las catecolaminas en el tejido adiposo es un defecto primario que produce un aumento compensatorio de la actividad simpática, induciendo resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y secundariamente hiperandrogenismo y alteraciones metabólicas propias del SOP²⁰.

La adiponectina, una de las principales adipocinas secretadas en el tejido adiposo, aumenta con la reducción de la grasa (especialmente visceral) y sus efectos están asociados con un aumento de la sensibilidad a la insulina a nivel ovárico²¹.

La leptina es otra adipocina asociada a obesidad y resistencia a la insulina. La insulina es el más potente regulador de leptina y su primordial secretagogo. La

leptina suprime la secreción de insulina, la expresión del RNA m de insulina y la transcripción del gen de proinsulina. En los adipocitos de rata, leptina disminuye la unión de la insulina con sus receptores y también inhibe los efectos antilipolíticos y lipogénico de la insulina²². Es decir que leptina e insulina se regulan mutuamente: insulina estimula la producción de leptina por el adipocito y leptina inhibe la producción de insulina en las células del páncreas²³.

Se ha demostrado que la resistencia a la insulina contribuye al hiperandrogenismo por varios factores:

1. El receptor de insulina o insulin-like growth factor-1 (IGF-1) aumenta los andrógenos en la teca interna ovárica al potenciarse con la hormona luteinizante (LH).
2. En el hígado aumenta los andrógenos libres al inhibir la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).
3. En el hipotálamo ocurre una desregulación a favor de la secreción de LH y, por tanto, hay una alteración en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).
4. En las glándulas suprarrenales aumenta la esteroidogénesis y aumenta la producción de andrógenos libres.
5. Estimula el citocromo P450c-17a lo cual aumenta los andrógenos ováricos ²⁴.

Las alteraciones en la pulsatilidad y ritmo de secreción, con abolición del patrón de secreción nocturna de leptina, conjuntamente con la hipoinsulinemia e hipercortisolemia, se relacionarían con las modificaciones en la masa grasa, el status nutricional y la integridad de la función reproductiva. Es conocido que la pulsatilidad del Gn-RH y la secuencia de eventos posteriores que desencadenan el desarrollo puberal y el normal mantenimiento de los ciclos, dependen de la energía disponible. En tal sentido, leptina sería una señal de reserva energética involucrada en los mecanismos neuroendocrinos que regulan el funcionamiento del eje HHG. Por lo tanto, el papel de leptina es clave en la homeostasis energética constituyendo una señal de importancia ante estados de deficiencia de energía, conducente a cambios inducidos en los ejes neuroendocrinos incluidos las falencias del reproductivo, tiroideo y del IGF (insulin-like growth factor)²⁵.

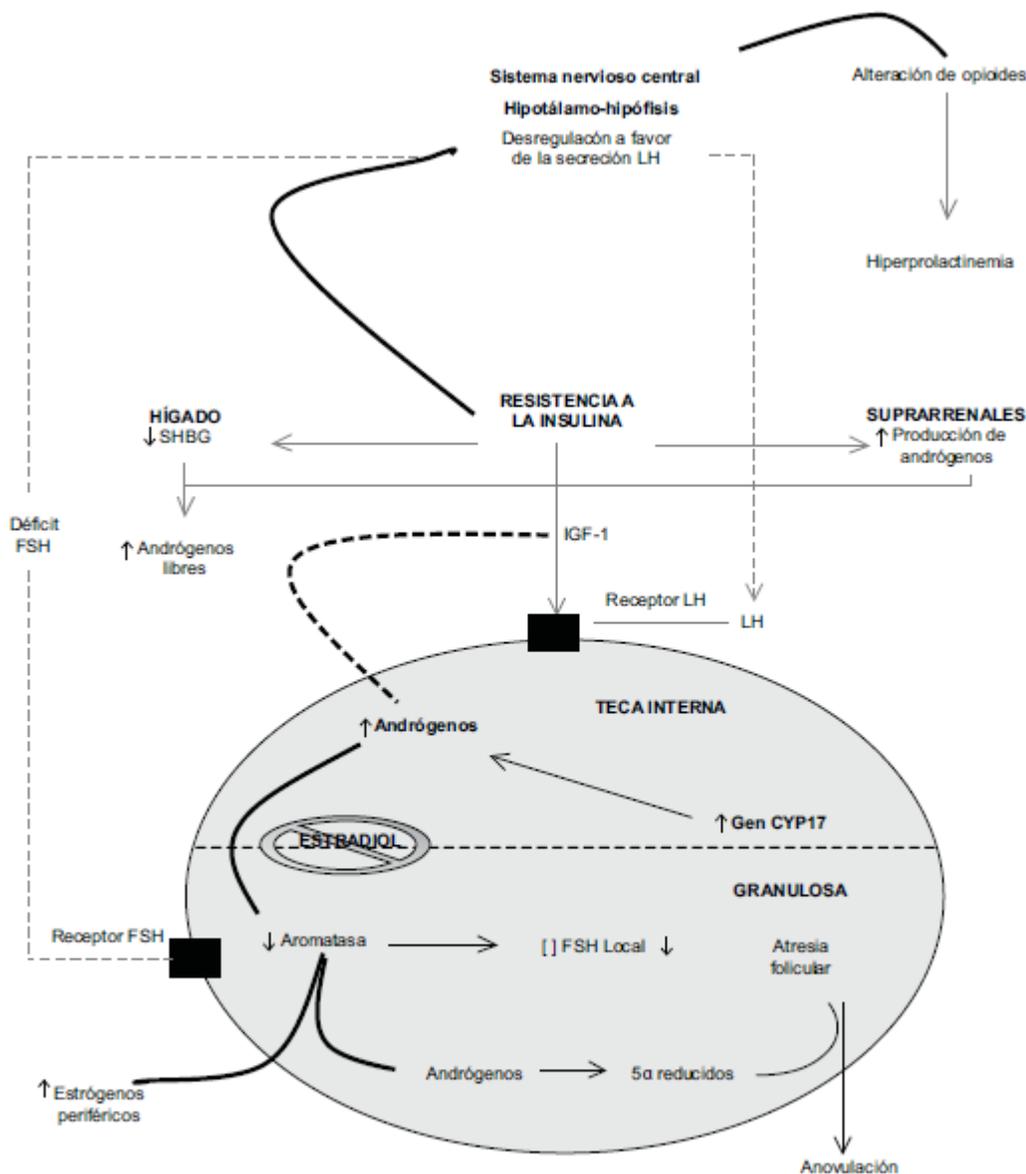


Figura 1. Mecanismo por el que actúa la resistencia a la insulina: LH: hormona luteinizante; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales; IGF-1: factor de crecimiento insulinoide tipo 1; FSH: hormona folículo-estimulante.

Sáñez, H. Sáñez E. Arroyo, L, y otros. La administración de metformina en el síndrome de ovario poliquístico. Revista Mexicana de Reproducción 2012:4,

Aunque está bien definido el tratamiento síndrome, podemos observar que, como es una afección de origen multifactorial, su abordaje es complejo, por lo que el tratamiento debe ser integral para obtener mejores resultados. Actualmente, el manejo con anticonceptivos permanece como el tratamiento de primera elección, por lo que la administración de otros medicamentos es controversial ²⁶.

Actualmente está bien establecido que las biguanidas son fármacos seguros y eficaces si se administran de manera adecuada. La metformina se introdujo como medicamento antihiper glucémico a principios de 1960; sin embargo, empezó a prescribirse a partir de 1993. La metformina es bien tolerada ya que no se liga a proteínas y no requiere ser metabolizada por el hígado, tiene vida media corta y se elimina por el riñón. Se ha demostrado que la metformina disminuye la resistencia a la insulina periférica y que en algunas pacientes causa pérdida de peso, lo que es un aspecto muy importante para las pacientes con SOP²⁷.

El mecanismo de acción exacto de la metformina no se conoce por completo; no parece disminuir las concentraciones periféricas de insulina sino la producción hepática de glucosa. Los primeros en demostrar el beneficio de la metformina en pacientes con SOP fueron Velasquez y col. en 1994, administraron metformina a 26 mujeres a dosis de 500mg tres veces al día y observaron que mejoraban sus concentraciones de testosterona libre y se globulina transportadora de hormonas sexuales pretratamiento, además muchas de estas pacientes perdieron peso, observaron efectos tales como disminución de LH, andrógenos y la 17 a-hidroxi progesterona, disminuye la actividad del citocromo P450-c17a ovárica, aumenta FSH, disminuye la insulina, restablece ciclos menstruales regulares, aumenta la fertilidad. Principalmente disminuye la resistencia a la insulina y los efectos de ésta en los ciclos endocrinológicos.²⁸

Definiciones:

Resistencia a la insulina: Es definida como la disminución de la utilización de la glucosa mediada por la insulina, falta de competencia de la concentración de insulina para mantener un control de la glicemia, en esta alteración está relacionado el tejido adiposo, hígado, tejido muscular. En la población general tiene una prevalencia del 10-25%. No hay test clínicos validados para detectar IR en la población general. El gold standard para el diagnóstico es el clamp euglicémico.

INDICE DE HOMA: Modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (*homeostasis model assessment* HOMA-IR) Una determinación de fácil aplicación,

cuya fórmula es: $(\text{glucemia} \times \text{insulinemia}) / 405$. Se usa como valor de corte un resultado ≥ 2 , y los valores superiores a éste son indicadores de insulinoresistencia. Es de destacar que el índice Homa correlaciona bien con test dinámicos de valoración de insulina.²⁹

Obesidad: Se considera un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² como marcador de sobrepeso y un IMC ≥ 30 kg/m² como marcador de obesidad. El IMC se calcula mediante la fórmula: $\text{peso (Kg)} / \text{talla}^2 (\text{m}^2)$.

DIAGNÓSTICO: Hasta el momento existen varias definiciones para el diagnóstico:

- La primera proviene de la publicación de una conferencia de expertos del Instituto Nacional de la Salud de los EE. UU. (Criterios del NIH, 1990) y propone dos criterios, previa exclusión de otras patologías tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea.

1. Hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia.

2. Anovulación.

- La segunda definición proviene de otra conferencia de expertos organizada por ESHRE/ASRM en Rotterdam (Criterios de Rotterdam, 2003). Este consenso determinó que el diagnóstico debe realizarse por la presencia de dos de los tres siguientes criterios, luego de la exclusión de otras enfermedades relacionadas, tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea.

1. Oligo o anovulación.

2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo.

3. Ovarios poliquísticos por ecografía.

SOP que determina que los criterios son los siguientes:

- Hiperandrogenismo: hirsutismo y/o hiperandrogenemia.

- Oligo-anovulación.
- Ovarios poliquísticos por ecografía.

HIPERANDROGENISMO (signos clínicos): 1. Hirsutismo: es el crecimiento de pelo terminal en zona andrógeno-dependientes, donde habitualmente la mujer no posee. Para su diagnóstico se utiliza el score de Ferriman-Gallwey. Este score divide la superficie corporal en 9 regiones y a cada una de ellas le asigna un puntaje de 1 a 4 en función de la severidad del crecimiento de pelo. Valores mayores a 6 son positivos para hirsutismo.

2. Acné: Evaluado en forma independiente en cara y espalda usando la clasificación de leve, moderado y severo, según la cantidad de lesiones y tipo de ellas.

- Leve: microcomedones ≤ 2 mm, o menos de 20 comedones de más de 2 mm.
- Moderado: más de 20 comedones ≥ 2 mm con menos de 20 pústulas.
- Severo: más de 20 comedones ≥ 2 mm con más de 20 pústulas.
- Quístico: lesiones inflamatorias ≥ 5 mm en número variable.

• HIPERANDROGENEMIA (signos bioquímicos): 1. Índice de andrógenos libres (FAI): se calcula mediante la fórmula: $(\text{testosterona total} \times 3,47 / \text{SHBG}) \times 100$. La SHBG es la globulina fijadora de hormonas sexuales. El valor de testosterona total se expresa en ng/ml, mientras que el de SHBG en nmol/l, por lo que para convertir el valor de testosterona a la expresión en nmol/l debe multiplicarse su valor por la constante 3,47. Se utiliza como valor de corte un resultado $\geq 4,5$, y los resultados mayores son indicadores de hiperandrogenemia. 2. Testosterona libre.

Planteamiento del problema

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno metabólico de origen multifactorial, el cual se asocia en gran porcentaje a resistencia a la insulina y obesidad entre otros factores.

De las pacientes del Hospital General de México "Doctor Eduardo Liceaga" en periodo de enero de 2015 a enero de 2017 con síndrome de ovario poliquístico, no obesas, cuántas tienen resistencia a la insulina y cuáles de ellas realmente se benefician del uso de metformina como parte del tratamiento.

Justificación

Al analizar los expedientes médicos en el Hospital General de México “Doctor Eduardo Liceaga” en el periodo de enero de 2015 a enero de 2017, se observó que se cuenta con poco material a acerca del desarrollo del síndrome de ovario poliquístico, en pacientes no obesas en México.

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno metabólico de origen multifactorial, el cual se asocia principalmente a la resistencia de la insulina y obesidad. Al revisar revistas médicas, artículos y libros especializados en el tema, acerca de la fisiopatología de ésta enfermedad, encontramos que existe una la relación con el sobre peso, trastornos metabólicos y estilo de vida de las pacientes.

De las pacientes no obesas que tienen el síndrome de ovario poliquístico, encontramos que algunas presentan resistencia a la insulina y otras no. Sin embargo, como parte del tratamiento que se utiliza es la metformina, se debe valorar si existe un beneficio en su uso.

El tratamiento sugerido para las pacientes se basa en medidas higiénico dietéticas, ejercicio, anticonceptivos, antiadriogenicos, así como uso de metformina; pero se ha observado que hay pacientes con un peso adecuado, que si pueden beneficiarse de este tratamiento a pesar de no contar con los trastornos metabólicos clásicos de dicha enfermedad como la obesidad.

OBJETIVO

Conocer la relación existente entre el síndrome de ovario poliquístico (SOP) que presentan índice de masa corporal normal y resistencia a la insulina, medida por índice de HOMA. En el Hospital General de México "Doctor Eduardo Liceaga" en periodo de enero de 2015 a enero de 2017.

Hipótesis

Las pacientes con síndrome de ovario poliquísticos con índice de masa corporal normal presentan también resistencia a la insulina.

Hipótesis alterna

Las pacientes con síndrome de ovario poliquísticos con índice de masa corporal normal no presentan también resistencia a la insulina.

MATERIAL Y MÉTODO

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de serie de casos de tipo retrospectivo y descriptivo.

ÁREA Y TIEMPO DE ESTUDIO

Se realizó en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General de México de enero de 2015 a enero de 2017.

POBLACIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA

De un total de 2144 pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico se seleccionaron 183 casos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico e índice de masa corporal normal así como medición de HOMA del servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General de México de enero de 2015 a enero de 2017.

Criterios de inclusión

Mujeres con Síndrome de Ovario poliquístico

IMC normal entre 18.5 a 25.4

Con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico: Dos de tres criterios de Rotterdam

Hiperandrogenismo

Clínico:

Escala de Ferriman y Gallwey igual o mayor a 7

Bioquímico:

Testosterona sérica de 20 a 80 ng/dl

Delta 4 androstenediana 20/250 ng/dl

Dehidroepiandrostenediona DHEA 130/ ng/dl

Alteración del ciclo menstrual

Oligoanovulación

Morfología ovárica por ultrasonido:

12 o más folículos de 2 a 9 mm

Volumen ovárico mayor a 10 ml en uno o 2 ovarios

Que contara con determinación de índice de HOMA

MÉTODO E INSTRUMENTO PARA ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Fuente de información expediente clínico

Los datos obtenidos se clasificaron y tabularon en una base de datos del sistema estadístico Excel, los datos nominales como numéricos se describen en términos de porcentaje. En el análisis se realizó estadística de tipo descriptivo, media, desviación estándar y porcentajes.

La recolección de la información se llevó a cabo mediante hojas del programa Excel de recopilación de datos confeccionadas al efecto.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La relevancia de este estudio radica en complementar el diagnóstico de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y adecuar más específicamente el tratamiento.

Seleccionar a las pacientes candidatas a uso de metformina.

Consideramos pertinente hacer un estudio de las pacientes que, si presentan resistencia a la insulina, así como de otros factores desencadenantes del síndrome de ovario poliquístico, y el uso de metformina para esta patología, que este estudio sea una base para iniciar líneas de investigación.

RESULTADOS

En el presente trabajo de investigación se incluyeron 183 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General de México de enero de 2015 a enero de 2017.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

De un total de 2,144 pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General de México, en el periodo comprendido entre enero de 2015 a enero de 2017. Se tomó una muestra de 183 pacientes, de las cuales 56 presentan resistencia a la insulina que corresponde al 30.3%.

De las 127 pacientes presentaron los siguientes factores predisponentes:

FACTORES	TOTAL DE PACIENTES
SEDENTERISMO	125
HIJAS DE MADRE SOP	58
DISLIPIDEMIA	67
HIJAS DE MADRE OBESA	93
HIJA DE MADRE DIABETICA	82
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2	3
TABAQUISMO/ALCOHOLISMO	89
ANTECEDENTE DE RCIU	20
ANTECEDENTE DE FETO PEQUEÑO PARA EDAD GESTACIONAL	12
PUBARCA TEMPRANA	64
OTRAS ENDOCRINOPATIAS(HIPOTIROIDISMO)	5

Ver graficas

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Lo factores de riesgos no son confiables porque las pacientes desconocen algunos de los antecedentes que nos permitan complementar esta información. Sin embargo, podemos analizar o siguiente:

- 1.- Se identificó que las pacientes que no presentan resistencia a la insulina, si presentan muchos factores que nos pueden indicar cierta tendencia a padecer el SOP.
- 2.- Se observó que en el caso del sedentarismo es uno de los factores que determinan el desarrollo del SOP. Porque se le relaciona directamente con la presencia de Leptina.
- 3.- Otro factor es la exposición a glucocorticoides y esteroides en la vida intrauterina, porque genera una tendencia al desarrollo de SOP.

DISCUSIÓN

Según la literatura médica, se ha encontrado que otra causa importante en el SOP son niveles bajos de hormona del crecimiento y del L-carnitina. Lo cual en nuestro estudio no pudo ser evaluado debido a que no fue la línea de investigación del presente trabajo, sin embargo, quedan abiertas varias preguntas para futuras líneas de investigación.

Es importante detectar cuales de las pacientes presentan resistencia a la insulina, a pesar de no ser obesas también presentaran beneficios significativos en el tratamiento del SOP, entre ellos regulación de la función ovárica, contra regulación de leptina, disminución de hirsutismo.

Es de suma importancia complementar los estudios que apoyan el diagnóstico integral de las pacientes; durante el presente estudio se detectó que no todas las pacientes cuentan con determinaciones séricas de insulina, por lo cual no podían incluirse en la muestra analizada. Además de contemplar los presentes avances médicos para incluir nuevas determinaciones como niveles séricos de Hormona del crecimiento, péptido C y L-carnitina

CONCLUSIONES

Sólo el 30.3 % de las pacientes que se sometieron análisis demostraron tener resistencia a la insulina además de otros factores de riesgo, acorde con lo que se reporta en la literatura médica.

Se observó que el tratamiento incluye uso de metformina, para efectos de resistencia a la insulina solo una tercera parte de las pacientes tienen un tratamiento adecuado y específico.

Para la población estudiada un factor de riesgo de importancia es el sedentarismo ya que se identifica con mayor incidencia en la muestra, aunado a los factores metabólicos constituye un área de enfoque para el tratamiento de esta patología que deberá incluir cambios en el estilo de vida.

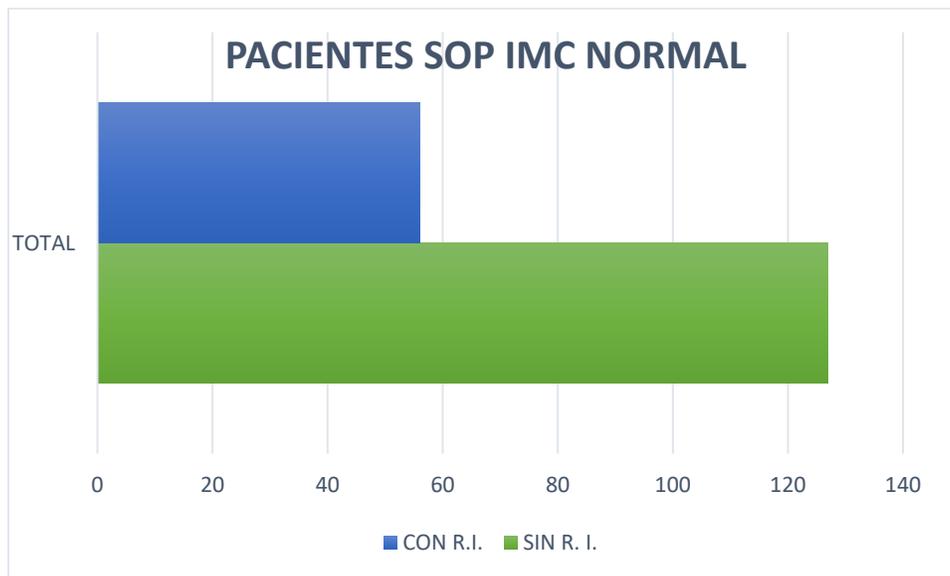
REFERENCIAS

1. Nolting, M. Correa, M., López, C. y otros. Consenso sobre Síndrome de Ovario Poliquístico. FASGO. 2011.69
2. Nolting, M. Correa, M., López. y otros. Consenso sobre Síndrome de Ovario Poliquístico. FASGO. 2011.70
3. Mira, RA. Síndrome de Ovario Poliquístico-Teorías de su Fisiopatología. Revista Bioquímica y Patología Clínica. Vol.69 2005.11
4. Sanches de Melo, A, Vilan Dias, S, De Carvalho Cavalli, R an others. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. Society for Reproduction and Fertility. 2015. 150 R14.
5. Nolting, M. Correa, M., López. y otros. Consenso sobre Síndrome de Ovario Poliquístico. FASGO. 2011.70
6. Sanches de Melo, A, Vilan Dias, S, De Carvalho Cavalli, R an others. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. Society for Reproduction and Fertility. 2015. 150 R14.
7. Mira, RA. Síndrome de Ovario Poliquístico-Teorías de su Fisiopatología. Revista Bioquímica y Patología Clínica. Vol.69 2005.12
8. Nolting, M. Correa, M., López. y otros. Consenso sobre Síndrome de Ovario Poliquístico. FASGO. 2011.70
9. Guzick, D, Hoeger, K. Polycystic Ovary Syndrome. Clinical Updates in Women's Health Care. The American College of Obstetricians and Gynecologist. 2009.
10. Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic Ovary Syndrome. 2007
11. Toprak, S, Yönel, A, Cakir, B. and others. Insulin Resistance in Nonobese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Hormone Research. 2001.68
12. Eldar-Geva, T. Spitz, IM. Groome, NP and Others. Follistatin and activin A serum concentrations in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. Human Reproduction. Vol.16 2001.2554
13. Toprak, S, Yönel, A, Cakir, B. and others. Insulin Resistance in Nonobese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Hormone Research. 2001.69

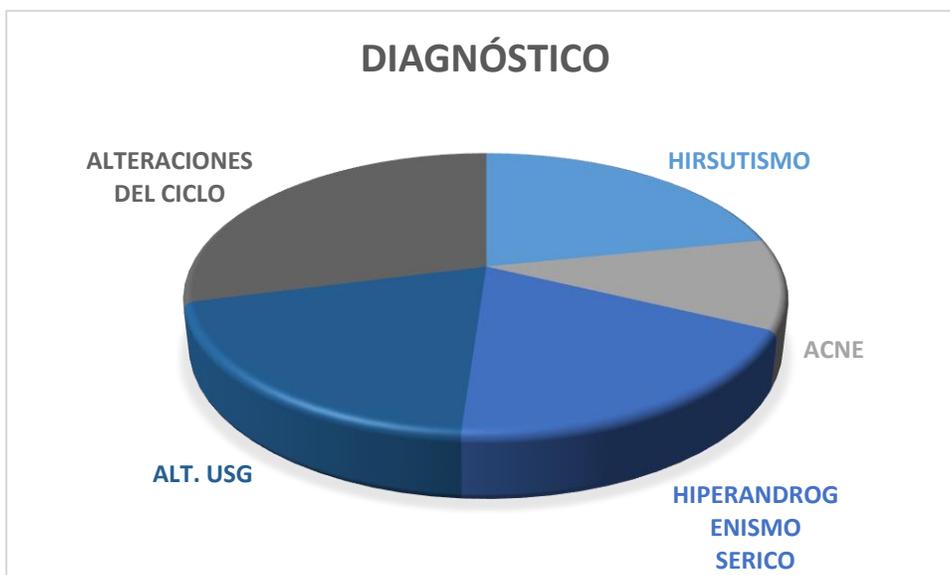
14. Cibula, D. Fanta, M, Hill, M, Sindelka, G. and Others. Insulin sensitivity in non-obese women with polycystic ovary syndrome during treatment with oral contraceptives containing low-androgenic progestin. *Human Reproduction*. Vol. 17.2002. 78.
15. Guzick, D, Hoeger, K. Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Updates in Women's Health Care*. The American College of Obstetricians and Gynecologists.2009.
16. Vivas, A. Castaño-Trujillo, P. Ospina-Gutierrez, M. Síndrome de Ovario Poliquístico. *Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas*. CES Medicina vol25.2011.170
17. Mira, RA. Síndrome de Ovario Poliquístico -Teorías de su Fisiopatología. *Revista Bioquímica y Patología Clínica*. Vol.69 2005.11
18. Nolting, M. Correa, M., López. y otros. Consenso sobre Síndrome de Ovario Poliquístico. *FASGO*. 2011.69
19. Vargas-Carrillo, M. Sanchez, GB. Herrera y otros. Síndrome de Ovarios poliquísticos: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Revista Biomédica* 2003-14:192
20. Moguilevsky, R. Leiderman, S. Carbone, T. Leptina y su relación con factores endocrino-metabólicos y reproductivos en mujeres. *Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*.2010.56
21. Xinwang, C, Xiao, J, Jie; Q. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. *Journal of Molecular Endocrinology*.2013.50, R22
22. Genazzani, A, Lanzoni, C, Ricchieri, F, and Others. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecological Endocrinology*, 2007 23
23. Mahmoud, M, Habeeb, F, Kasim, K. Reproductive and biochemical changes in obese and non obese polycystic ovary syndrome women. *Alexandria Journal of Medicine*. 2014.3
24. Sáñez, H. Sáñez E. Arroyo, L, y otros. La administración de metformina en el síndrome de ovario poliquístico. *Revista Mexicana de Reproducción* 2012:4, 4
25. Xinwang, C, Xiao, J, Jie; Q. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. *Journal of Molecular Endocrinology*.2013.50, R22
26. Aray-Andrade MM, Arana-Garcés G, Barriga-Reyes N. Metformina como base del tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. *MedPre*. 2014 Marzo;4(1):15-21

27. Sáñez, H. Sáñez E. Arroyo, L, y otros. La administración de metformina en el síndrome de ovario poliquístico. Revista Mexicana de Reproducción 2012;4, 4
28. Jimenez-Cruz, A.Velasco Martínez R. y otros. HOMA-IR, síndrome metabólico y hábitos dietéticos en adolescentes de Chiapas México.Rev Biomedica 2009; 20:82
29. Aray-Andrade MM, Arana-Garcés G, Barriga-Reyes N. Metformina como base del tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. MedPre. 2014 Marzo;4(1):15-21

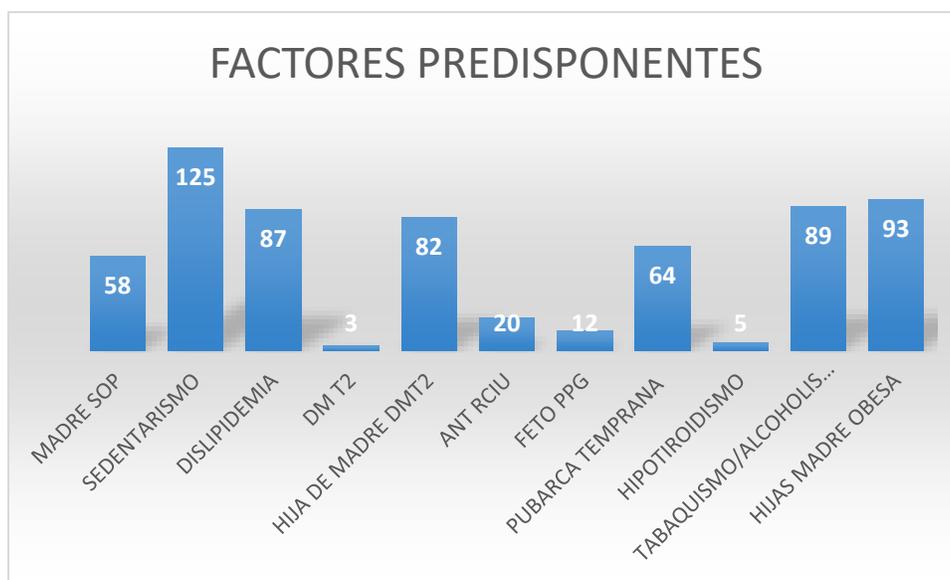
ANEXOS



GRAFICA 1. Relación de pacientes con síndrome de ovario poliquístico no obesas con resistencia a la insulina y sin resistencia a la insulina. Datos estadísticos consulta de Ginecología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” enero 2015-enero 2017



GRAFICA 2. Características clínicas y de imagenología como criterios diagnósticos de SOP.
 Datos estadísticos consulta de Ginecología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” enero 2015-enero 2017



GRAFICA 3. Factores de riesgos encontrados en pacientes con SOP no obesas. Datos estadísticos consulta de Ginecología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” enero 2015-enero 2017