



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Especialidad en Biología de la Reproducción Humana

“Relación entre la resistencia a la insulina y la disfunción cognitiva leve en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico en la clínica de Ginecología Endócrina del Hospital Juárez de México.”

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA:

DR. GUILLERMO ABRAHAM LEE BARRERA

**Médico residente de sexto año de la especialidad de Biología de la Reproducción Humana.
Hospital Juárez de México**

Directora de Tesis:

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN

**Profesora Titular del Curso de Biología de la Reproducción Humana.
Médico Especialista en Biología de la Reproducción Humana.
Hospital Juárez de México**

Ciudad Universitaria, CDMX. 2019.



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.

RESUMEN.

Objetivo: Evaluar la relación entre los valores del índice Homeostasis Model Assessment (HOMA) de resistencia a la insulina y el puntaje del Montreal Cognitive Assessment (MoCA test) para detección de déficit cognitivo leve en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Material y métodos: Se incluyeron a las pacientes con síndrome de ovario poliquístico diagnosticada mediante los criterios de Rotterdam entre los 20 y los 40 años de edad y con HOMA mayor de 2.5, excluyendo aquellas con hipotiroidismo o trastornos psiquiátricos como depresión o trastorno por ansiedad generalizada o bipolar previo. Se realizaron mediciones en ayuno de glucosa, insulina, así como de perfil de andrógenos, y se realizó una vez detectada a la paciente el MoCA test y se obtuvo su puntaje.

Resultados: Se analizaron 88 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. No se encontró una correlación entre los puntajes de HOMA y los puntajes del MoCA test (p de Pearson de -0.012, $p=0.9$). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes del MoCA test y los diferentes fenotipos de síndrome de ovario poliquístico ($p=0.397$)

Conclusiones: Los valores del Homeostasis Model of Assessment para resistencia a la insulina, no presentan correlación con los puntajes del Montreal Cognitive Assessment. Los valores de los puntajes del Montreal Cognitive Assessment no presentan diferencias significativas con respecto a los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico.

DEDICATORIAS.

A mi esposa Carolina.

Su amor y su luz iluminan mi camino.

A mis Padres.

Por forjar lo que soy ahora.

AGRADECIMIENTOS.

Al cuerpo académico de la Universidad Nacional Autónoma de México y del Hospital Juárez de México.

Especialmente a la Dra. Imelda Hernández Marín, por darme la oportunidad de cumplir el sueño de ejercer esta especialidad.

A mis compañeros residentes.

A mis asesores metodológicos, el Dr. Leobardo Valle Molina, y al Dr. Juan Jiménez Huerta, por su paciencia y dedicación, así como su tutoría en este camino.

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVOS.....	13
HIPOTESIS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
Tipo de Estudio.....	14
Descripción del Estudio.....	14
Tamaño de la Muestra.....	15
Análisis de los Datos.....	16
Criterios de Inclusión.....	16
Criterios de Exclusión.....	16
Operacionalización de Variables.....	17
Consideraciones Éticas.....	19
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32

MARCO TEORICO.

El síndrome de ovario poliquístico es uno de los trastornos gineco-endócrinos más frecuentes y con múltiples complicaciones a corto y largo plazo. Se diagnostica de acuerdo a los criterios de Rotterdam en 2003, cumpliendo dos de tres de los siguientes: la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-anovulación y la presencia de patrón ultrasonográfico poliquístico, excluyendo otras endocrinopatías causales ⁽¹⁾. Esta definición ha ampliado la prevalencia de esta entidad, siendo de entre el 10% al 26% de acuerdo a la población estudiada ^(2,3). Es causa de hiperandrogenismo y anovulación, que se refleja en hirsutismo, acné, alteraciones menstruales e infertilidad; incrementa el riesgo de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular ⁽²⁾.

En la última década se ha acumulado evidencia que apoya un papel central de la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia compensatoria como principal defecto en el síndrome de ovario poliquístico. También se ha demostrado que éstas contribuyen, directa e indirectamente, al hiperandrogenismo. La insulina estimula directamente a las células de la teca del ovario para producir andrógenos e inhibir la síntesis hepática de proteína fijadora de hormonas sexuales, lo que indirectamente incrementa las concentraciones circulantes de andrógenos libres. La resistencia a la insulina, observada en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, predispone a la diabetes mellitus tipo 2, sobre todo si coexiste obesidad y antecedentes familiares de diabetes. Esto ha llevado a proponer que los compuestos sensibilizantes a la insulina, como la metformina, se indiquen como tratamiento de la hiperinsulinemia asociada con síndrome de ovario poliquístico ⁽³⁾.

En la actualidad se ha determinado que lo más importante es la necesidad de definir claramente el fenotipo presente en la paciente. Los fenotipos de síndrome de ovario poliquístico se categorizan en cuatro tipos: a) fenotipo A, que demuestra evidencia de hiperandrogenismo, ya sea clínica como hirsutismo, y/o bioquímico, es decir hiperandrogenemia; disfunción ovulatoria, a menudo reflejada por las anormalidades en la menstruación; y la morfología poliquística ovárica por ultrasonido endovaginal; b) fenotipo B, que incluye hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria, pero no morfología poliquística ovárica; c) fenotipo C, que incluye hiperandrogenismo y morfología poliquística ovárica, pero no disfunción ovulatoria; y d) fenotipo D, con disfunción ovulatoria y morfología poliquística ovárica, pero no hiperandrogenismo.

Metabólicamente, los fenotipos A y B se comportan de manera similar, aproximadamente el 75% a 85% de estas pacientes demuestran resistencia a la insulina y alguna forma de disfunción metabólica. Estas personas tienen un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus. Alternativamente las mujeres con fenotipo D quienes no demuestran evidencia de exceso de andrógenos, tienen poca evidencia de la disfunción metabólica y están en bajo riesgo de desarrollar trastornos de Intolerancia a la glucosa ^(3,4). La prevalencia es predominante para el fenotipo A, siendo del 40% de los casos encontrados y el fenotipo B, siendo del 25%, haciendo con lo explicado anteriormente al síndrome de ovario poliquístico un problema importante de salud pública por las complicaciones metabólicas aunadas a estos fenotipos ^(2,3).

La resistencia a la insulina, se determina principalmente por el método del clamp euglicémico hiperinsulinémico, siendo este método el estándar de oro, pero tiene el inconveniente de ser poco práctico en situaciones clínicas, por lo que la medición de

esta mediante métodos subrogados como el Homeostasis Model Assessment (HOMA) tiene un rol importante, ya que tiene una adecuada correlación en sus resultados para la detección de la resistencia a la insulina, incluso validado entre pacientes con comorbilidades específicas como el síndrome de ovario poliquístico y en población mexicana.⁽⁵⁾

Por su parte, la demencia es un trastorno que se caracteriza por un declive en la cognición que involucra uno o más dominios (aprendizaje y memoria, lenguaje, función ejecutiva, atención compleja, percepción-motor, cognición social). Los déficits deben representar una disminución del nivel de función anterior y ser lo suficientemente graves como para interferir con la función y la independencia diarias⁽⁶⁾. El concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) surge de la necesidad de identificar a las personas que presentan un déficit de memoria o de otra capacidad cognitiva, pero que no es lo suficientemente grave para sustentar el diagnóstico de demencia. La presencia de deterioro cognitivo leve se ha asociado con un mayor riesgo de demencia, principalmente la forma amnésica, que es la que más a menudo progresa a enfermedad de Alzheimer.

La evaluación neuropsicológica es fundamental para el diagnóstico del deterioro cognitivo leve, y existen diferentes pruebas para lograr esta finalidad. Existen 12 pruebas escritas que evalúan las funciones cognitivas superiores en la población general. Dentro de éstas se cuenta el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y el Mini-Mental State Examination (MMSE) como las de mayor desempeño. El MoCA es una prueba breve de tamizaje para evaluar la función cognitiva que explora 6 dominios:

memoria (5 puntos), capacidad visuoespacial (4 puntos), función ejecutiva (4 puntos), atención/concentración/memoria de trabajo (5 puntos), lenguaje (5 puntos) y orientación (6 puntos). La puntuación tiene una gama de 0 a 30 puntos, y la puntuación más alta refleja una mejor función cognitiva. El tiempo de administración es de aproximadamente 10 min. Su sensibilidad y su especificidad para la detección de pacientes con enfermedad de Alzheimer son del 100 y el 87% respectivamente, mientras que para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve son del 90 y el 87%, respectivamente, con un punto de corte ≤ 26 puntos. Esta prueba en el comparativo con otras para la misma finalidad ha demostrado que para el tamizaje de la función cognitiva en general tiene mejor desempeño que otras pruebas más comunes, como el Mini-Mental State Examination (MMSE). Se ha traducido a múltiples idiomas, y la versión en español (MoCA-E), ya ha sido validada en países latinoamericanos, incluido México, aun después de ajustar por edad y escolaridad. Tienen además la gran ventaja que el nivel de escolaridad de los evaluados no amerita un ajuste en la puntuación.

El MMSE ha mostrado alta sensibilidad para la identificación de estadios moderados a severos de demencia, pero ha resultado poco útil para la identificación de etapas tempranas como el deterioro cognitivo leve. Esto es consecuencia de que se orienta a la evaluación de las funciones de memoria y lenguaje y no considera el funcionamiento ejecutivo, el cual está marcadamente implicado en los cuadros de enfermedad vascular, enfermedad de Parkinson y otras demencias de tipo no Alzheimer. El MoCA es una prueba que incorpora tareas más complejas pues, como ya se mencionó, incluye dominios no evaluados por el MMSE, como el funcionamiento ejecutivo, la atención y el recuerdo diferido, lo que permite identificar mejor estados preclínicos como el deterioro

cognitivo leve. Asimismo, de sus versiones en español y otros idiomas (francés, árabe, cantonés, alemán y portugués) también se ha demostrado que discrimina entre personas con deterioro cognitivo y con cognición normal. Esto refleja la universalidad del instrumento y la facilidad para adaptarlo culturalmente, en general con mínimas o nulas modificaciones.⁽⁷⁾ Otra ventaja del test MoCA es que además tiene la facultad de distinguir déficit cognitivo leve de cognición normal en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con confiabilidad adecuada sin importar la edad de la población en la que se aplique y aplicando igual los mismos puntajes que con la población adulta mayor.⁽⁸⁾

En estudios básicos se ha demostrado un rol de la insulina a nivel cerebral que anteriormente no se conocía, ya que solo se había descrito la acción de la insulina en tejidos periféricos. La sensibilidad a la insulina de las vías de señalización del sistema nervioso central constituye un vínculo entre el metabolismo y la función cognitiva. Se ha postulado que la sensibilidad y la captura a nivel cerebral de la insulina en situaciones de resistencia periférica, conduce a una función cerebral global deficiente. Ciertas regiones son particularmente vulnerables a presentar un metabolismo de la glucosa disminuido y pérdida de la conectividad funcional, relacionada con la severidad de la resistencia a la insulina periférica y que culmina en deterioro cognitivo. Las técnicas de neuroimagen modernas han demostrado que existe una respuesta significativa cerebral inducida por la insulina en áreas particulares como el giro fusiforme, región encargada del reconocimiento visual; el hipocampo, encargado de la memoria y orientación espacial; la ínsula, la corteza principal del sentido del gusto; el hipotálamo, involucrado en el control de las funciones vitales corporales y una de las principales: la corteza prefrontal, con funciones de cognición superior, en la cual la insulina tiene una acción

en la memoria espacial, visual, de trabajo y declarativa, así como en el estado de ánimo. Los individuos con sensibilidad a la insulina disminuida tienen un riesgo particularmente alto de presentar una disfunción cognitiva por alteración a este nivel, siendo entonces un mediador de la neurodegeneración.⁽⁹⁾ La insulina además promueve la neuroplasticidad durante el desarrollo del sistema nervioso central desde la niñez hasta la vida adulta facilitándola a nivel sináptico regulando la expresión y la fosforilación de los receptores de glutamato en el hipocampo, e inhibiéndose en situaciones de resistencia a la insulina periférica lo cual agrega evidencia fisiopatológica del rol de la insulina a nivel cerebral⁽¹⁰⁾.

En relación a los cambios a nivel de sistema nervioso central en resistencia a la insulina específicamente en la población de mujeres con síndrome de ovario poliquístico, éstas presentan menor metabolismo de glucosa cerebral en la región frontal, parietal y temporal en comparación con controles sanos, y el índice de HOMA esta inversamente proporcional al metabolismo de glucosa en estas regiones, y al aplicar pruebas de tamizaje cognitivo a estas pacientes presentan puntajes menores en dominios como el tiempo de reacción, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales.⁽¹¹⁾

Estas mujeres en particular presentan diferencias significativas en comparación con pacientes control sin este padecimiento. Se encontró en éstas que la resistencia a la insulina, la obesidad, la dislipidemia y la disfunción metabólica, más que la hiperandrogenemia, fueron los factores más importantes para el desarrollo de deterioro cognitivo. La hiperinsulinemia crónica en las pacientes con síndrome de ovario

poliquístico es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo mediante diversos mecanismos: la acumulación de productos glucosilados que agravan el estrés oxidativo en el sistema nervioso central; la fosforilación de la proteína tau debida a la hiperinsulinemia, que es el principal componente de los enjambres de neurofibrillas que toman parte en la enfermedad de Alzheimer; la inhibición de la degradación del péptido beta amiloide y su acumulación subsecuente; además de las regulación a la baja de las vías de transducción de señales antes mencionadas. Este deterioro cognitivo es un proceso a largo plazo, por lo que no es comúnmente estudiado y los desenlaces más definidos como la infertilidad, tienen mayor atención hasta el momento, por lo que se debe tener en cuenta que la disfunción cognitiva en estas pacientes es una complicación no inmediata.⁽¹²⁾

Existen entonces antecedentes de búsqueda entre la resistencia a la insulina y las alteraciones a nivel cognitivo en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, y debido a que puede considerarse la piedra angular de este síndrome ⁽¹³⁾, y con la evidencia de su influencia a nivel cerebral, contemplándolo como una complicación a largo plazo del síndrome metabólico, surge la pregunta de investigación actual.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El síndrome de ovario poliquístico es la endocrinopatía con mayor prevalencia en las mujeres en edad reproductiva en nuestro país. La demencia por su parte, al ser un deterioro de las funciones cognitivas de un individuo, se puede interpretar como una forma de discapacidad funcional. Existe un cambio en la pirámide poblacional hacia

una expectativa de vida mayor, y las repercusiones de la demencia en la población adulta mayor serán de gran importancia. El Síndrome de Ovario Poliquístico tiene como piedra angular de sus manifestaciones clínicas la resistencia a la insulina, y se ha encontrado una relación entre ésta y el déficit cognitivo en estas pacientes así como alteraciones a nivel estructural en sistema nervioso central.

JUSTIFICACIÓN.

El síndrome de ovario poliquístico es una patología común en nuestra población, así como lo es el síndrome metabólico. La presencia de resistencia a la insulina en estas pacientes abre la posibilidad de encontrar deficiencias cognitivas en pruebas de tamizaje cognitivo existentes actualmente, con lo cual se puede ampliar la evidencia actual del papel de la insulina a nivel cerebral y al mismo tiempo ofrecer consejería y orientación para el manejo de esta complicación y advertir a nuestras pacientes sobre un potencial riesgo de presentar deterioro cognitivo a edades tempranas.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Identificar la relación entre los niveles de resistencia a la insulina y los puntajes del Test Cognitivo de Montreal en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico de la clínica de ginecología endócrina del servicio de Biología de la Reproducción en el Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Identificar la relación entre los niveles de resistencia a la insulina y los puntajes del Test Cognitivo de Montreal en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico en sus diferentes fenotipos de presentación (A,B,C o D) y su comparación entre ellos, en la clínica de ginecología endócrina del servicio de Biología de la Reproducción en el Hospital Juárez de México.

HIPÓTESIS.

Las pacientes con resistencia a la insulina y Síndrome de Ovario Poliquístico medida mediante HOMA-IR > 2.5, presentarán una correlación negativa con los puntajes de tamizaje cognitivo en el Test Cognitivo de Montreal (menores de 25).

MATERIAL Y MÉTODOS.

TIPO DE ESTUDIO.

No experimental, transversal, prospectivo, observacional. Investigación con riesgo mínimo.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

La población de estudio fue reclutada de la clínica de ginecología endócrina del Servicio de Biología de Reproducción Humana del Hospital Juárez de México.

Se eligieron a las pacientes que cumplieron los criterios de Rotterdam para el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico, cumpliendo dos de tres de los siguientes: la presencia de hiperandrogenismo clínico ó bioquímico, oligoanovulación y

la presencia de patrón ultrasonográfico poliquístico, excluyendo otras endocrinopatías, que acudan a valoración entre el 3 de diciembre de 2018 al 20 de mayo de 2019 a quienes se solicitó glucosa e insulina en ayuno y se obtuvo con ello el índice HOMA-IR, esto como parte del tamizaje metabólico propio de esta clínica. Al mismo tiempo los pacientes con puntajes de HOMA >2.5, fueron convocados al estudio realizándoles a éstas la Valoración Cognitiva de Montreal (MoCA test).

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Para el cálculo de la muestra, se utilizó el cálculo de una población infinita con la siguiente formula:

$$n = \frac{Z^2 * p * q}{e^2}$$

n = tamaño de la muestra.
z = nivel de confianza.
p = probabilidad a favor.
q = probabilidad en contra.
e = error muestral permisible.

- $n = Z^2(PQ)/d^2$
- **Z=1.96 para nivel de confianza 95%**
- **P=prevalencia 6% = 0.06 ***
- **Q=1-P = 0.94**
- **d=precisión 5%= 0.05**
- **$(1.96)^2(0.06 \times 0.94)/(0.05)^2$**
- **3.84(0.056)/0.0025**
- **0.2150/0.0025**
- **Total: 86 pacientes.**

ANALISIS DE LOS DATOS.

Para calcular la relación entre ambas variables, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, siendo todas estas variables cuantitativas, con ello encontrando la fuerza y el sentido de una posible relación lineal entre ambas variables. Para el cálculo de la significancia estadística, se realizó la prueba de la Chi Cuadrada. Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics v24.

GRUPO DE ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con síndrome de ovario poliquístico diagnóstico mediante criterios de Rotterdam entre los 20 a los 40 años.
- HOMA >2.5
- Disposición para la evaluación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que no cumplan con los criterios diagnósticos para síndrome de ovario poliquístico.
- Presencia de diagnóstico de hipotiroidismo, depresión, trastorno por ansiedad generalizada o trastorno bipolar previo al ingreso al estudio.
- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES, UNIDADES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Independiente: Nivel de resistencia a la insulina definido por HOMA.

Dependientes: Puntaje de Test Cognitivo Montreal, Índice de Masa Corporal, Años de escolaridad, Dehidroepiandrosterona, Dehidroepiandrosterona Sulfato, Delta 4 Androestenediona, 17 alfa hidroxiprogesterona.

Código.	Nombre.	Significado.	Unidades.	Valor.	Escala de medición
HOMA	HOMA	Índice entre los valores de glucosa e insulina, definiendo resistencia a la insulina.	-	Normal: <2.5 <hr/> Resistencia a la insulina: <2.5	Continua
Mo	Puntaje Cognitivo Montral.	Test Puntaje que establece tamizaje de detección de déficit cognitivo leve.	-	Normal: >25 <hr/> Déficit Cognitivo Leve a confirmar: <25	Discreta

IMC	Índice de Relación entre el Kg/m ² Masa Corporal	peso y la altura para la definición entre peso normal, sobrepeso y obesidad.	<p><18.5 Kg/m²: Continua</p> <p>Bajo peso.</p> <hr/> <p>>18.6 a 24.9 Kg/m²: Normal.</p> <hr/> <p>>25 a 29.9 Kg/m²: Sobrepeso.</p> <hr/> <p>>30 Kg/m²: Obesidad.</p>
Esc	Escolaridad	Años de estudios - de la paciente.	<p><12 años: Discreta.</p> <p>Baja escolaridad.</p> <hr/> <p>>12 años: Alta escolaridad.</p>
17aOHP	17 alfa hidroxiprogesterona	Concentración de 17 alfa hidroxiprogesterona en suero.	<p>0-2: Normal. Continua.</p> <hr/> <p>>2: Elevado.</p>

DHEA	Dehidroepiandrosterona	Concentración de Dehidroepiandrosterona en suero.	de ng-ml	2-9: Normal. ----- >9: Elevado.	Continua.
DHEAS	Dehidroepiandrosterona Sulfato	Concentración de Dehidroepiandrosterona Sulfato en suero.	de µg-dl	50-275: Normal. ----- >275: Elevado.	Continua.
A	Delta 4 Androstenediona	Concentración de Delta 4 Androstenediona en suero.	de ng-ml	0.7-2.7: Normal. ----- >2.7: Elevado.	Continua.
T	Testosterona total	Concentración de testosterona total en suero.	de ng-ml	0.2-0.8: Normal. ----- >0.8: Elevado.	Continua

IMPLICACIONES ETICAS

Posterior a revisar la Declaración de Helsinki y la Ley general de Salud se concluyó que no existe riesgo alguno para las pacientes ya que será una recolección de datos sobre el diagnóstico y el tratamiento ya establecidos así como del puntaje del Test Cognitivo de Montreal. Se siguieron las recomendaciones sugeridas en los documentos antes

mencionados y los datos personales de las pacientes no fueron revelados ya que solo se recabaron las variables ya establecidas. No se violó el derecho de privacidad ni de confidencialidad de las pacientes.

Están establecidos en los lineamientos y principios generales que el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud se refiere dando cumplimiento al artículo 100 (fracciones I, II, III, IV, V, VII) del título quinto correspondiente a las bases para la investigación en seres humanos. De acuerdo a este título, el presente trabajo de investigación se consideró de riesgo mínimo. De la misma forma se apega a los lineamientos de la declaración de Helsinki, en la cual se garantizó la beneficencia y el respeto a las personas, a la veracidad así como a la individualidad de los participantes de la investigación. Así que siguiendo lo anterior se tienen las siguientes consideraciones:

- La participación tuvo carácter de voluntaria sin presión o coerción.
- Se consideró un estudio de riesgo mínimo.
- Previo al inicio del control prenatal y a la toma de los laboratorios de control prenatal y la solicitud de colesterol, triglicéridos, hemoglobina glucosilada e insulina anexos a éstos, se explicaron los objetivos de la investigación y de la participación de las personas encuestadas.
- Se guardó completa confidencialidad de la identidad de las participantes, así como de la información clínica obtenida mediante el análisis de los datos correspondientes.

- La naturaleza del proyecto fue observacional, no se realizaron intervenciones terapéuticas.
- Los beneficios superan los probables riesgos, puesto que la investigación nos ayudará a conocer socio demográficamente a la población así como sus necesidades de manera más específica que abrirá la posibilidad de abrir nuevas líneas de investigación para el diseño de métodos de prevención y tratamiento.
- Las distintas fases del proyecto fueron llevadas a cabo por personal calificado.
- Los intereses de las participantes prevalecieron sobre los de la ciencia y la humanidad, respetando su integridad física, psicológica, económica y social.
- Los datos obtenidos fueron de utilidad para conocer con mayor amplitud características de los pacientes que podrían ayudar a la prevención de la aparición del déficit cognitivo leve en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, y con ello poder ofrecer una consejería adecuada sobre una complicación neurológica a largo plazo en estas pacientes.
- Se le proporcionó a la institución participante las estadísticas y resultados de la investigación en relación a la población en general sin énfasis en participantes en particular.

RESULTADOS.

ESTADISTICA DESCRIPTIVA.

Se obtuvieron un total de 88 pacientes que acudieron a consulta de primera vez en la clínica de Ginecología Endócrina en el Hospital Juárez de México. A las pacientes que fueron enroladas en el estudio, se les midieron los valores del perfil de andrógenos,

que consiste en valores séricos de delta 4 androstenediona, dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona sulfato, testosterona total, y 17 alfa hidroxiprogesterona, así como se les obtuvo valores séricos de glucosa, de insulina en ayuno y se obtuvo el índice de Homeostasis Model Assessment. Además de esto en esta primera consulta, las pacientes fueron sometidas al Montreal Cognitive Assessment y se obtuvo el puntaje total, así como el puntaje de acuerdo a los diferentes rubros que esta prueba evalúa, es decir las áreas visuoespacial/ejecutiva, identificación, memoria diferida, atención, lenguaje, abstracción y orientación. Dentro de este grupo de estudio, el promedio de edad de las pacientes fue de 26 años (rango de 19 a 40 años); el promedio de índice de masa corporal fue de 29.5kg/m², siendo la mayoría de las pacientes, siendo la mayoría de estas categorizadas en obesidad grado I. La escolaridad de las pacientes fue en promedio 11 años (rango de 9 a 12 años), 10 pacientes (11%) tuvieron una escolaridad de 9 años o menos (menor de grado de educación secundaria). El puntaje de Homeostasis Model Assessment promedio fue de 5.48 (rango 2.65-19.14). Los valores promedio del perfil de andrógenos fueron: para delta 4 androstenediona: 3.78 ng/ml, dehidroepiandrostenediona: 3.22ng-ml, dehidroepiandrostenediona sulfato 273 ug/dl, testosterona total 0.38 ng/ml y de 17 alfa hidroxiprogesterona fueron de 1.4 ng/ml: Se resumen los valores de las variables utilizadas a detalle en la tabla número 1.

Tabla 1: Variables y estadística descriptiva de edad, índice de masa corporal, escolaridad, resistencia a la insulina y perfil de andrógenos.

Variable	Promedio	Valor máximo	Valor mínimo	Percentil 10	Percentil 90
Edad (años)	26.5795	40	19	20	32
IMC (kg/m2)	29.5687	43.96	17.01	23.24	37.20
Escolaridad (años)	11	15	9	9	12
HOMA	5.40	19.14	2.60	2.82	8.90
Androstenediona (ng/ml)	3.78	8.00	1.20	1.30	7.10
DHEA (ng/ml)	3.22	7.40	0.50	0.80	5.90
DHEAS ug(dl)	273.27	1590.00	52.00	105.00	371.60
17aOHP (ng/ml)	1.64	5.92	0.30	0.52	3.24
Testosterona total (ng/ml)	0.38	1.30	0.18	0.20	0.80

El porcentaje de pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, de acuerdo a los diferentes fenotipos fue: fenotipo A: 24 pacientes (27.3%), fenotipo B: 38 (43.2%), fenotipo C: 23 (26.1%), fenotipo D: 3 (3.4%). Se ilustran en el gráfico 1.

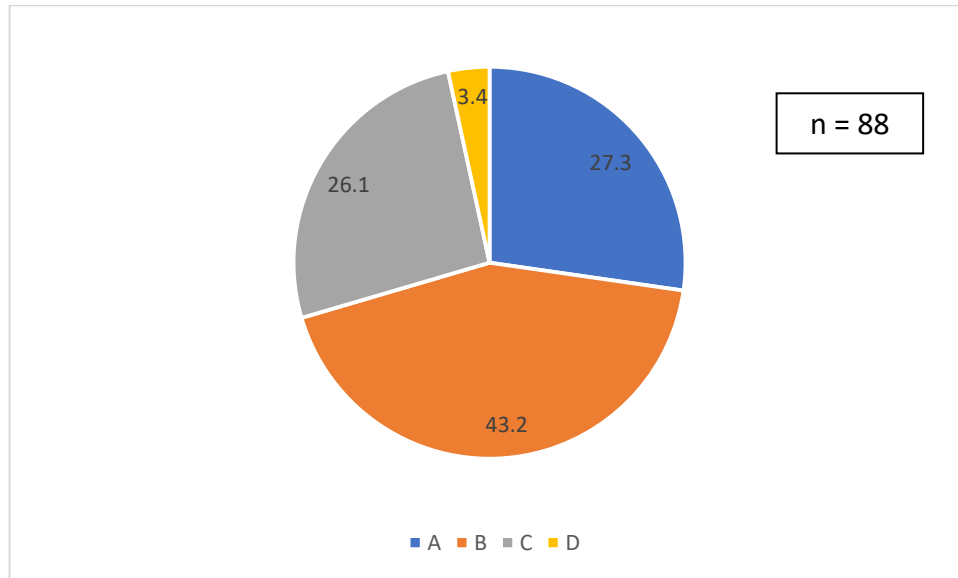


Gráfico 1: Distribución de los porcentajes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, de acuerdo a los diferentes fenotipos.

Dentro del puntaje del Montreal Cognitive Assessment test, el puntaje promedio fue de 25. El puntaje máximo fue de 28 y el mínimo fue de 20. De las 10 pacientes que tuvieron escolaridad menor de 12 años, 6 pacientes (60%) de éstas tuvieron un puntaje menor de 25. Del resto de las pacientes tuvieron una escolaridad igual o mayor de 12 años, 35 pacientes (44%) tuvieron un puntaje menor de 26. Todas las pacientes que realizaron el test obtuvieron los máximos puntajes en los rubros visuoespacial/ejecutiva (las acciones de seguir secuencia de números y letras copiar un cubo y dibujar un reloj, 5 puntos), identificación (nombramiento de un animal específico, 3 puntos), de

abstracción (encontrar similitud entre dos palabras y asignarlas a una categoría, 2 puntos) y de orientación (mencionar el día del mes, el mes, el año, el día de la semana, el lugar y la localidad en la que se realiza en ese momento el test, 6 puntos). Dentro de los rubros de memoria diferida, el promedio de puntaje fue de 3 (máximo de 5 puntos); en el de atención fue de 4 (máximo de 6); en el del lenguaje fue de 2 (máximo de 3 puntos). Se exponen los detalles sobre los puntajes en el Montreal Cognitive Assessment test en la tabla 2.

Tabla 2: Valores máximos y mínimos, y sus frecuencias del MoCA test.			
Variable (puntaje máximo)	Promedio	Valor máximo	Valor mínimo
Puntaje total (30)	25	28	20
Visuoespacial (5)	5	5	5
Identificación (3)	3	3	3
Atención (6)	4	6	2
Abstracción (2)	2	2	2
Lenguaje (3)	2	3	1
Orientación (6)	6	6	6
Memoria diferida (5)	3	5	0

Los gráficos 1 y 2 muestran el número de pacientes con puntajes normales y bajos de acuerdo al nivel de escolaridad que presentan.

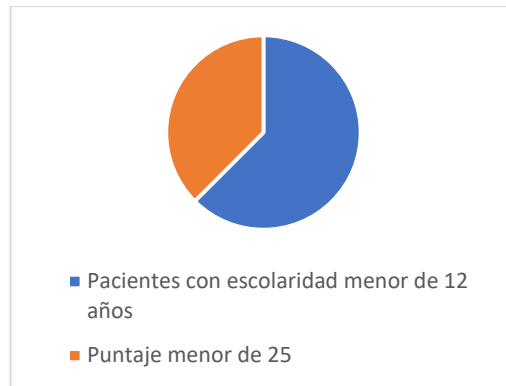


Gráfico 2: Pacientes con puntajes normales y bajos. Escolaridad menor de 12 años. (n=10)

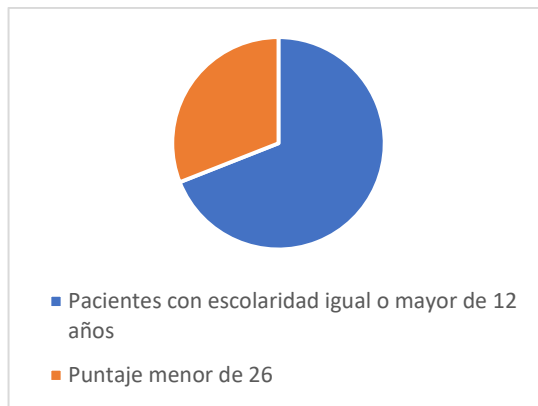


Gráfico 3: Pacientes con puntajes normales y bajos. Escolaridad igual o mayor de 12 años. (n=78)

ESTADÍSTICA ANALÍTICA.

Se realizó la prueba del coeficiente de correlación de Pearson, para encontrar una posible relación lineal entre ambas variables. El coeficiente p calculado entre los valores de HOMA y los puntajes del Montreal Cognitive Assessment test fue de -0.012,

(correlación nula ± 0.0 a ± 0.09) $p = 0.914$. Realizando el análisis de correlación de manera individual para cada rubro del test muestra igualmente valores que no muestran una correlación existente. El valor de p para HOMA y el puntaje de memoria diferida fue de 0.121 (correlación débil), $p = 0.26$; para HOMA y el puntaje de atención fue de -0.11 (correlación débil), $p = 0.28$; y para HOMA y el puntaje de lenguaje fue de 0.009 (correlación nula), $p = 0.93$. De igual manera no se encuentra una correlación entre los valores del puntaje del Montreal Cognitive Assessment test y los diferentes andrógenos valorados en las pacientes, el índice de masa corporal o la edad. La correlación de Pearson para el puntaje de Montreal Cognitive Assessment test y los valores de androstenediona fue de 0.098 ($p = 0.36$); con los valores de testosterona libre de -0.08 ($p = 0.45$); con los valores de 17 alfa hidroxiprogesterona de 0.083 ($p = 0.44$); con los valores de DHEAS de 0.062 ($p = 0.56$); con los valores de DHEA de 0.071 ($p = 0.51$); con los valores de IMC de -0.16 ($p = 0.11$) y con la edad de -0.03 ($p = 0.72$)

De igual manera, se realizó la prueba de la chi cuadrada para la búsqueda de una diferencia significativa entre los distintos fenotipos del síndrome de ovario poliquístico. Se encontró una p de 0.397, sin diferencias significativas en los puntajes en los diferentes fenotipos.

Los resultados de la estadística analítica se describen en la tabla 3.

Tabla 3: Estadística analítica. Valores de correlación de Pearson y de p de las diferentes variables a relacionar, y su interpretación.			
Variables a relacionar	p de Pearson	Significancia (p)	Interpretación
HOMA/puntaje MoCA	-0.012	0.914	Correlación nula
HOMA/puntaje memoria diferida	-0.121	0.21	Correlación débil negativa
HOMA/puntaje de lenguaje	0.009	0.93	Correlación nula
HOMA/puntaje de atención	-0.11	0.28	Correlación débil negativa
Fenotipos de SOP/puntaje MoCA.		0.397	Sin diferencias significativas en los puntajes y los diferentes fenotipos.

DISCUSIÓN.

En el presente estudio, se encontró que los valores de glucosa e insulina valorados como puntaje del Homeostasis Model Assessment para resistencia a la insulina, no tiene relación con respecto a los puntajes del Montreal Cognitive Assessment test, rechazando la hipótesis alternativa, ya que el resultado esperado fue una relación negativa. Existen pocos estudios en la literatura que han utilizado pruebas cognitivas

estandarizadas para la evaluación de la cognición en las mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico. En el estudio realizado por Castellano y colaboradores, se encontró una correlación negativa de la captación de glucosa en las regiones frontal, parietal, temporal, en el hipocampo y en la amígdala a mayor puntaje de HOMA, pero además éste fue complementado con la realización de pruebas cognitivas. Éstas fueron el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) y el Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III), para la evaluación de la memoria de trabajo y la atención, así como el Delis–Kaplan Executive Function System (D-KEFS) para la evaluación de las funciones ejecutivas y de la velocidad de procesamiento. En este trabajo se encontró que no hubo un empeoramiento de estas funciones en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico en relación a los valores de HOMA, en este caso consistente con nuestros hallazgos. En el presente estudio se utilizó el MoCA test donde se evalúan las funciones cognitivas antes mencionadas en una misma prueba. De forma interesante, Castellano encuentra al hacer un análisis por separado de la memoria de trabajo y atención, encontrando una disminución en los puntajes en estos rubros. En nuestro estudio no se encontró una relación entre el HOMA y los puntajes de memoria diferida, aunque es de destacar que existe un gran número de pacientes que presentan un puntaje inferior al promedio. Se encontró que 40 pacientes (el 45%) tenía 3 puntos de 5, siendo el resultado más frecuente en este estudio. ⁽¹¹⁾

Existen además otros antecedentes como el estudio de Soleman y colaboradores, donde evaluaron la función cognitiva, específicamente la memoria ejecutiva, sin utilizar instrumentos de valoración, pero mediante el uso de resonancia magnética funcional, encontrando en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico antes y después del

tratamiento antiandrogénico una diferencia en las activaciones neuronales de las regiones parietales superiores e inferiores, en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico sin tratamiento previo, pero interesantemente no se encontraron diferencias en la ejecución misma de la tarea específica entre los dos grupos. ⁽¹⁴⁾ Estos hallazgos de discrepancia entre los estudios funcionales mencionados anteriormente y en los antecedentes, y la ausencia de diferencias en las pruebas de valoración cognitiva y en la ejecución propia de las tareas, hacen pensar que el déficit cognitivo puede presentarse en estas pacientes pero como una condición a largo plazo, que causaría un deterioro en la cognición vista clínicamente de una forma insidiosa y a lo largo de un período prolongado. ⁽¹²⁾

Dentro de las fortalezas del estudio, se encuentran que es el primer estudio que se realiza en las pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico con una prueba de valoración cognitiva como el Montreal Cognitive Assessment test, con la ventaja de ser un hospital de tercer nivel y de concentración de esta patología. El presente estudio también viene a robustecer la evidencia existente de la valoración de la función cognitiva en este tipo de pacientes.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentran la naturaleza unicéntrica del mismo, con la limitación de los resultados sin poder hacer una generalización de los mismos. Por otra parte es importante destacar que es deseable que se contara con un grupo control de pacientes con síndrome de ovario poliquístico sin resistencia a la insulina, con el fin de realizar un estudio comparativo en búsqueda de asociación entre los valores más altos o más bajos de HOMA. Además se especificó dentro de los

criterios de exclusión, la ausencia de patologías psiquiátricas específicas, como la depresión, el trastorno por ansiedad generalizada, o el trastorno bipolar, previo a la llegada de la paciente a la consulta de primera vez en la clínica de ginecología endócrino. De forma ideal sería la valoración psiquiátrica de todas las pacientes a partir de la primera consulta y en las subsecuentes, ya que es parte de las complicaciones la coexistencia de estas patologías en las pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, encontrándose reportada hasta en el 78% de las pacientes con diagnóstico establecido de síndrome de ovario poliquístico, y dentro de éstas el diagnóstico de depresión y de trastorno bipolar son los más prevalentes. (15) Con respecto al diagnóstico de déficit cognitivo leve, el MoCA test es particularmente valioso para el tamizaje del mismo únicamente, presentando una alta sensibilidad para este diagnóstico. Se reporta como parte de las limitaciones del mismo el que requiere tiempo disponible para la aplicación del mismo, así como una capacitación previa a quien lo debe aplicar en la consulta de primer contacto (8), además de que se encuentra literatura utilizando otras formas de evaluación, como el Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination (MACE) test, con resultados comparables. (16). También se encuentra el carácter transversal del estudio como limitación, debido a que sería recomendable la reevaluación de las pacientes con el mismo test, posterior a inicio de tratamiento con sensibilizante a la insulina.

CONCLUSIONES.

Los valores del Homeostasis Model of Assessment para resistencia a la insulina, no presentan correlación con los puntajes del Montreal Cognitive Assessment.

Los valores de los puntajes del Montreal Cognitive Assessment no presentan diferencias significativas con respecto a los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico.

Se requiere una valoración de forma longitudinal, multicéntrica y con un grupo control de pacientes con síndrome de ovario poliquístico sin resistencia a la insulina, con seguimiento a lo largo de la vida reproductiva de la paciente, para robustecer la evidencia creciente de alteraciones funcionales y anatómicas relacionadas con la resistencia a la insulina y el síndrome de ovario poliquístico.

BIBLIOGRAFIA:

1. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015 Oct;36(5):487-525.
2. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, Cohen A, Hougaard DM, Nyboe Andersen A. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod.* 2014 Apr;29(4):791-801.

3. Carmona-Ruiz IO, Saucedo-de la Llata E, Moraga-Sánchez MR, Romeu-Sarró A. Polycystic ovary syndrome: is there a rise in the prevalence?. *Ginecol Obstet Mex*. 2015 Dec;83(12):750-9.
4. Azziz R. Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):4-5.
5. Vital-Reyes VS Carrillo-Martínez CR Hinojosa-Cruz JC Martínez-Basilia A López-Alarcón M. Frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico con el clamp hiperinsulinémico euglucémico. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:785-790.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington 2013
7. Aguilar-Navarro SG, et al. Validez y confiabilidad del MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para el tamizaje del deterioro cognoscitivo en México. *Rev Colomb Psiquiat*. 2017.
8. Pike NA, Poulsen MK, Woo MA. Validity of the Montreal Cognitive Assessment Screener in Adolescents and Young Adults With and Without Congenital Heart Disease. *Nurs Res*. 2017 May/Jun;66(3):222-230.
9. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Hans-Ulrich Häring. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev* (2016) 96: 1169–1209.

10. Ferrario, C.R., Reagan, L.P., Insulin-mediated synaptic plasticity in the CNS; Anatomical, functional and temporal contexts, *Neuropharmacology*. 2017 Dec 5. pii: S0028-3908(17)30590-7.
11. Castellano CA, Baillargeon JP, Nugent S, Tremblay S, Fortier M, Imbeault H, Duval J, Cunnane SC Regional Brain Glucose Hypometabolism in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: Possible Link to Mild Insulin Resistance. *PLoS One*. 2015 Dec 9;10(12):e0144116.
12. Huang Y, Wang A. Cognitive disorder in women with polycystic ovary syndrome: a remote complication. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014 Aug; 27(4):240-1.
13. Torchen LC. Cardiometabolic Risk in PCOS: More than a Reproductive Disorder. *Curr Diab Rep*. 2017 Nov 11;17(12):137.
14. Soleman RS, Kreukels BPC, Veltman DJ, Cohen-Kettenis PT, Hompes PGA, Drent ML, Lambalk CB. Does polycystic ovary syndrome affect cognition? A functional magnetic resonance imaging study exploring working memory. *Fertil Steril*. 2016 May;105(5):1314-1321.e1.
15. Rassi A, Veras AB, dos Reis M, Pastore DL, Bruno LM, Bruno RV, de Ávila MA, Nardi AE. Prevalence of psychiatric disorders in patients with polycystic ovary syndrome. *Compr Psychiatry*. 2010 Nov-Dec;51(6):599-602.

16. Larner AJ. MACE versus MoCA: equivalence or superiority? Pragmatic diagnostic test accuracy study. *Int Psychogeriatr.* 2017 Jun;29(6):931-937.