



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**

**“SALVADOR ZUBIRÁN”**

RELACION ENTRE LOS NIVELES DE INSULINA SERICA Y LOS NIVELES DE  
TESTOSTERONA LIBRE DURANTE UNA CURVA DE TOLERANCIA A LA  
GLUCOSA EN MUJERES CON SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN**

**ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**Dr. Osvaldo Alfonso Madrigal Quezada**

**ASESOR:**

**Dr. Francisco Javier Gómez Pérez**

**Dra. Paloma Almeda Valdés**

**MÉXICO, D.F. Abril 2011.**



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.

---

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez.  
Director de Enseñanza.  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

---

Tutor Dr. Francisco Javier Gómez Pérez.  
Profesor Titular del Curso de Endocrinología.  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

---

Tutor: Dra. Paloma Almeda Valdés  
Médico Adscrito al departamento de Endocrinología  
Maestría en Ciencias  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

## **AGRADECIMIENTOS**

---

A Dios por las oportunidades que me brinda cada día

A mis padres por su apoyo incondicional en cada uno de mis proyectos.

A Denisse por su paciencia, apoyo y compañía.

A mis tutores el Dr. Francisco Javier Gómez Pérez y la Dra. Paloma Almeda Valdés por la gran ayuda brindada durante mi formación como endocrinólogo y la realización de este trabajo.

A mis profesores del Curso de Endocrinología que durante estos años me regalaron grandes conocimientos teóricos, prácticos y humanos que llevare con orgullo toda mi vida.

Al personal de enfermería del departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en especial a María Luisa por su gran labor con las pacientes.

Al personal de laboratorio de los departamentos de Endocrinología y Biología de la reproducción sin cuya participación no hubiera sido posible esta tesis.

## CONTENIDO

---

1. Introducción.	6
2. Antecedentes históricos.	6
3. Definición.	6
4. Epidemiología.	8
5. SOP y alteraciones glucémicas.	8
6. SOP e hiperandrogenismo.	10
7. Métodos de medición de testosterona total.	14
8. Métodos de medición de testosterona libre.	16
9. Efectos neuroendócrinos del SOP.	18
10. Consecuencias clínicas del SOP.	18
11. Planteamiento del problema.	20
12. Hipótesis del estudio.	21
13. Objetivos.	22
14. Material y métodos.	22
15. Resultados.	28
16. Discusión.	43

17. Conclusiones.	45
18. Bibliografía.	46
19. Anexo.	51

## **INTRODUCCION**

### **ANTECEDENTES HISTORICOS**

Desde 1935 Stein y Leventhal describieron los hallazgos fenotípicos en siete mujeres de lo que hoy podríamos llamar síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) (3)

### **DEFINICION**

La definición del síndrome de ovarios poliquísticos ha sido motivo de controversia entre las diferentes disciplinas como medicina interna, ginecología o psiquiatría. (1). Existen 2 definiciones de síndrome de ovarios poliquísticos las cuales son las usadas principalmente. La definición de los Institutos Nacionales de Salud (1990) y los criterios de Rotterdam (2003): aclarando en ambas definiciones la importancia de excluir primero otras causas de hiperandrogenismo y/o oligoanovulación (1) tales como hiperplasia adrenal congénita variedad no clásica, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia/prolactinoma, acromegalia, falla ovárica prematura, neoplasias virilizantes ováricas o adrenales y condiciones relacionadas con uso de fármacos (3). Los criterios de los Institutos Nacionales de Salud son (en orden de importancia): 1) hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y 2) oligoanovulación. Por otra parte los criterios de Rotterdam incluyen: 1) oligo o anovulación; 2) hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico; y 3) morfología poliquística en ovarios; debiéndose cumplir dos de tres criterios para diagnóstico de SOP (10). Se hace asimismo hincapié en los criterios de Rotterdam que pueden existir diferentes fenotipos del mismo síndrome como se muestra en la siguiente tabla (1):

	SOP severo	Hiperandrogenismo y anovulación crónica	SOP ovulatorio	SOP leve
<b>Menstruaciones</b>	Irregulares	Irregulares	Normales	Irregulares
<b>Ultrasonido ovárico</b>	Poliquístico	Normal	Poliquísticos	Poliquísticos
<b>Concentraciones de andrógenos</b>	Altas	Altas	Altas	Levemente elevados
<b>Concentraciones de insulina</b>	Incrementadas	Incrementadas	Incrementadas	Normales
<b>Riesgo</b>	Potencial a largo plazo	Potencial a largo plazo	Desconocido	Desconocido
<b>Prevalencia en mujeres afectadas</b>	61%	7%	16%	16%

En relación a la disfunción ovulatoria se describe que puede ser presentada hasta en un 75% de las pacientes y que un 20% puede presentarse con eumenorrea “aparente” (enmascarada por ciclos no ovulatorios), el hiperandrogenismo bioquímico puede presentarse en 60-80% de las pacientes de acuerdo a algunas series, siendo los niveles de testosterona libre los que con mayor frecuencia se encuentran elevados y teniendo a los de testosterona total un valor limitado. Otros andrógenos que pueden encontrarse elevados son la androstenediona y la dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS) presentándose en ocasiones estos últimos elevados de forma aislada (hasta en 10% de las pacientes) (10). El hiperandrogenismo clínico puede presentarse como hirsutismo (60%), acné (15-25%) o alopecia androgénica (5%).



Las características ultrasonográficas de los ovarios en las pacientes con SOP son un volumen ovárico mayor de  $10 \text{ mm}^3$  o doce o más folículos que midan entre 2 y 9 milímetros de diámetro. Se considera que hasta 75% de las mujeres con SOP pueden cumplir este criterio cuando se realiza ultrasonido transvaginal (10). Se ha descrito sin embargo que tanto en mujeres normales como en mujeres con SOP tanto el tamaño como la cantidad de folículos pueden disminuir con la edad (11)

Algunos investigadores han propuesto un criterio subrogado al conteo de folículos por ultrasonido que consiste en la medición de Hormona anti-mülleriana, encontrándose que cuando se establece un punto de corte de 60 pmol/l tiene una especificidad de 92% y una sensibilidad de 67%. Estos datos se relacionaron a su vez de forma positiva con la presencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico en las mujeres con SOP y ciclos irregulares.

## **EPIDEMIOLOGIA:**

Se considera al síndrome de ovarios poliquísticos como la causa más frecuente de hiperandrogenismo y anovulación (1) Un estudio llevado a cabo en mujeres mexicanas entre los 20 y 45 años de edad determinó una prevalencia de SOP de un 6% (IC del 95% 1.9-10.1) usando los criterios del NIH y una prevalencia de 6.6% (con IC del 95% 2.3-10.9) usando los criterios de Rotterdam (6).

## **SOP Y ALTERACIONES GLUCEMICAS**

La hiperinsulinemia juega un papel de primera importancia en las alteraciones clínicas y bioquímicas de SOP. La resistencia a la insulina en estas pacientes fue documentada desde 1980 por Burghen y colaboradores. Se considera que la resistencia a la insulina puede estar presente en un 50 a 90% de las pacientes con SOP y es un rasgo que se ha relacionado en parte con el grado de obesidad, en especial en aquellas mujeres con obesidad de distribución androide, la cual afecta a un 50 a 60% de las mujeres con SOP (5). En un estudio de pacientes con síndrome de ovario poliquístico, Fulghesu y colaboradores encontraron hiperinsulinemia en 66 de 100 mujeres sin diabetes mellitus o intolerancia a carbohidratos, de las cuales 42 tuvieron un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25. En este estudio no se demostró relación de los niveles de insulina con los niveles de LH, androstenediona o DHEAS pero si la hubo en relación a los niveles de testosterona e índice de andrógenos libres, además de encontrarse una correlación inversa con los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) (16). En concordancia con lo anterior debe de haber otros factores que contribuyan a la hiperinsulinemia de las pacientes con SOP (al menos del subgrupo de mujeres delgadas con hiperinsulinemia). Algunas variantes en el gen de PPAR gama han sido sugeridas como contribuyentes a la insulinoresistencia de las mujeres con SOP. Han sido descritas además alteraciones post-receptor de insulina entre las que se encuentran una disminución de la fosforilación en residuos tirosina y aumento en la fosforilación de residuos serina de la subunidad beta del receptor de insulina (7). Existen otros mecanismos que han sido propuestos como contribuyentes a la resistencia a la insulina en mujeres con SOP. Se ha visto que algunas citocinas relacionadas con la

glucoproteína 130 (GP130) tienen acción sensibilizadora de insulina; existe además una contraparte soluble de dicha proteína (sGP130) que se considera puede ejercer las acciones opuestas aumentando la resistencia a la insulina en relación con su concentración sérica. Un estudio de Nikolajuk y colaboradores describió las concentraciones de sGP130 en mujeres normales y con SOP, encontrando que tanto las mujeres obesas como las pacientes con SOP presentaban niveles aumentados de dicha glicoproteína, además de existir relación positiva con el grado de resistencia a insulina, permaneciendo esta correlación significativa después de hacer ajustes para IMC, cintura, porcentaje de grasa corporal, glucosa post-carga, insulina, triglicéridos y proteína C reactiva altamente sensible (17).

En las mujeres con SOP la prevalencia combinada de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 puede ser de hasta un 40% según algunos reportes (15). Un estudio de seguimiento de pacientes con SOP de Legro y colaboradores valoró la evolución de estas pacientes en un seguimiento de 2 a 3 años en relación a los parámetros de una curva de tolerancia a la glucosa oral, encontrando un aumento no significativo en la incidencia de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 en relación con controles sanas (15)

## **SOP E HIPERANDROGENISMO**

En estudios clínicos se ha encontrado relación entre el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina/síndrome metabólico en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (2). La hiperinsulinemia es considerada por algunos autores como un factor desencadenante de hiperandrogenismo en mujeres con SOP, actuando sinérgicamente con LH en las células de la teca a través del receptor de insulina, receptor de IGF-1 o receptores híbridos. Asimismo, la insulina puede incrementar la sensibilidad de las células de la granulosa a la acción de FSH aumentando con ello el tamaño de los folículos. Se ha propuesto además un mecanismo facilitador de ACTH en la secreción adrenal de andrógenos mediado por insulina. Al parecer la hiperinsulinemia en mujeres predispuestas tiene un papel mayor en favorecer el desarrollo de hiperandrogenismo más que el exceso de andrógenos en favorecer hiperinsulinemia aunque esta última relación se ha descrito de forma indirecta al favorecer el depósito de grasa abdominal, asimismo está documentado un aumento en la resistencia muscular a la insulina en animales con hiperandrogenismo (2). Al estudiar la prevalencia de hiperandrogenemia en mujeres con SOP, el estudio de Huang, el cual evaluó a 716 mujeres con dicho diagnóstico por criterios de NIH, encontró elevación en los valores de testosterona libre en 57.6% de las pacientes, testosterona total en 33% de las pacientes y DHEAS en 32.7% siendo la prevalencia total de hiperandrogenemia de un 75.3% en estas pacientes y definiendo esta como concentraciones de andrógenos por arriba del percentil 95 de una población control (8). Stener y colaboradores evaluaron a 74 mujeres con diagnóstico de SOP y las compararon con mujeres controles para estudiar la sensibilidad y especificidad de los diferentes marcadores bioquímicos, encontrando que en las mujeres con SOP estaban elevados los

niveles de estrógenos, andrógenos bioactivos, precursores de andrógenos y metabolitos glucurónidos de andrógenos, además de un aumento en los niveles de LH y de la relación LH/FSH en las pacientes con SOP comparadas con las pacientes control, Los niveles de FSH y SHBG fueron menores en las pacientes con SOP. Dicha asociación persistió en el análisis de regresión para estrona y testosterona libre. Estos autores propusieron para diagnóstico niveles de corte mayores de 50 pg/ml para estrona y mayores de 3.3 pg/ml para testosterona libre con un valor del área bajo la curva de 0.94 para la combinación de estos dos valores (12). Junto con lo anterior se han encontrado que en tejidos diferentes a ovario y suprarrenales existen alteraciones en el metabolismo de esteroides que pueden dar como resultado un mayor grado de hiperandrogenismo. En relación a esto Stewart y colaboradores estudiaron a 11 mujeres con SOP y 9 controles para comparar la actividad enzimática de la 5 alfa reductasa, posterior a la estimulación con 1 mg de corticotropina encontrando una elevación en la relación de 5 alfa tetrahydrocortisol/ 5 beta tetrahydrocortisol (metabolitos urinarios 5 $\alpha$  reductasa y 5 $\beta$  reductasa respectivamente del metabolismo hepático del cortisol) y androsterona/etiocolanona urinarias (metabolitos urinarios 5 $\alpha$  reductasa y 5 $\beta$  reductasa respectivamente del metabolismo de andrógenos) y sin diferencias en la relación 5 alfa tetrahydrocortisol +5 beta tetrahydrocortisol/ tetrahydrocortisona en pacientes con SOP en relación con las pacientes control, sugiriendo un incremento en la actividad de la 5 alfa reductasa en estas pacientes la cual pudiera tener efecto aumentando la conversión de testosterona a 5 alfa dehidrotestosterona, pero además, al aumentar el metabolismo de cortisol, aumentar la producción de ACTH con un aumento compensatorio en la producción de cortisol pero a

expensas de una mayor producción de andrógenos (13). En esa misma línea de investigación se ha observado un aumento en los niveles de androgenos y metabolitos dependientes de la actividad de la 5 alfa reductasa (5  $\alpha$  dehidrotestosterona (DHT), glucurónido de androstenediol y androsterona) en mujeres con SOP en relación a controles posterior a la supresión con dexametasona por 4 días y a una carga oral de DHEA así como de la excreción urinaria de glucocorticoides alfa reducidos (14)

Hasta el momento, no existe una estandarización de los métodos para la medición de andrógenos especialmente en el caso de las mujeres. Se han considerado los siguientes problemas metodológicos en la medición de andrógenos plasmáticos (19):

- Las concentraciones de testosterona total en plasma varían en 3 órdenes de magnitud dependiendo de la edad, género y la presencia de enfermedad.
- La concentración de testosterona total varía con el momento del día.
- Otros esteroides con estructura similar y abundancia en la circulación conducen a interferencia en el análisis.
- Solo 1- 3% de la testosterona no está unida a proteínas plasmáticas, con lo que surgen preguntas acerca de si la testosterona total o libre es la medición más útil en la práctica clínica.
- No existe un intervalo de referencia normal ajustado para edad y género.
- No existe un estándar de calibración de testosterona universalmente reconocido.

Para la medición de testosterona tanto total como libre existen varios métodos que se han utilizado con resultados variables que a continuación se describen:

## **MÉTODOS DE MEDICIÓN DE TESTOSTERONA TOTAL**

A.- Métodos de inmunoensayo para medición de testosterona total.

El radioinmunoanálisis y los inmunoensayos por quimioluminiscencia son los métodos más ampliamente utilizados para la medición de testosterona total plasmática estos ensayos son realizados directamente en suero o plasma después de la extracción y/o cromatografía. Ofrecen las ventajas de remover las proteínas que interfieren con la medición, la separación de esteroides con reacción cruzada y el uso de grandes alícuotas que incrementan la sensibilidad, sin embargo estos métodos aún requieren validación.

B.- Métodos de espectrometría de masas para medición de testosterona total.

La espectrometría de masas identifica y cuantifica el analito, y para la testosterona total rutinariamente incorpora la extracción y cromatografía antes del ensayo, la especificidad de este método ha sido incrementada por la espectrometría de masas aleatoria, la cual aún debe de ser validada para determinar su exactitud, sensibilidad y precisión.

Al comparar las mediciones de testosterona total de mujeres normales entre diferentes laboratorios utilizando diferentes metodologías los resultados pueden variar desde una hasta 6 veces demostrando una inaceptable fiabilidad de los

métodos. Conforme la concentración de testosterona en la muestra aumenta, los coeficientes de variación se vuelven menores.

Los autores de la postura de la Sociedad Americana de Endocrinología proponen la utilización de espectrometría de masas o espectrometría de masas aleatoria como un estándar de oro en la medición de testosterona en mujeres.

Se ha sugerido como resultado de algunos estudios que las concentraciones de testosterona total menores a 230 ng/dl, como en el caso de muchas mujeres, conducen a un desacuerdo de hasta 5 veces entre los diferentes métodos de medición comparando métodos inmunométricos con cromatografía de gas/espectrometría de masas (19).

De acuerdo con lo anterior y con el objeto de comparar las mediciones de testosterona total medidas tanto por radioinmunoanálisis o por Cromatografía líquida/espectrometría de masas Legro y colaboradores realizaron un estudio comparativo con muestras cegadas duplicadas entre diferentes laboratorios. Para valorar la concordancia entre los métodos de medición de testosterona total en 596 mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, se compararon los resultados de radioinmunoanálisis (RIA) en un laboratorio con los de la cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) en dos laboratorios diferentes y se correlacionaron estos resultados con la valoración clínica de hirsutismo, medida por la escala de Ferriman Gallwey. Se encontraron niveles discretamente mayores de testosterona con RIA. Los coeficientes de correlación que compararon LC/MS entre los dos laboratorios fueron de 0.83 (IC de 95% de 0.80-0.85) entre RIA y



LC/MS laboratorio 1 y laboratorio 2 fueron de 0.79 (0.76-0.82) y 0.67 (0.63-0.72) respectivamente. Se encontró correlación en todos los métodos con los niveles de testosterona y el grado de hirsutismo aunque esta fue ligeramente mayor en el caso de RIA. La conclusión de los autores fue que el RIA puede ser tener resultados semejantes a los de LC/MS haciendo el estudio más fácil y barato de realizar (20).

## **METODOS PARA LA MEDICIÓN DE TESTOSTERONA LIBRE**

Se considera que la testosterona libre se correlaciona mejor con el estado androgénico del paciente en relación a la testosterona total. Se ha propuesto además el concepto de una testosterona biodisponible la cual representa la concentración de testosterona libre más aquella que está débilmente unida a proteínas (por ejemplo a albúmina).

### **A.- Medición de testosterona libre**

Para la medición de testosterona libre se han utilizado métodos directos e indirectos, la medición indirecta supone el uso de testosterona marcada con H3 la cual presenta el problema de la posibilidad de contaminación por impurezas radioquímicas que pueden no fijarse a proteínas y producir aumentos ficticios en la medición. Sin embargo si cualquiera de los dos métodos es realizado correctamente el resultado de estos debe de ser similar.

Las mediciones de testosterona libre por medio de radioinmunoanálisis usando  $^{125}\text{I}$  T como trazador a pesar de ser ampliamente utilizadas no han sido aún validadas en comparación con el estándar de oro. Muchos otros estudios que han

reportado la medición de testosterona libre, en realidad reportan subrogados de esta como el índice de andrógenos libres o la testosterona biodisponible.

En relación a la testosterona biodisponible, existe aún mucha variabilidad en la metodología del ensayo siendo la comparación y validación difícil de realizar. El índice de andrógenos libres es en realidad un cálculo realizado a partir de las concentraciones de testosterona total y SHBG, existiendo una correlación entre las concentraciones de testosterona libre y dicho calculo, especialmente en mujeres, sin embargo con concentraciones bajas de testosterona esto puede ser interpretado de manera tendenciosa y menos precisa.

En relación a la medición directa de un solo paso de testosterona libre utilizando 125I-T se considera inadecuada con poca precisión, sensibilidad y comparación entre los laboratorios por lo que su uso no es recomendable.

Ha sido propuesto también el cálculo de la concentración de testosterona libre utilizando la ley de acción de las masas, a partir de la concentración de testosterona total, SHBG y albúmina. Aunque aún no existe una validación se considera que este cálculo puede ser útil en plasma, excepto en mujeres embarazadas (19).

En la evaluación de mujeres con probable hiperandrogenemia se considera que la medición de testosterona libre es el marcador más sensible (19).

En base a los problemas metodológicos mencionados, en febrero de 2010, miembros de la Endocrine Society se reunieron para acordar una estandarización en los ensayos de testosterona, haciendo un llamado a prestadores de servicios

de salud, investigadores, revistas médicas, laboratorios médicos, agencias reguladoras, empresas de manufacturas de diagnóstico, compañías, farmacéuticas, institutos nacionales de salud, pacientes y otros grupos interesados. Se acordó en dicha reunión, el inicio de un proceso de estandarización, el cual tiene el objeto de mejorar la atención de los pacientes, disminuir costos a largo plazo, y estandarizar resultados en protocolos de investigación (21). Dicha estandarización tardará varios años en completarse en los Estados Unidos y probablemente más tiempo en nuestro país.

## **EFFECTOS NEUROENDOCRINOS DE SOP**

Las anomalías neuroendócrinas descritas en pacientes con SOP incluyen una frecuencia de pulso de GnRH persistentemente rápida, lo cual favorece la secreción de LH sobre FSH, lo que a su vez estimula la producción de andrógenos ováricos a la vez que se dificulta el desarrollo folicular, el aumento en la frecuencia del pulso de GnRH puede ser causado por una inhibición disminuida de la retroalimentación por parte de la progesterona, así como una sensibilidad disminuida a esta por parte del hipotálamo (9)

## **CONSECUENCIAS CLINICAS DE SOP**

La importancia del diagnóstico de SOP radica en sus consecuencias clínicas en lo que se refiere al riesgo de infertilidad, sangrado uterino disfuncional, carcinoma endometrial, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e intolerancia a carbohidratos, dislipidemia, hipertensión y posiblemente enfermedad cardiovascular. Se ha descrito que la tasa de abortos en estas mujeres puede ser de hasta un tercio de todos los embarazos; la mortalidad perinatal está también aumentada al menos 1.5 veces y se ha visto un aumento en la incidencia de preeclampsia, diabetes y parto pre-término; existe también la preocupación acerca de las repercusiones psicológicas entre las que se pueden observar depresión reactiva algunas anomalías psicológicas menores. (10, 18).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha descrito a la hiperinsulinemia como un hallazgo muy frecuente aunque no universal en mujeres afectadas de síndrome de ovario poliquístico, en gran parte como consecuencia de resistencia variable a esta y se ha propuesto un papel de el exceso de insulina en la patogénesis del hiperandrogenismo en este grupo de mujeres. El objetivo del estudio es valorar la contribución de la hiperinsulinemia aguda a la producción de testosterona en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos

## **HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

### ***HIPÓTESIS NULA***

En mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos no existe relación entre los niveles de insulina y los niveles de testosterona libre circulante durante una curva de tolerancia oral a la glucosa.

### ***HIPÓTESIS ALTERNA***

En mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos existe una correlación entre los niveles de insulina y los niveles de testosterona libre durante una curva de tolerancia oral a la glucosa.

## **OBJETIVOS**

### *a. Objetivo primario*

1. Correlacionar la concentración sérica de testosterona libre durante una curva de tolerancia a la glucosa oral de 5 horas con los niveles circulantes de insulina en los tiempos basal, una, dos, tres, cuatro y cinco horas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, prolectivo, transversal, con un grupo de pacientes con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos de acuerdo a criterios de Rotterdam, para lo cual se requirió la presencia de al menos dos de los tres criterios.

### **DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA O INTERVENCIÓN**

Previa exclusión de pacientes no aptas para el estudio se realizará una curva de tolerancia a la glucosa oral con 75 gramos de glucosa, después de un ayuno de 8 horas y con una duración de 5 horas, se tomaran muestras basales y horarias para realizar la medición de glucosa sérica, insulina y testosterona libre para correlacionar estos últimos dos parámetros. La prueba se llevará a cabo durante la primera semana posterior al inicio de periodo menstrual.

### *Evaluación clínica*

a) Se hará una historia clínica y exploración física completa con el fin de confirmar la presencia de los criterios de inclusión y descartar la presencia de criterios de exclusión, se pedirá la suspensión de anticonceptivos hormonales o sensibilizadores de insulina al menos un mes previo a la realización de la prueba.

#### *Evaluación laboratorial.*

Previo ayuno de 8 a 12 horas, las mujeres serán sometidas a una evaluación que consistirá en la realización de una curva de tolerancia a la glucosa oral con 75 gramos de glucosa con mediciones basales y horarias de glucosa, insulina y testosterona libre durante un periodo de 5 horas. Las concentraciones de glucosa se midieron de forma inmediata a la toma de sangre. Para la medición de insulina y testosterona libre la muestra fue congelada a  $-70^{\circ}\text{C}$  para su posterior procesamiento.

La medición de glucosa sérica se llevo a cabo mediante el método de glucosa oxidasa. La medición de insulina se levó a cabo por el método de inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA) (AXSYM ®) La medición de testosterona libre se realizó por medio de radioinmunoanálisis de fase sólida (Coat-A-Count Siemens ®).

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Mujeres
2. Edad entre 20 a 40 años,



3. Consentimiento informado firmado,
- 4.- Diagnostico previo de Síndrome de ovarios poliquísticos

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes con alguno de los siguientes padecimientos:
  - a) Hiperglucemia de ayuno.
  - b) Hiperplasia adrenal congénita
  - c) Síndrome de Cushing o hipercortisolismo
  - d) tumores adrenales productores de andrógenos
  - e) Prolactinoma
  - f) Alteración bioquímica en pruebas de función hepática o datos clínicos que sugieran hepatopatía.
  - g) Insuficiencia renal (aguda o crónica)
  - h) Embarazo o lactancia
  - i) Hipotiroidismo sin tratamiento
  - j) Uso de fármacos que modifiquen la función ovárica (anticonceptivos orales en el último mes) o de sensibilizadores de insulina (metformina en último mes)

## **VARIABLES**

## **VARIABLES A MEDIR Y DEFINICIONES OPERACIONALES**

- Síndrome de ovario poliquístico: definido por el cumplimiento de 2 de los 3 criterios de Rotterdam:1) hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, morfología ovárica típica y alteraciones menstruales
- Hiperandrogenismo clínico: definido por la presencia de hirsutismo, acné o alopecia de patrón masculino
- Hiperandrogenemia (hiperandrogenismo bioquímico): definido por un nivel de andrógenos por encima del límite de referencia para mujeres.
- Niveles de insulina: Concentración de insulina en suero.
- Hiperinsulinemia: definida como una concentración de insulina sérica de ayuno de 20 a 35  $\mu\text{U/ml}$  o 120 a 180  $\mu\text{U/ml}$  una hora posterior a una carga de glucosa oral (24)
- Irregularidades menstruales: ciclos menstruales con una frecuencia menor de 28 ó mayor de 35 días (12).
- Prolactinoma: definido por la presencia de niveles de prolactina mayores a 150  $\mu\text{g/l}$  más la demostración imagenológica de adenoma hipofisario (25).
- Hipotiroidismo: es definido como una concentración baja de T4 libre con una concentración elevada de hormona estimulante de tiroides (TSH) o bien pacientes con síntomas de hipotiroidismo y T4 normal pero con una TSH por arriba de 10 mUI/l (26)
- Hiperglucemia de ayuno: definida como una concentración de glucosa sérica en ayunas mayor de 200 mgs/dl el día de la realización de la prueba.

- Hiperkortisolismo: definido por una concentración de cortisol sérico por arriba de rango de referencia, cortisol urinario mayor de 100 mcgs en 24 horas o cortisol sérico matutino mayor de 1.8 mcgs/ dl posterior a una dosis nocturna de 1 mg de dexametasona (23).
- Hiperplasia adrenal congénita definida por una concentración de 17 alfa hidroxiprogesterona mayor a 6 nmol/l en mujeres en fase folicular (22).
- Insuficiencia renal (aguda o crónica): definida como elevación de las cifras de creatinina por encima del rango de referencia.
- HOMA: es un índice de resistencia a la insulina y es definido como el producto de la concentración plasmática de insulina de ayuno medida en  $\mu\text{U/ml}$  por la concentración plasmática de glucosa de ayuno medido en mmol/l dividido entre 22.5 (27)

## **FRECUENCIA DE LAS MEDICIONES**

Al ser un estudio transversal, tanto las mediciones clínicas como bioquímicas en cada grupo se llevarán a cabo en un solo momento de estudio. No se tiene planeado realizar seguimiento de los casos. Las mediciones de glucosa, insulina y testosterona libre se realizarán de forma basal y cada hora posterior a la administración de una carga oral de 75 gr de glucosa durante 5 horas.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizará estadística descriptiva, mediana, intervalo intercuartilar (IIC) para la descripción de variables dimensionales y porcentajes y proporciones para variables categóricas según sea apropiado.

La relación ente los niveles de insulina y los de testosterona libre se evaluarán mediante análisis de correlación de Spearman.

.

### **MEDICIONES DE LABORATORIO**

Todas las mediciones de laboratorio serán realizadas en el laboratorio del departamento de Endocrinología y Metabolismo y en el laboratorio central del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán el cual sigue las recomendaciones de estandarización establecidas por la OMS.

## RESULTADOS

Se evaluaron un total de 12 pacientes en las cuales se encontró una glucosa basal con una media de 91mg/dl y una mediana de 87 mg/dl (ICC 82.75-89.25), valores mínimo-máximo 80-146. Los valores de insulina basal se encontraron con una media de 16.35  $\mu$ U/ml y mediana de 12.3  $\mu$ U/ml (ICC 8.175-22.92), mínimo 4.20 y máximo 38.60. La concentración de testosterona libre basal tuvo media de 0.7472 pg/ml y una mediana de 0.4825 pg/ml (ICC 0.1016-1.179), mínimo 0.280, máximo 2.5450. En relación al peso se encontró una media de 80.71 kg y una mediana de 74.5 kg (ICC 60.50-92.12), mínimo 56.5, máximo 142.5. La edad tuvo una media de 26.42 años y una mediana de 25 años (ICC 22-33), mínima de 18 y máxima de 37. El índice de masa corporal tuvo media de 31.24 y una mediana de 29.61 (ICC 23.95-35.11), mínimo 23.38 y máximo 55.66. Finalmente los valores de HOMA tuvieron una media de 3.97 y una mediana de 2.5601 (ICC 1.65-5.17), con mínimo de 0.93 y máximo de 13.92.

De las 12 pacientes evaluadas una (8.3%) tuvo glucosa de ayuno anormal, una (8.3%) tuvo intolerancia a carbohidratos y una (8.3%) tuvo diabetes mellitus. Seis de ellas tuvieron obesidad (IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>).

Al realizar el análisis de correlación de Spearman se encontraron los siguientes valores de rho entre insulina y testosterona libre en los diferentes tiempos de la curva de tolerancia oral a la glucosa:

- Insulina basal:
  - Testosterona basal 0.364, con testosterona 60 min 0.441, testosterona 120 min -0.056, testosterona 180 min 0.81, testosterona 240 min 0.420, testosterona 300 min 0.336.

- Insulina 60 minutos:
  - Testosterona 60 min 0.039, testosterona 120 min -0.231, testosterona 180 min 0.074, testosterona 240min 0.112, testosterona 300min - 0.245.
- Insulina 120 minutos:
  - Testosterona 120 min -0.273, testosterona 180 min -0.112, testosterona 240 min 0.056, testosterona 300 min -0.308.
- Insulina 180 minutos:
  - Testosterona 180 min 0.218, testosterona 240 min 0.420 testosterona 300 min 0.035.
- Insulina 240 minutos:
  - Testosterona 240 min 0.245, testosterona 300 min 0.056.
- Insulina 300 minutos:
  - Testosterona 300 min 0.133

Cabe resaltar que no existió una correlación estadísticamente significativa de la insulina con la testosterona en ninguna de las mediciones.

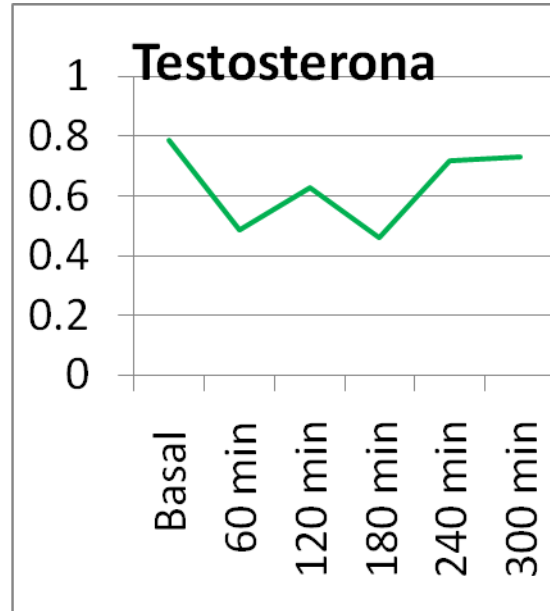
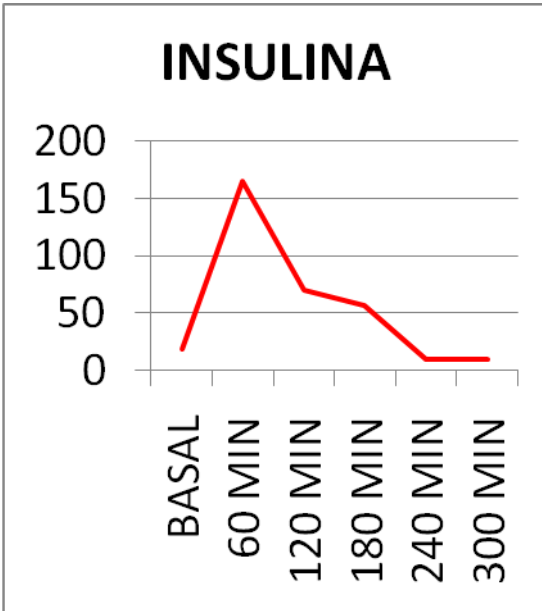
En la siguiente tabla se resumen los resultados anteriores:

COEFICIENTES DE CORRELACION DE SPEARMAN ENTRE INSULINA Y  
TESTOSTERONA LIBRE DURANTE LA CURVA DE TOLERANCIA A LA  
GLUCOSA ORAL DE 5 HORAS

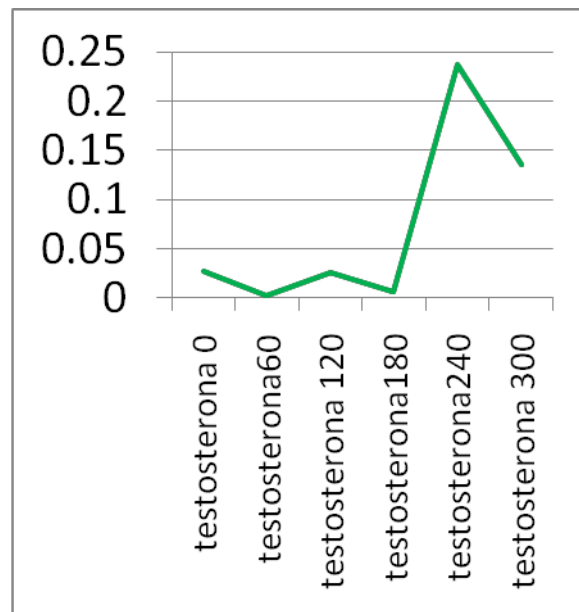
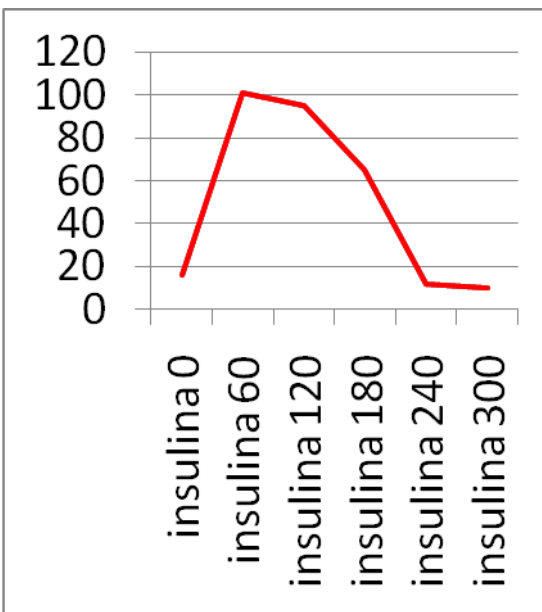
	Testosterona libre basal	Testosterona libre 60 min	Testosterona libre 120 min	Testosterona libre 180 min	Testosterona libre 240 min	Testosterona libre 300 min
Insulina basal	0.364 p= 0.245	0.441 p=0.151	-0.156 p= 0.863	0.081 p=0.803	0.420 p= 0.175	0.336 p= 0.286
Insulina 60 min	No aplica	0.039 p= 0.905	-0.231 p= 0.471	0.074 p= 0.820	0.112 p= 0.729	-0.245 p= 0.443
Insulina 120 min	No aplica	No aplica	-0.273 p= 0.391	-0.112 p= 0.728	0.056 p= 0.863	-0.308 p= 0.331
Insulina 180 min	No aplica	No aplica	No aplica	0.218 p= 0.497	0.420 p=0.175	0.035 p= 0.914
Insulina 240 min	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	0.245 p= 0.443	0.056 p= 0.863
Insulina 300 min	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	0.133 p=0.680

Se muestran a continuación las graficas que ilustran el comportamiento individual de los valores de insulina y testosterona e cada paciente individual.

PACIENTE 1

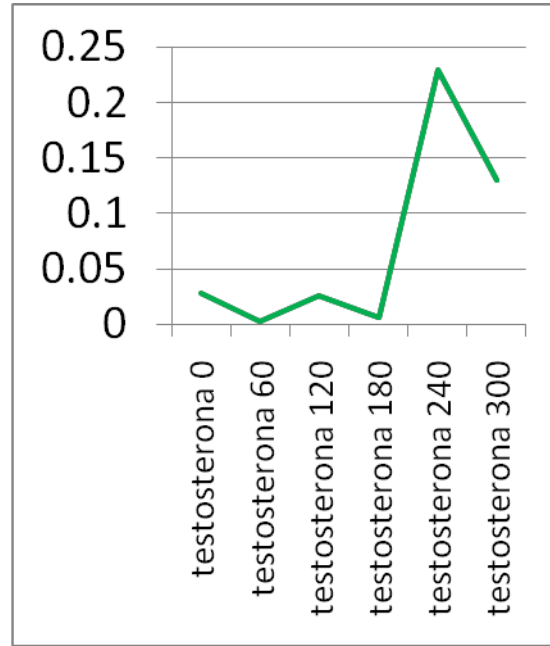
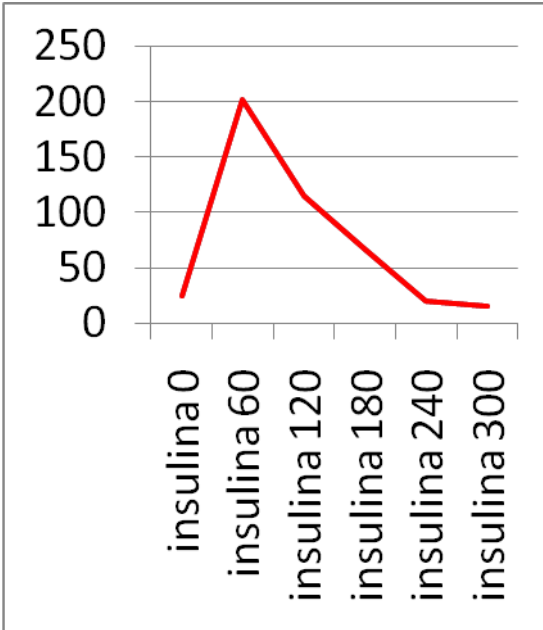


PACIENTE 2

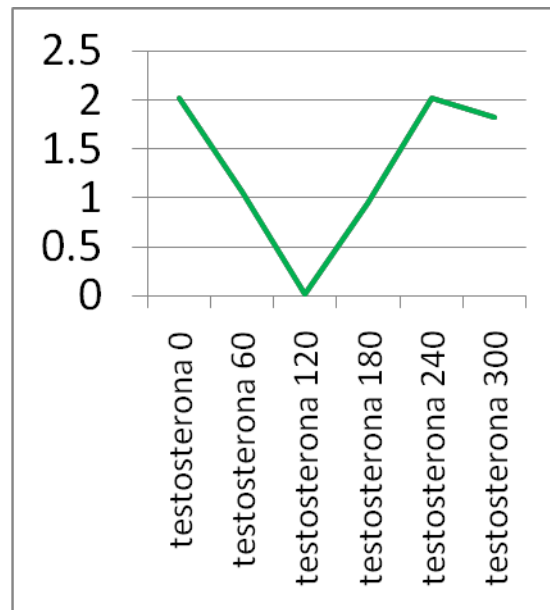
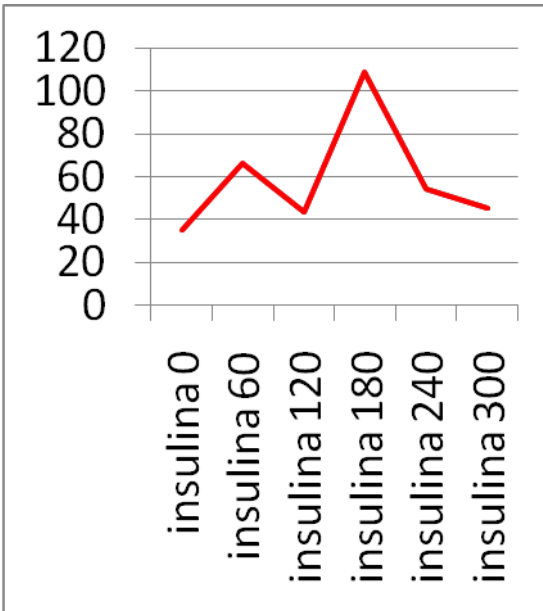




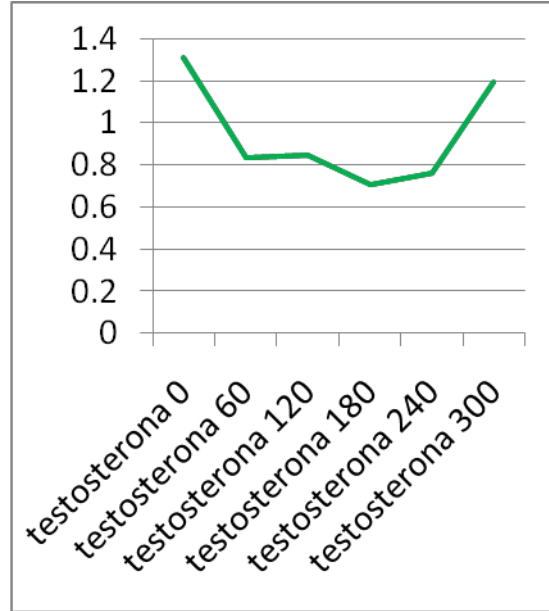
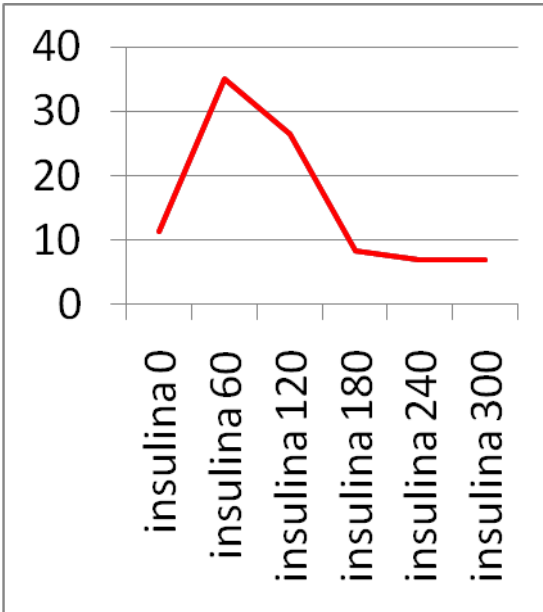
PACIENTE 3



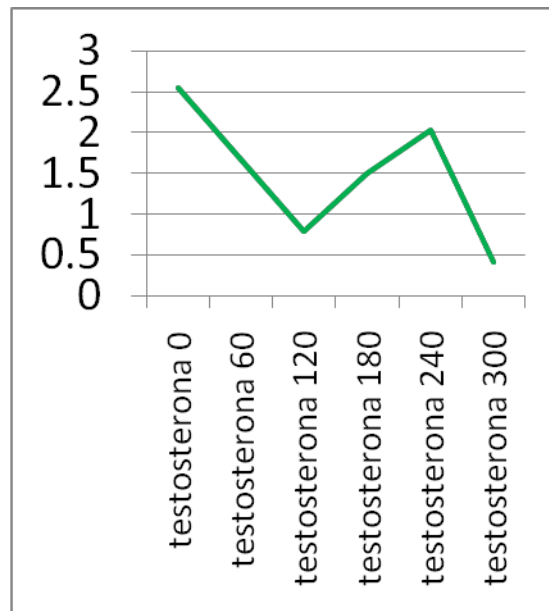
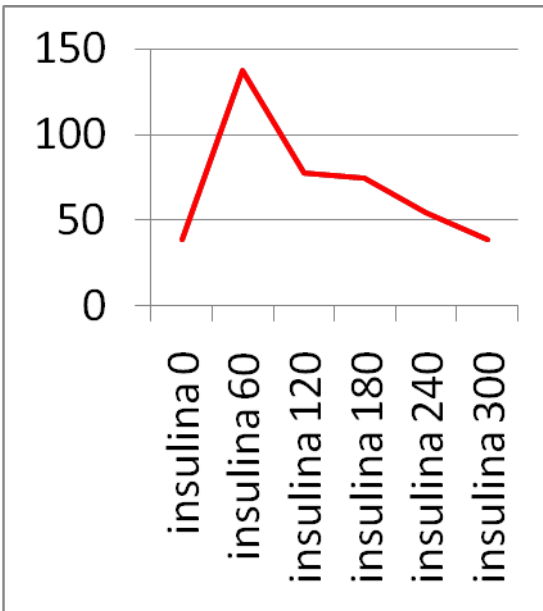
PACIENTE 4



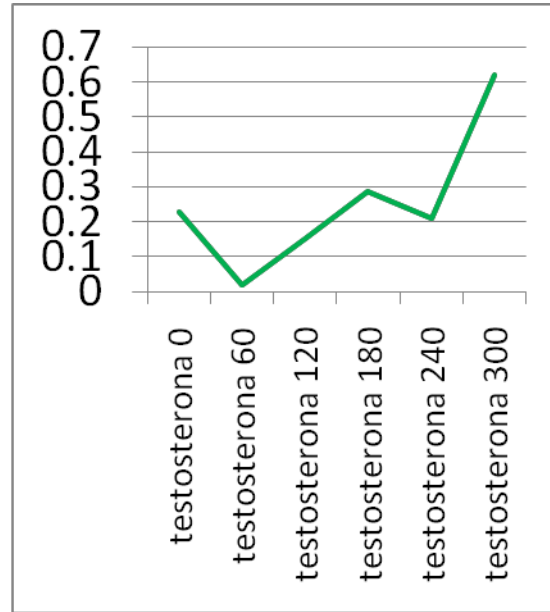
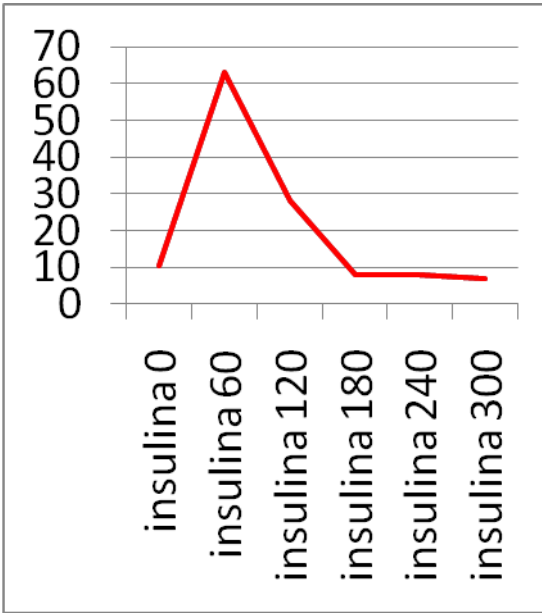
PACIENTE 5



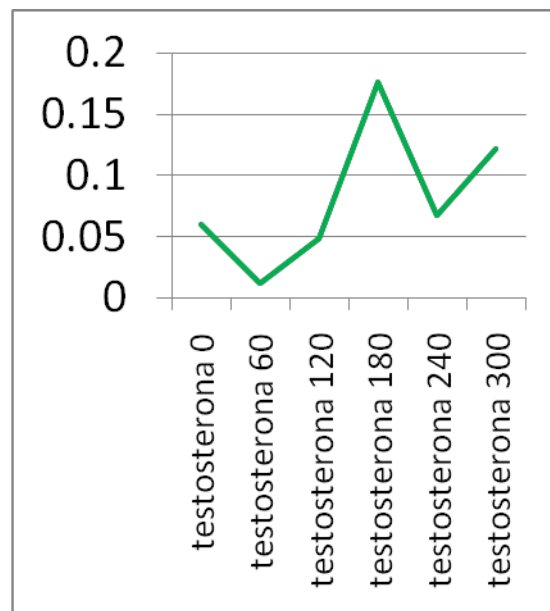
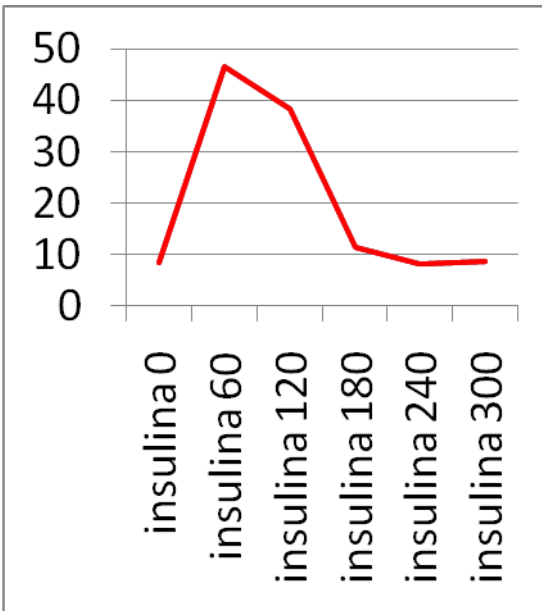
PACIENTE 6



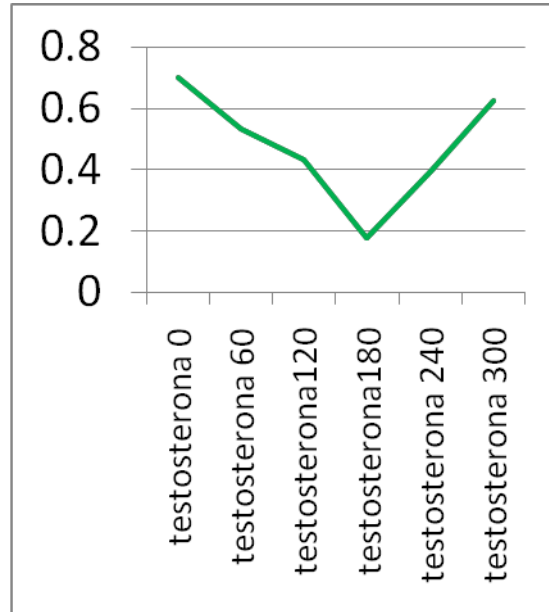
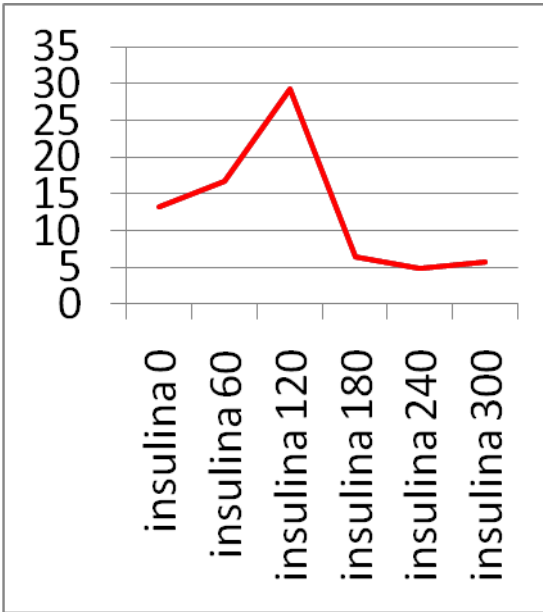
PACIENTE 7



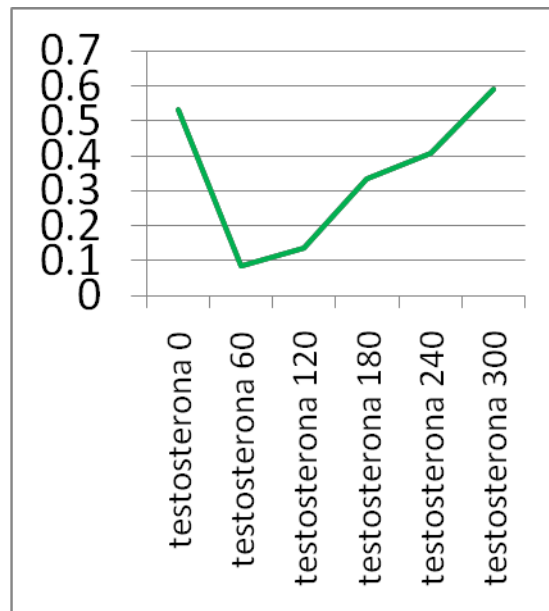
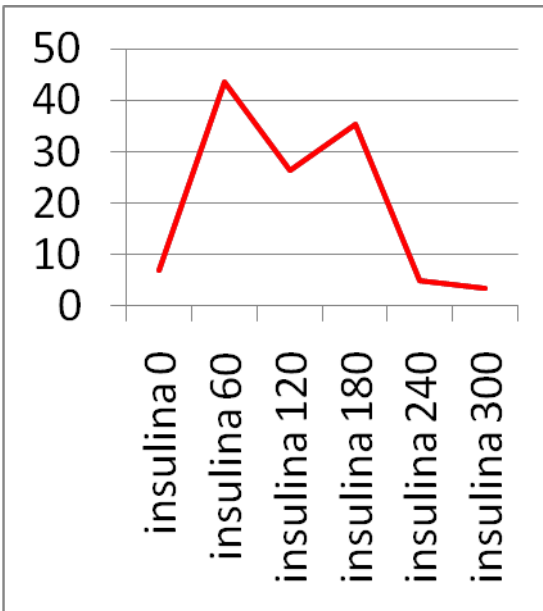
PACIENTE 8



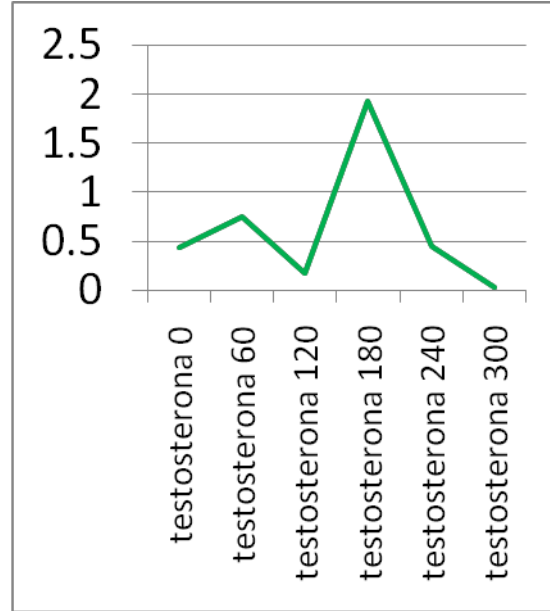
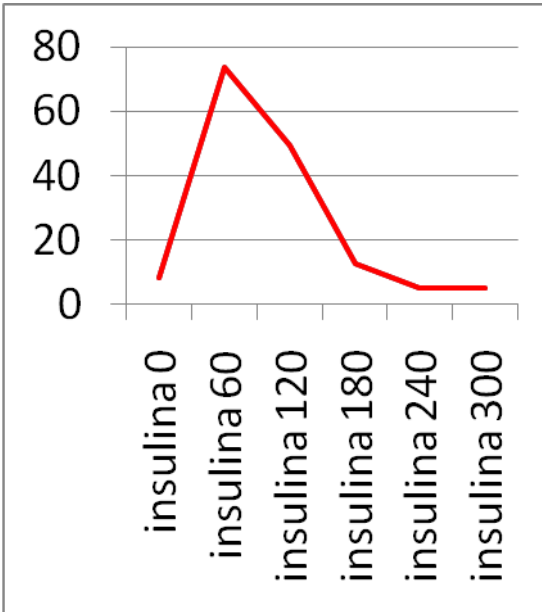
PACIENTE 9



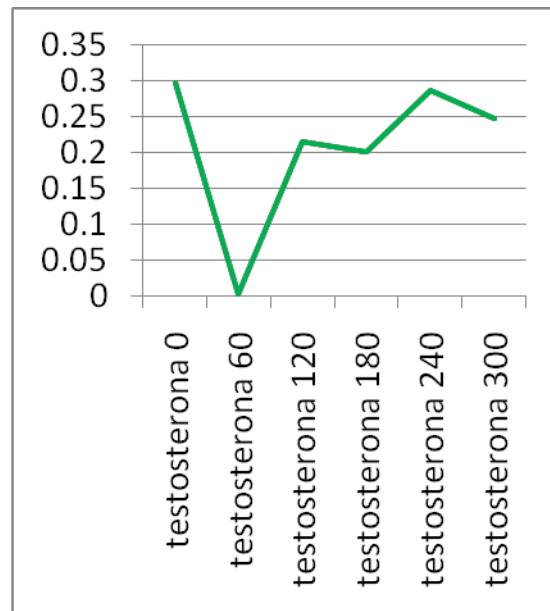
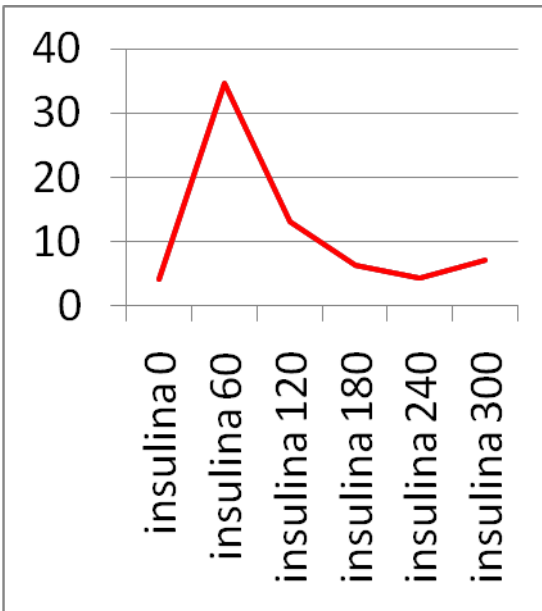
PACIENTE 10



PACIENTE 11

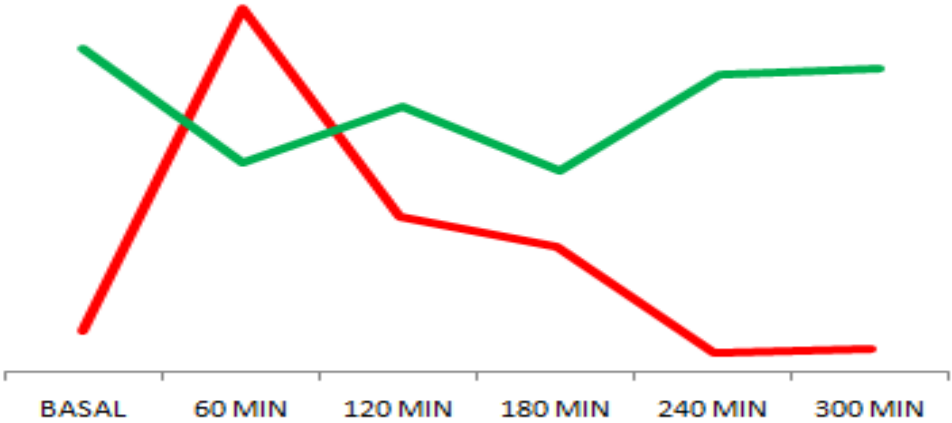


PACIENTE 12

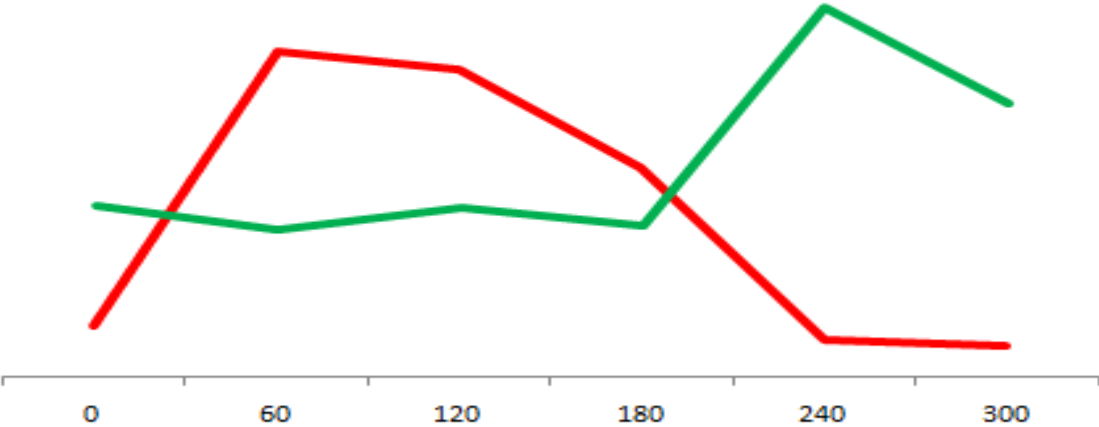


Se realizó además en cada paciente una grafica en donde se traslapó el comportamiento de la insulina y testosterona en cada tiempo del estudio las cuales se muestran a continuación:

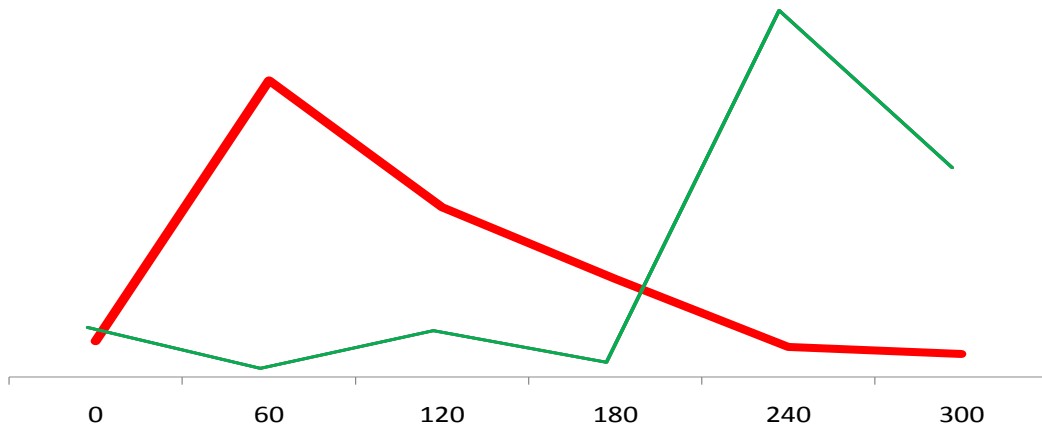
### Paciente 1



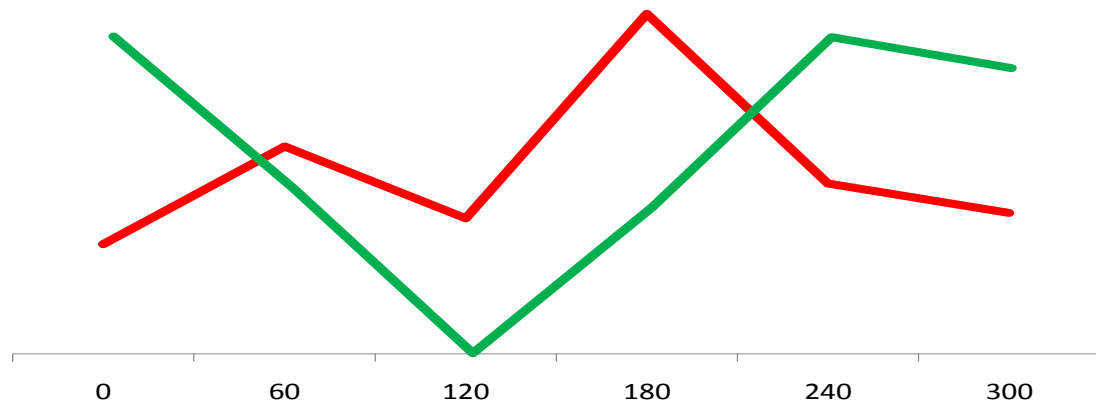
### Paciente 2



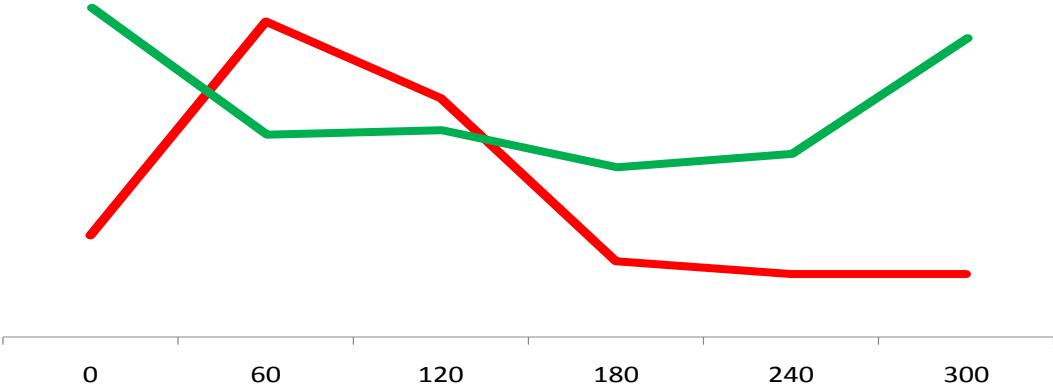
### Paciente 3



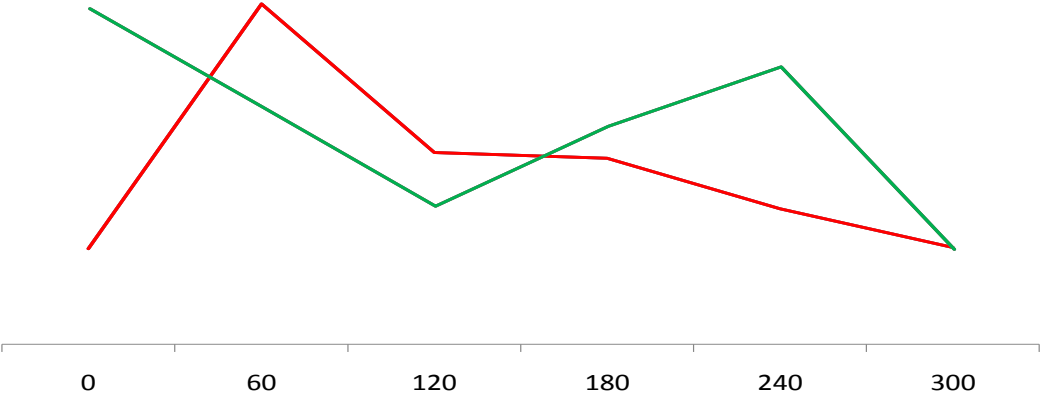
### Paciente 4



### Paciente 5

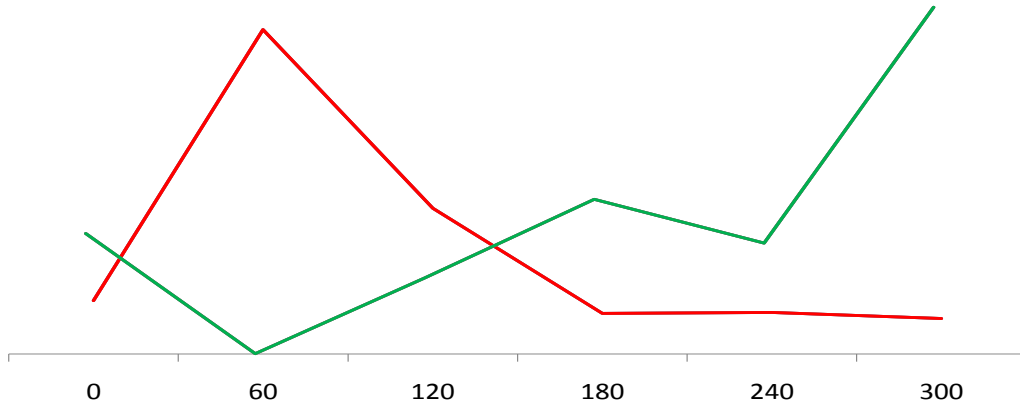


### Paciente 6

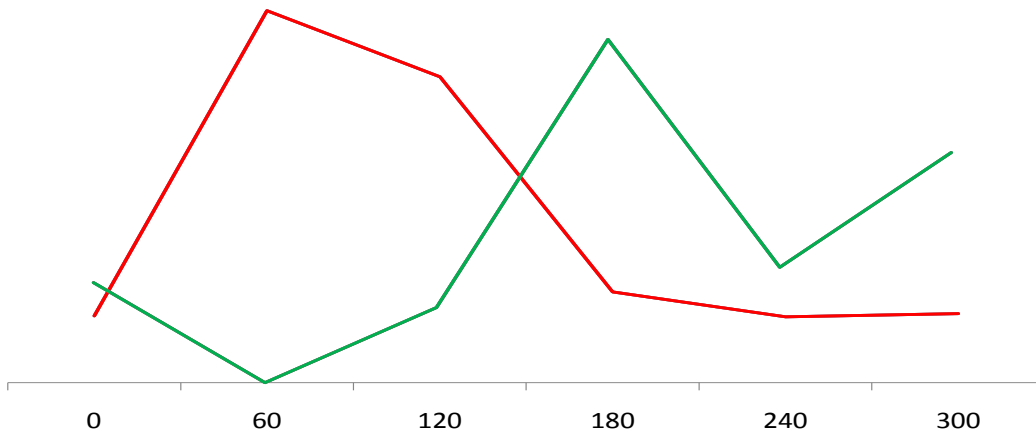




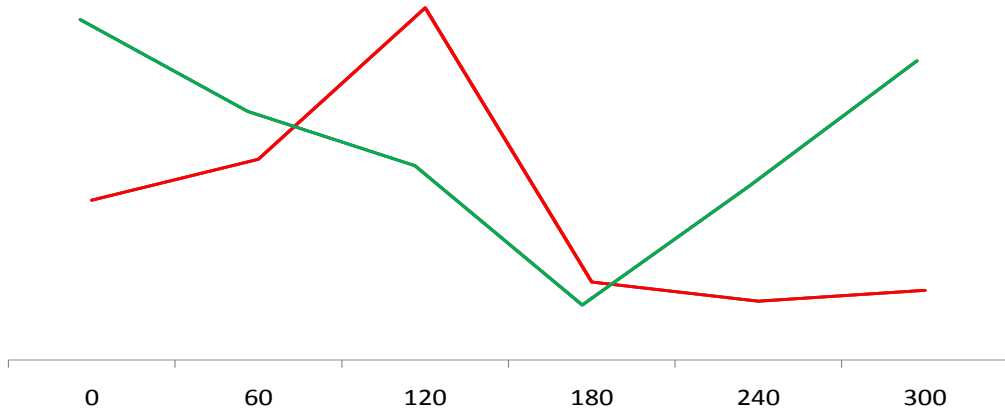
## Paciente 7



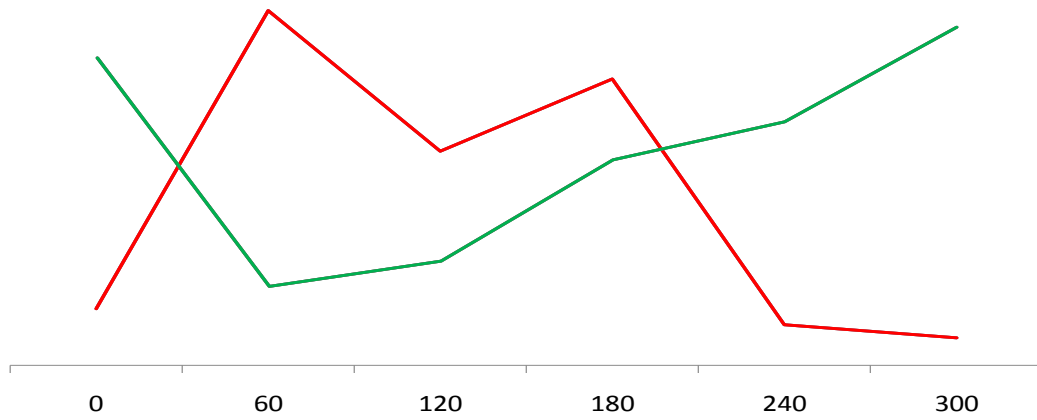
## Paciente 8



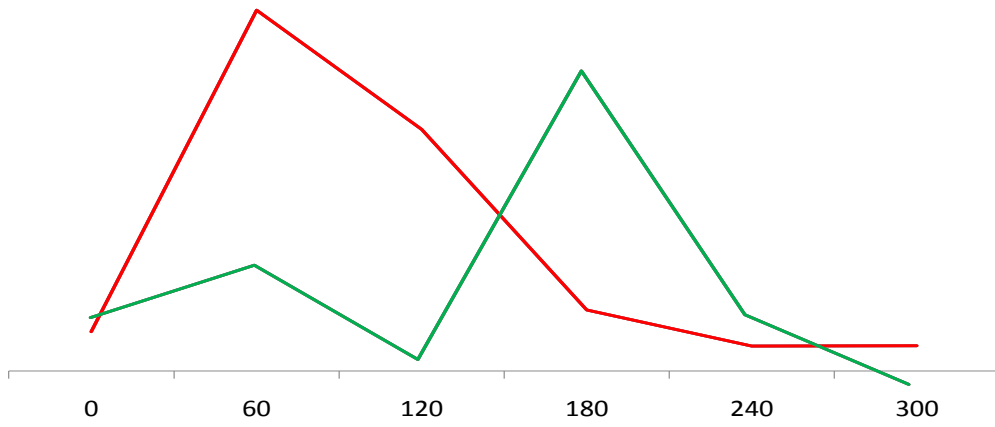
## Paciente 9



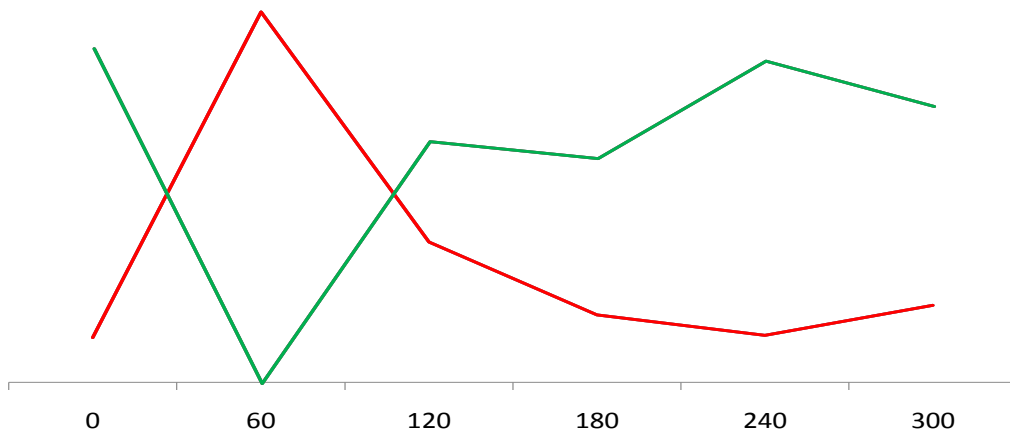
## Paciente 10



## Paciente 11



## Paciente 12



## **Discusión**

Al menos en este estudio no se logró demostrar una relación entre la concentración de insulina y testosterona libre durante una curva de tolerancia a la glucosa oral sin embargo existen algunas dificultades metodológicas que pudieran haber influenciado nuestros resultados. En primer lugar el tamaño de la muestra puede ser insuficiente para tener un suficiente poder estadístico. Es de resaltar además las dificultades que se han tenido en los laboratorios en todo el mundo tanto como para establecer cuál es el andrógeno más adecuado para la medición en mujeres con hiperandrogenismo así como sus rangos de referencia, los cuales incluso en mujeres hiperandrogénicas con ovarios poliquísticos se encuentran en valores muy por debajo de los valores esperados para un hombre normal. Existe además la dificultad en el caso de la testosterona total de la confusión que puede prestarse como consecuencia de los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales, la cual se ha descrito estar disminuida en mujeres con SOP, a su vez esto puede conllevar a que en una mujer dada las concentraciones de hormona libre sean altas a pesar de concentraciones normales de hormona total. En cuanto a los métodos de medición hormonales. En nuestro estudio se realizó la medición de testosterona libre con el objeto de evitar la confusión en relación con la globulina transportadora de hormonas sexuales y la testosterona total. A nivel mundial aún no existe una estandarización para el uso de una metodología única. Aunque en el último consenso publicado en octubre de 2010 se convoca hacia la unificación y estandarización de métodos en los diferentes laboratorios de los Estados Unidos, aceptan que este proceso puede durar varios años.

Es de resaltar a pesar de lo anterior el comportamiento de la insulina y la testosterona en las pacientes individuales, donde al graficar y traslapar las líneas se observa (por lo menos en algunas pacientes) una tendencia hacia una relación inversa entre las concentraciones de insulina y testosterona libre, aunque dicho dato no se corroboró por el análisis de correlación quizá por falta de poder estadístico. Existe la posibilidad de que el efecto de la insulina en la concentración de testosterona libre vaya más allá del periodo de 5 horas observado en este estudio.

## **CONCLUSIONES**

Este estudio no demostró una relación entre los niveles de insulina y testosterona libre durante una curva de tolerancia a la glucosa oral de 5 horas. Aunque hubo una tendencia a una correlación inversa en pacientes individuales esta no tuvo significancia estadística por lo que pueden requerirse estudios con mayor número de pacientes para comprobar o rechazar esta observación.

## **PRECEPTOS ÉTICOS PARA LA INVESTIGACIÓN EN HUMANOS**

Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión serán informados de los posibles beneficios y riesgos que conlleva su participación en el estudio. Ninguno de los procedimientos que se utilizarán en el mismo son desconocidos y el tiempo que han permanecido como arsenal de evaluación o diagnóstico en los enfermos es muy prolongado. Se les harán las evaluaciones necesarias para establecer si existe alguna contraindicación para realización de CTOG, por ejemplo, el uso de cierto tipo de medicamentos o antecedente de hipoglucemia grave o hiperglucemia en el momento de inicio de la curva. En el caso que se detecte alguna de estas, no se recomendará la participación en el estudio y, por el contrario, se le ofrecerá al paciente una alternativa para estudiar, analizar y tratar o controlar dicha alteración. Se seguirán los lineamientos de la declaración de Helsinki sobre investigación en humanos.

## **COSTOS QUE LA INVESTIGACIÓN GENERE PARA LOS SUJETOS EN ESTUDIO Y LOS INCENTIVOS QUE SE OFRECERÁN**

La investigación que se propone no contempla gastos propios del paciente. Todos los costos de las evaluaciones, atención por parte de médicos y enfermería, así como determinaciones de laboratorio, correrán por parte del departamento de Endocrinología y Metabolismo del INCMNSZ.

## **CITAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. - Norman RJ. Dewaly D. Legro RS. Hickey TE. Polycystic Ovary Syndrome. Lancet. Aug 25 370: 685-97.
2. - Giallauria F. Palomba S. Vigorito C. Tafuri MG. Colao A. Lombardi G. Orio F. Androgens in polycystic Ovary syndrome: The Role of Exercise and Diet. Semin Reprod Med. 2009 Jul; 27(4): 306-15.
3. - Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med. 2005 Mar 24; 352(12): 1223-36.

4. - Pigny P. Jonard S. Robert Y. Dewailly D. Serum Anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral Follicle Count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. Mar. 91 (3): 941-945.
5. - Barber T.M. McCarthy MI. Wass JA. Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol. (oxf)* (2006) Aug 65 (2): 137-145.
6. - Moran C. Tena G. Moran S. Ruiz P. Reyna R. Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican Women. *Gynecol Obstet Invest.*(2010) 69 (4): 274-280.
7. - Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome, insulin Resistance, and Molecular Defects of Insulin Signaling. *J Clin Endocrinol Metab.* (2002). Sep; 87 (9): 4085-4093.
8. - Huang A. Brennan K. Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 Criteria. *Fertil Steril.* (2010) Apr; 93(6):1938-1941.
9. - Blank S.K McCartney CR. Helm KD, Marshall JC. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty. *Semin Reprod Med.* (2007) 25(5): 352-359.



10. - Azziz R. Carmina E. Dewailly D. Diamanti-Kandarkis E. Escobar Morreale HF. Futterweit W. Janssen OE. Legro RS. Norman RJ. Taylor AE. Witchel SF; Androgen Excess Society. Position Statement: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* (2006) Nov 91 (11): 4237-4245.

11.-Alsamrai S. Adams JM. Murphy MK. Post MD. Hayden DL. Hall JE. Welt CK. Criteria for Polycystic Ovarian Morphology in Polycystic Ovary Syndrome as a Function of Age. *J Clin Endocrinol Metab.* (2009) Dec; 94 (12): 4961-4970.

12. - Stener Victorin E. Holm G. Labrie F. Nilsson L. Janson PO. Ohlsson C. Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* (2010) Feb; 95(2): 810-819.

13.- Stewart P.M. Shackleton CH. Beastall GH. Edwards CR. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary Syndrome. *Lancet.* (1990) Feb; 24; 335: 431-433.

14. - Fassnacht M. Schlenz N. Schneider SB. Wudy SA. Allolio B. Arlt W. Beyond adrenal and ovarian androgen generation: Increased peripheral 5 alpha-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* (2003) Jun; 88 (6): 2760-2766.

15. - Legro RS. Gnatuk CL. Kunesman AR. Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* (2005) Jun; 90 (6): 3236-3242.

16. - Fulghesu A.M. Cucinelli F. Pavone V.Murgia F Guido M. Caruso A. Mancuso S. Lanzone A. Changes in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* (1999) mar; 14 (3): 611-617.

17. - Nikolajuk A. Kowalska I. Karczewska-Kupczewska M. Adamska A. Otziomek E. Wolczynski S. Kinalska I.Gorska M. Straczkowski M. Serum soluble glycoprotein130 concentration is inversely related to insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* (2010) Apr; 59(4): 1026-1029.

18. - Carmina E, Lobo RA Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in Women. *J Clin Endocrinol Metab.* (1999) Jun; 84 (6): 1897-1899.

19. - Rosner W. Auchus RJ. Azziz R. Sluss PM.Raff H. Position statement: Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* (2007) Feb; 92(2): 405-413.

20. - Legro RS. Schlaff WD. Diamond MP. Coutifaris C. casson PR. Brzyski RG. Christman GM. Trussell JC. Krawetz SA. Snyder PJ. Ohi D.Carson SA. Steinkampf MP. Carr BR. McGovern PG. Cataldo NA. Gosman GG. Nestler JE. Myers ER. Santoro N. Eisenberg E. Zhang M. Zhang H. Reproductive Medicine Network.Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* (2010) Dec; 95 (12): 5305-5313.

21. - Rosner W.Vesper H. Toward Excellence in Testosterone testing: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* (2010) Oct 95 (10): 4542- 4548.

22. - Merke D.P, Bornstein S.R. Congenital Adrenal Hyperplasia. Lancet. (2005) Jun; 18-24; 365: 2125-2136.

23.- Espinosa de los Monteros AL. Valdivia Lopez J. Mendoza Zubieta V. Mercado Atri M. Gomez Perez F. Vergara López A. Romero Zazueta A. Hernandez García I. Reza Albarran A. Portocarrero Ortiz L. Cortinas Lopez L. Rangel Sánchez G. Gonzalez Villaseñor G. Martinez Sibaja C. Orozco R. Consenso en el diagnostico y tratamiento del síndrome de Cushing. Revista de Endocrinología y Nutrición (2007) Oct-Dic; 15 (4), Supl. 2: S3-S12.

24. - Poretsky L. Cataldo NA. Rosenwaks Z. Guidice LC. The insulin related ovarian regulatory system in health and disease. Endocr Rev. (1999) Aug; 20 (4) 535-582.

25. - Casanueva FF. Moltich ME. Schlechte JA. Abs R. Bonert V. Bronstein MD. Brue T. Cappabianca P. Colao A. Fahlbusch R. Fideleff H. Hadani M. Kelli P. Kleinberg D. Laws E.Marek J. Scanlon M Sobrinho LG. Wass JA. Gustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas Clin Endocrinol. (2006) Aug; 65(2): 265- 273.

26. - Surks MI. Ortiz E. Daniels GH. Sawin CT. Col NF. Cobin RH.Franklin JA. Hershman JM.Burman KD.Denke MA. Gorman C. Cooper RS. Weissman NJ. Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. JAMA. 2004 Jan; 14 291(2): 228-238.

27. - Bloomgarden ZT. Measures of insulin sensitivity. Clin Lab Med. (2006) Sep; 26 (3) 611-633.

**ANEXO**  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

---

**PROTOCOLO No:**

**PATROCINADOR:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

**Dr. Francisco J. Gómez-Pérez.**

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*

**INVESTIGADORES ASOCIADOS:**

**Dr. Osvaldo Alfonso Madrigal Quezada.**

**Dra. Paloma Almeda Valdés**

Esta forma de consentimiento puede contener palabras que usted no entiende. Por favor pregúntele al médico del estudio o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no entienda claramente.

**PROPÓSITO DEL ESTUDIO:**

El propósito de este estudio de investigación, es conocer la relación que existe con los niveles de insulina y los niveles de testosterona libre durante la realización de una curva de tolerancia a la glucosa oral de 5 horas en mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

**PROCEDIMIENTOS A SEGUIR:**

Usted ha sido invitado a participar en el estudio, debido a que tiene el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico. Su participación en el estudio, el cual consiste en una visita durante la cual se le realizarán las siguientes pruebas:

1. Curva de tolerancia a la glucosa oral con la administración de 75 gramos de glucosa vía oral y mediciones basales y horarias en los niveles de glucosa durante un total de 5 horas.
2. Medición en niveles séricos de Insulina de forma basal y cada hora durante las 5 horas de forma simultánea con los niveles de glucosa.
3. Medición de los niveles de testosterona libre de forma basal y cada hora junto con los estudios anteriores.

**BENEFICIO DE SER PARTICIPANTE:**

Los resultados aportarán información nueva e importante sobre la enfermedad que usted padece. Además de ser evaluado por el servicio hasta el término del estudio para tener datos más objetivos de la enfermedad.

**MOLESTIAS DE SU PARTICIPACIÓN:**

Deberá asistir a la visita de que consta el estudio, donde se llevará a cabo la toma de muestra sanguínea previamente descrita. No hay remuneración económica por participar en este estudio.

**CONFIDENCIALIDAD:**

Las molestias que pudiera llegar a presentar como parte de la realización del estudio son: dolor en el sitio de la punción, formación de hematoma, hipoglucemia (baja de azúcar). Los datos obtenidos de su persona son absolutamente confidenciales, no pueden ser utilizados con otro fin, aunque los resultados de éste estudio sean publicados, se reservará su identidad. Usted será informado de cualquier hallazgo obtenido en ésta investigación.

## **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Yo \_\_\_\_\_ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en éste estudio. Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que lo desee, no sin antes informar de esto a los médicos que me atenderán. Puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que recibo como paciente no se verá afectada. Recibiré, si así lo solicito, los resultados de mi participación. Debo informar tan pronto como sea posible, a los investigadores de cualquier cambio importante que ocurra en mi estado de salud, incluyendo la suspensión del medicamento y/o cambio de domicilio. He comprendido el contenido de ésta carta de consentimiento, mis dudas han sido resueltas y **voluntariamente acepto participar en el estudio.**

\_\_\_\_\_  
**Nombre del paciente**

\_\_\_\_\_  
**Firma del paciente**

**Domicilio** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Teléfono(s)** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### **TESTIGO 1**

\_\_\_\_\_  
**Nombre del Testigo**

\_\_\_\_\_  
**Firma del testigo**

**Parentesco del testigo con el**  
**paciente** \_\_\_\_\_

### **TESTIGO 2**

\_\_\_\_\_  
**Nombre del Testigo**

\_\_\_\_\_  
**Firma del testigo**

**Parentesco del testigo con el**  
**paciente** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**Nombre de investigador**

\_\_\_\_\_  
**Firma del investigador**