



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA NO. 4  
LUIS CASTELAZO AYALA

DETERMINACIÓN DEL GROSOR DE LA CAPA ÍNTIMA  
MEDIA DE ARTERIAS CARÓTIDAS EN  
PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO  
Y SU RELACIÓN CON EL PERFIL ANTROPOMÉTRICO Y  
BIOQUÍMICO

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:  
DRA. JOCELYN ARIAS ALARCÓN

TUTOR:  
DR. CARLOS EMIRO MORÁN VILLOTA

ASESOR METODOLÓGICO:  
DR. SEGUNDO MORÁN VILLOTA

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2014





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**Dr. Oscar Arturo Martínez Rodríguez**  
**Director del Hospital**  
**UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala**

---

**Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer**  
**Director de Educación e Investigación en Salud**  
**UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala**

---

**Dr. Carlos Emiro Morán Villota**  
**Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva de la**  
**Coordinación en Investigación en Salud del IMSS**

**Esta tesis se desarrollo en las instalaciones del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala bajo la supervisión y revisión de los doctores:**

**Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer  
Director de Educación e Investigación en Salud**

**Dr. Carlos Emiro Morán Villota  
Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva**

**Y con la colaboración especial de los doctores**

**Dra. Martha Patricia Sandoval Barragán  
Servicio de Endocrinología Ginecológica**

**Dr. Julio César Ramos León  
Servicio de Perinatología (ultrasonido)**

**Dra. Leticia Carranco Martínez  
Servicio de Perinatología (ultrasonido)**

**Dra. María Cristina Pérez Valdés  
Jefe de Laboratorio Clínico**

**QFB. Luz María Hernández Jiménez  
Laboratorio de Química Clínica**

**QBP. Felipe Meneses González  
QFB. Rosario Guadalupe Chan Verdugo  
Laboratorio de Endocrinología**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Un especial agradecimiento al Dr. Carlos Emiro Morán Villota y al Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer por su apoyo y supervisión en la elaboración de esta tesis.**

## DEDICATORIA

A mis padres Salatiel B. Arias Rosales y V. Rocío Alarcón Amador quienes me dieron las herramientas necesarias para enfrentarme a los retos de la vida. Gracias por la educación que con tanto esfuerzo nos dieron a mis hermanos y a mí. A mis hermanos gracias por el cariño, amor y apoyo incondicional que me dan día a día.

A mi mentor Coinda E. Arias Rosales quien me enseñó esta hermosa profesión y tengo profunda admiración.

A José Arredondo y Clara Vázquez gracias por fungir el rol de padres durante mi estancia en esta ciudad, gracias por no dejarme claudicar en los momentos más álgidos de este camino.

Finalmente a mi ángel que sin él nada de esto hubiera sido posible gracias por estar a mi lado, por el apoyo incondicional y por las lecciones de vida que me ha enseñado.

## ÍNDICE

Resumen.....	08
Abstract.....	09
Antecedentes.....	10
Justificación.....	12
Objetivos.....	12
Hipótesis.....	12
Metodología.....	13
Resultados.....	18
Discusión.....	20
Conclusiones.....	24
Referencias.....	25
Anexos.....	29

**DETERMINACIÓN DEL GROSOR DE LA CAPA ÍNTIMA  
MEDIA DE ARTERIAS CARÓTIDAS EN  
PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO  
Y SU RELACIÓN CON EL PERFIL ANTROPOMÉTRICO Y  
BIOQUÍMICO**

## RESUMEN

**Título:** Determinación del grosor de la capa íntima media de arterias carótidas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y su relación con el perfil antropométrico y bioquímico.

**Antecedentes:** El síndrome de ovario poliquístico (SOP) afecta al 4-8% de mujeres en edad reproductiva, por lo que es considerado uno de los trastornos endocrinos más frecuentes en este grupo. Se ha sugerido que las pacientes con diagnóstico de SOP muestran mayor probabilidad de presentar un accidente cerebrovascular y coronario. Hay evidencia que el grosor de la capa íntima-media de las arterias carótidas (CIMC) se asocia a enfermedad cardiovascular.

**Objetivo:** Determinar el grosor de la CIMC en pacientes con SOP con y sin obesidad y compararlo con el de mujeres controles sanas. Determinar si las diferentes variables antropométricas, hormonales y de lípidos se asocian al grosor de la CIMC.

**Material y métodos:** Se evaluaron 72 pacientes con diagnóstico de SOP, en un periodo de 14 meses; se subdividió la población SOP de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) en dos grupos; SOP con obesidad y SOP sin obesidad; posteriormente se conformó el grupo control con 9 mujeres sanas. Se realizó la determinación del grosor de la CIMC, se evaluaron variables antropométricas y se determinaron andrógenos, glucosa, triglicéridos y colesterol. Se empleó un análisis de varianza **ANOVA** para comparar los resultados obtenidos de la medición del grosor de la CIMC y las otras variables en los tres grupos. Además, se determinó el coeficiente de correlación de **Spearman** entre el grosor de la CIMC y colesterol, triglicéridos, testosterona total e IMC.

**Resultados:** El peso, IMC e índice cintura cadera presentan diferencias de acuerdo a lo esperado entre los tres grupos. El grosor promedio de la CIMC fue mayor en las pacientes con SOP y obesidad que en las pacientes SOP sin obesidad y en ambos grupos mayor que en las mujeres controles. El IMC se correlacionó en forma directamente proporcional con el grosor de la CIMC en pacientes con SOP.

**Conclusiones:** Tanto el SOP como la obesidad determinan un aumento del grosor de la CIMC.

## **ABSTRACT**

### **Evaluation of carotid intima-media thickness in patients with polycystic ovary syndrome and its relation with anthropometric and serum variables.**

**BACKGROUND:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) affects 4-8% of women in reproductive age, is considered one of the most important endocrine disorders in this group. It has been suggested that patients with PCOS show higher probability of cardiovascular disease. There is evidence that the carotid intima-media thickness (CIMT) is associated with cardiovascular disease.

**AIM:** Evaluate the CIMT in patients with obese and non-obese PCOS, and compare them with healthy controls. To determine if anthropometric variables, hormones and lipids have relation with the CIMT.

**MATERIAL AND METHODS:** Seventy two patients with PCOS were evaluated over a period of 14 months, the PCOS population according to body mass index (BMI) were classified into two groups: obese and non-obese PCOS patients, then the control group was integrated with 9 healthy women. Evaluation of CIMT was performed, anthropometric parameters were evaluated and androgens, glucose, triglycerides and cholesterol levels were determined. ANOVA analysis of variance was used to compare the results obtained from the measurement of the CIMT and the other variables in the three groups. In addition, the Spearman correlation coefficient between CIMT and cholesterol, triglycerides, total testosterone, and BMI, were determined.

**RESULTS:** The weight, BMI and waist-hip ratio, as expected, have differences among the three study groups. The average of CIMT was higher in obese PCOS patients than non-obese PCOS patients and both PCOS patients groups have higher CIMT than control women. BMI was positively correlated with the determination of CIMT in PCOS patients.

**CONCLUSION:** Both the PCOS and obesity determine an increase of CIMT.

## ANTECEDENTES

El SOP afecta 4-8% de mujeres en edad reproductiva, por lo que es considerado uno de los trastornos endocrinos más frecuentes en este grupo (1). Es una entidad heterogénea caracterizada no sólo por hiperandrogenismo, disfunción ovárica y morfología ovárica poliquística, sino también por la presencia de una serie de alteraciones metabólicas y endoteliales (2). El sobrepeso y la obesidad se presentan en aproximadamente 80% de pacientes con SOP (3) y la resistencia a la insulina en pacientes con SOP y obesidad tiene una incidencia del 50 al 70% (4). Las pacientes con SOP, sin otro factor de riesgo cardiovascular muestran alteración en la estructura endotelial, así como en su función (5). Las pacientes con SOP presentan síndrome metabólico en cerca del 50% (6), tienen un elevado riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo II (7-8) y muestran una probabilidad mayor de presentar un accidente cerebrovascular y coronario (9).

La disfunción endotelial, el grosor de la capa íntima-media de la carótida (CIMC) y las calcificaciones arteriales son características tempranas de la aterosclerosis y su determinación, así como la de marcadores inflamatorios, se pueden emplear como herramientas de detección para evaluar el daño vascular pre-clínico y por tanto estimar el riesgo cardiovascular en pacientes con esta entidad nosológica (10). Se ha encontrado en algunos estudios que la CIMC se encuentra engrosada en pacientes con SOP, incluso en pacientes jóvenes con este padecimiento (11).

Meyer y colaboradores publicaron un meta-análisis que investiga las diferencias en la CIMC en pacientes SOP y controles, concluyendo que existe evidencia de aterosclerosis subclínica. Además, se ha encontrado que el SOP independiente de la obesidad conlleva incremento de la CIMC (12).

Hay indicios que el grosor de la CIMC se relaciona con la resistencia a la insulina (13-14), niveles disminuidos de globulina fijadora de hormonas sexuales (15), niveles bajos de adiponectina (16) y con un índice de andrógenos libres mayor

(17), sugiriendo que la hiperandrogenemia contribuye a la progresión de la aterosclerosis en el SOP. Sin embargo existen otros estudios que no han encontrado diferencias entre la hiperandrogenemia y el grosor de CIMC (18). Se especula que la incidencia de enfermedad cardiovascular y accidentes vasculares cerebrales se encuentra incrementada en pacientes con diagnóstico de SOP como consecuencia de las anomalías estructurales y funcionales vasculares (19). Diversos autores han reportado enfermedad coronaria temprana en pacientes con SOP (13) y anomalías anatómicas y funcionales cardíacas (20).

Hasta el momento, no está claro si el grosor de CIMC se relaciona con la obesidad, la hiperandrogenemia, los lípidos o el estado inflamatorio crónico en el SOP ya que la información es muy variable y surge la interrogante si las variaciones encontradas tienen que ver con las diferencias entre las poblaciones estudiadas.

## **JUSTIFICACIÓN**

En nuestro país y principalmente en nuestra población no existe información acerca de la determinación del grosor de la CIMC en pacientes con diagnóstico de SOP. Siendo esta una lesión preclínica que precede a la aterosclerosis es de vital importancia determinar si estas pacientes presentan esta alteración, que representa un factor de riesgo cardiovascular para enfermedad coronaria y eventos vasculares cerebrales. Así mismo, es importante determinar que variable antropométrica, hormonal y en suero se relaciona con el incremento del grosor de la CIMC.

## **OBJETIVO**

### **Objetivo general**

Determinar el grosor de la CIMC en pacientes con SOP.

### **Objetivos específicos**

- Determinar si existe una diferencia en el grosor de la CIMC entre pacientes SOP con y sin obesidad y mujeres controles sanas.
- Determinar si las diferentes variables antropométricas y en suero ejercen efecto sobre el grosor de CIMC.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis Alternativa**

Las pacientes con diagnóstico de SOP si muestran incremento en el grosor de la CIMC.

## **METODOLOGÍA**

### **Material y métodos**

Se realizó el cálculo muestral de acuerdo al número de sujetos necesarios en el grupo de estudio para la comparación de dos medias, con un riesgo  $\alpha$  de 0.200 para prueba unilateral ( $Z\alpha$ : 0.842) y riesgo  $\beta$  con una potencia de 0.90 ( $Z\beta$ : 1.282). La variancia (S) de la distribución que existe en el grupo de referencia reportada por Carmina (16) es de 0.18 y el valor mínimo (d) que se desea detectar es de 0.10. Se empleo la siguiente fórmula 
$$N = \frac{2 (Z \alpha + Z \beta)^2 S^2}{d^2}$$

Se obtuvo un total de 30 sujetos por grupo de estudio. Entre diciembre del 2012 y enero del 2014 se obtuvieron 72 pacientes con diagnóstico de SOP que acudieron a la consulta externa del Servicio de Endocrinología Ginecológica, las cuales fueron incluidas en este estudio transversal. Estas pacientes se dividieron de acuerdo al IMC en SOP con obesidad (n= 42) y SOP sin obesidad (n=30).

Durante este mismo periodo se obtuvieron 9 controles sanos con IMC normal .

Las intervenciones y procedimientos realizados durante el estudio se rigen bajo los estatutos postulados en la declaración de Helsinki que promueve los principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación de material humano y de información identificable.

A todas las pacientes se les realizó una evaluación clínica, bioquímica y ultrasonográfica para determinar las variables sujetas a estudio.

### **Evaluación clínica**

Todas las pacientes incluidas en el estudio tuvieron una hoja de recolección de datos, que incluyó historia clínica completa, antecedentes gineco-obstétricos y personales, historia obstétrica e historia familiar. Se obtuvieron medidas antropométricas que incluyeron el peso, talla, índice de masa corporal, índice

cintura-cadera y la determinación de hirsutismo empleando la escala de Ferriman-Gallwey. Se determinó la presión arterial. Toda la evaluación clínica previamente descrita se realizó por el mismo médico.

Se realizó una toma de sangre previo ayuno de 12 hrs. durante la mañana (8 a 9 am). Posteriormente se realizó la evaluación ultrasonográfica.

### **Determinaciones de laboratorio**

Para la determinación de glucosa, colesterol total y triglicéridos se empleó el equipo *DIMENSION® clinical chemistry system AG 2008* de Siemens. El sistema Dimension realiza de forma automática el muestreo, la dispensación de reactivos, la mezcla, el proceso y la impresión de resultados. Específicamente para la glucosa se emplearon cartuchos de reactivos FLEX® de GLU ref. DF39A utilizando el método de hexocinasa glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con una sensibilidad analítica de 1 mg/dL. Para el colesterol total se empleó el cartucho de reactivos FLEX® de CHOL ref. DF27, el cual emplea catalizadores enzimáticos y se determina a través de una técnica de punto final policromática, mostrando una sensibilidad analítica de 50 mg/dL. El método de determinación de triglicéridos empleó cartucho de reactivos FLEX® de TGL ref. DF69A, se basa en un procedimiento enzimático que determina los triglicéridos en suero, mostrando una sensibilidad analítica de 15 mg/dL.

Los andrógenos determinados fueron analizados empleando el equipo *IMMULITE 2000 Systems Analyzers* de Siemens. Específicamente el kit analítico de la testosterona total es PIL2KTW-15, 2013-04-16, cuya técnica de determinación es a través del inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo, utilizando anticuerpos altamente específicos, con sensibilidad analítica de 15 ng/dL. La determinación de androstenediona emplea la misma técnica de inmunoensayo con el Kit PIL2KAO-19 2012-10-25, utiliza anticuerpos altamente específicos con una reacción cruzada extremadamente baja a esteroides naturales o fármacos, tiene

sensibilidad analítica de 0.3 ng/mL. Por último, la dehidroepiandrosterona sulfato se determina con la misma técnica previamente descrita con el kit PIL2KDS-17 2008-07-29 y presenta sensibilidad analítica de 3 µg/dL.

### **Evaluación ultrasonográfica**

La evaluación ultrasonográfica fue realizada por ultrasonografistas con experiencia en esta materia, empleando un equipo de ultrasonido longitudinal *Xario XG Modelo SSA-680 Power 110-120V  $\sim$  50/60Hz 1500 VA* de Toshiba Medical Systems Corporation. Se utilizó para la evaluación ultrasonográfica del grosor de la CIMC una sonda de alta resolución lineal de 10-MHz. Todas las pacientes se examinaron en posición supina con la cabeza hiperextendida dirigiendo la mirada al lado contralateral donde se realizó la medición. Se obtuvieron imágenes de la pared distal de las dos carótidas comunes, en dos puntos: a 2 cm antes del bulbo carotideo e inmediatamente antes de la bifurcación (Figura 1), se obtuvo el promedio de estas dos mediciones previamente mencionadas en las arterias carótidas comunes izquierda y derecha. En total se realizaron cuatro mediciones, dos en cada carótida; se determinó el promedio de las cuatro mediciones para obtener el valor del grosor de la CIMC en cada paciente incluida en el estudio. Esta determinación es apropiada ya que representa una de las tres mediciones más frecuentemente empleadas para determinar el grosor de la CIMC en estudios clínicos (21). El grosor de CIMC de la pared posterior o distal del vaso se realizó en un corte ultrasonográfico longitudinal y se determinó como la distancia que se encuentra entre las dos líneas ecogénicas paralelas a la pared del vaso, entre las dos líneas ecogénicas puede observarse una área hipoecoica, la primera línea ecogénica es la íntima y la otra está representada por el nivel de contacto de la capa media con la adventicia. Esto se observa en la Figura 2, entre los “calipers” electrónicos en la unión del lumen y la íntima y la unión de la capa media con la adventicia al final de la diástole con pantalla en modo B.

## **Evaluación estadística**

Los resultados obtenidos se reportaron en valores de medias  $\pm$  DE. Se empleó un análisis de varianza *ANOVA* para comparar los resultados obtenidos de las variables antropométricas y en suero, así como la medición del grosor de CIMC entre las pacientes con diagnóstico de SOP con obesidad, pacientes con SOP sin obesidad y mujeres controles sanas. Se empleó un análisis de comparaciones múltiples entre los grupos para determinar las diferencias estadísticamente significativas entre las variables de estudio. Una significancia estadística menor de  $p < 0.05$  se consideró significativa. Finalmente se determinó el coeficiente de correlación de *Spearman* entre la CIMC y colesterol total, triglicéridos, testosterona total e IMC.

## **Evaluación del proyecto**

Este estudio fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606 del Hospital, quien lo autorizó y otorgó el número de registró R-2013-3606-31.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con diagnóstico de SOP de acuerdo a los criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos de 2006, que no hayan recibido tratamiento previo para el SOP (22).

### **Criterios de exclusión**

Enfermedades neoplásicas, metabólicas, endocrinas, hepáticas, renales o cardiovasculares, intolerancia a los carbohidratos, desórdenes de malabsorción, empleo de terapia hormonal o hipoglucemiantes orales previo al estudio.

### **Criterios de eliminación**

Pacientes que abandonen el estudio, pacientes que no acepten ser incluidas en el estudio.

## **Definición operativa de las variables**

La definición operacional de SOP se realizó de acuerdo a los criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos de 2006 (22) los cuales incluyen hirsutismo que puede asociarse a acné, alopecia, y/o hiperandrogenemia (bioquímicamente), oligo-anovulación y/o ovarios poliquísticos y finalmente la exclusión del exceso de andrógenos causado por otra etiología (22). El hirsutismo se evaluó de acuerdo a la escala de Ferriman-Gallwey modificada que asigna un valor de 0 a 4 a la densidad de pelo terminal en cada una de la 9 áreas siguientes: mentón, labio superior, región torácica anterior, espalda, abdomen por encima del ombligo, línea alba, región lumbosacra, región distal de los brazos y proximal de muslos. Una puntuación mayor de 8 se considera hirsutismo (1,23,24).

Referente al criterio ultrasonográfico la presencia de 12 o más folículos de 2-9 mm de diámetro cada uno, medido en 2 secciones, y/o el cálculo del volumen ovárico mayor de 10 cc indican ovario poliquístico. La morfología característica en un ovario con los criterios anteriores se tomó como válida.

Oligomenorrea se definió como ciclos menstruales irregulares, con una longitud del ciclo igual o mayor de 35 días (25).

## **Recursos, financiamiento y factibilidad**

Los recursos humanos de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstétrica No. 4 Luis Castelazo Ayala y las derechohabientes que acudieron a consulta a esta unidad.

## RESULTADOS

De manera prospectiva se evaluaron a 72 pacientes con diagnóstico de SOP, que acudieron a la consulta externa de Endocrinología Ginecológica. Las pacientes con SOP se clasificaron en dos grupos de acuerdo al IMC. Dentro de un grupo se incluyeron a 42 pacientes con obesidad (definida como  $IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$ ) y en otro a 30 pacientes sin obesidad ( $IMC < 27 \text{ Kg/m}^2$ ). El grupo control lo conformaron 9 mujeres con ciclos menstruales regulares (definido como ciclo de 27 a 34 días de longitud) y sin datos clínicos de hiperandrogenismo.

La edad promedio de las pacientes SOP con obesidad fue de  $26.3 \pm 5.59$  años, del grupo SOP sin obesidad fue de  $24.66 \pm 6.19$  años y del grupo control de  $30.11$  años  $\pm 1.45$ . La Tabla 1 muestra de manera descriptiva los datos obtenidos en referencia a las variables antropométricas determinadas.

Como se esperaba por el diseño del estudio el peso, IMC e índice cintura cadera presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

Hubo cierta diferencia entre la edad de las pacientes SOP con y sin obesidad frente al grupo control. Sin embargo, entre los grupos SOP con y sin obesidad no hubo diferencia estadística.

Referente a la escala de Ferriman-Gallwey no hubo diferencias entre el grupo SOP con obesidad y SOP sin obesidad, pero sí se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo SOP total y el control ( $p < 0.0001$ ).

La tabla 2 muestra los resultados de las variables metabólicas y hormonales determinadas en los tres grupos. En el análisis de varianza de todas las variables hormonales y metabólicas determinadas no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

El grosor de la CIMC promedio del grupo con SOP y obesidad fue de  $1.08 \pm 0.26$  mm, el resultado de la pacientes con SOP sin obesidad fue de  $0.95 \pm 0.24$  mm y del grupo control de  $0.74 \pm 0.11$  mm. El análisis de varianza muestra que existe diferencia significativa en el grosor de la CIMC entre cada uno de los tres grupos analizados ( $p < 0.029$ ) (Figura 3).

El coeficiente de correlación de Spearman (  $Rho \rho$  ) entre la variable CIMC y las variables colesterol, triglicéridos, testosterona total e IMC del grupo SOP total y control se puede observar en la Tabla 3. Existe una relación ligera directamente proporcional ( $Rho = 0.333$ ,  $p < 0.01$ ) entre la determinación de la CIMC y el IMC en el grupo de pacientes con SOP.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se obtuvo una diferencia significativa en el grosor de la CIMC en los tres grupos analizados; sin embargo, ninguna de las variables hormonales y de lípidos se correlacionó con dicho grosor. Sólo el IMC obtuvo una ligera correlación directa con el grosor de CIMC.

Existen estudios que han encontrado un grosor aumentado de la CIMC en pacientes con SOP en comparación a mujeres controles (11, 26, 27). En el presente estudio se confirmó este hallazgo. En los estudios de Talbott y cols, se informaron valores significativamente mayores en el grosor de la CIMC en pacientes con diagnóstico de SOP mayores de 45 años comparados con controles y en mujeres SOP con menor edad y peso normal frente a controles sanos (13). Allameh y cols. demostraron que sí existe incremento en el grosor de CIMC en pacientes con SOP, con una media de  $0.56 \pm 0.076$  mm (28).

Meyer y cols. aludieron que la heterogeneidad de los resultados expuestos en la literatura internacional deriva de los diferentes criterios empleados para diagnosticar SOP, las diversas poblaciones de estudio con edades diferentes, IMC distintos y la técnica ultrasonográfica no estandarizada para determinar el grosor de la CIMC, así como el coeficiente de variación intra e interobservador; su análisis sugiere que sí existe diferencia en el grosor de la CIMC en pacientes SOP, con una diferencia media de 0.072 mm entre el grupo SOP y controles (11). Sin embargo no pudieron evaluar los factores que influenciaron estos resultados. Nuestro estudio muestra diferencias significativas entre los grupos SOP y obesidad, SOP sin obesidad y control, y mostró que el IMC se relaciona significativamente con el incremento de la CIMC.

Así mismo, existen pocos estudios donde se haga la diferencia entre pacientes con obesidad y sin obesidad y su relación con el grosor de la CIMC, para dilucidar si el grosor de la CIMC es efecto de la obesidad o del SOP y obesidad. El estudio

de Grimaldi y cols. divide a pacientes SOP de acuerdo a su IMC; sin embargo, reporta que no existen diferencias significativas en el grosor de la CIMC en pacientes con SOP obesas y SOP no obesas frente a controles pareados (29). Estos resultados se pueden atribuir a la menor edad de las pacientes incluidas en ese estudio, a la definición operacional de obesidad la cual definen como IMC de 30-40 Kg/m<sup>2</sup> y a los criterios de exclusión implementados como la intolerancia a los carbohidratos posterior a una carga de glucosa. Ello sugiere que las pacientes de ese estudio dado la edad menor no estuvieron expuestas a las características metabólicas y hormonales del SOP y obesidad durante un mayor periodo de tiempo.

Hakan a diferencia Grimaldi, afirma la existencia de un incremento del grosor de la CIMC en pacientes obesas con SOP. De manera similar a nuestro estudio, la definición operacional de obesidad fue un IMC mayor de 27 Kg/m<sup>2</sup> y se empleó el mismo transductor lineal de 10 MHz para la determinación de la CIMC. Nuestro estudio confirma este hallazgo y además encuentra que las pacientes con SOP sin obesidad tienen un grosor mayor que las pacientes controles, esto confirma que tanto el SOP *per se* como la obesidad sí influyen en el grosor de la CIMC, con una diferencia significativa entre los grupos.

Es discutido qué factor es más importante, si el de SOP o la obesidad, sobre el grosor de CIMC. Kim reporta que no existe diferencia entre el grosor de CIMC de pacientes SOP con IMC normal y controles (30). Sin embargo, la determinación del grosor se realizó en diferente sitio anatómico al realizado en nuestro estudio y con una sonda lineal ultrasonográfica de 7.5 MHz. Así mismo, ese estudio incluyó a pacientes delgadas con IMC menor de 24 Kg/m<sup>2</sup>, con fenotipo SOP no androgénico en la mitad de los casos y definición operacional de hiperandrogenismo clínico con Ferriman de 6 a diferencia de los 8 puntos empleados en nuestro estudio. Las diferencias entre los estudios se pueden atribuir a la diferencia metodológica y el análisis de pacientes con IMC normal que dista mucho de nuestra población. Nuestro estudio muestra que las pacientes con

SOP e IMC normal presentan alteración en el grosor de la CIMC frente a controles con IMC normal, sugiriendo que la presencia de SOP influye en el grosor de la CIMC y que la obesidad y SOP se potencian para un mayor grosor de la CIMC.

El aumento del grosor de la CIMC en el SOP puede representar un factor de riesgo para desarrollar enfermedades crónico degenerativas, además de ser un riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo II y síndrome metabólico. No es sorprendente encontrar este tipo de resultados en el grosor de la CIMC de nuestras pacientes con SOP. De nuestras variables estudiadas no se encontró una relación proporcional de los andrógenos con el grosor de la CIMC. En contraposición con lo previamente descrito por Orio, en donde el índice de andrógenos libres sí se relacionó con el aumento del grosor de la CIMC. Los resultados que arroja este estudio referente a los niveles de andrógenos, son equiparables a los resultados descritos en el estudio de Diamanti-Kandarakis y cols .(31) quienes no encontraron esta relación.

El estudio realizado presenta ciertas limitaciones, la edad promedio del grupo control es ligeramente mayor que la de los grupos con SOP. Sin embargo, aún con esta diferencia que implicaría un mayor grosor de la CIMC simplemente por el factor edad, los resultados demuestran que el grosor de la CIMC es mayor en las pacientes con SOP. La diferencia de edad reafirma los resultados del estudio. También en el número de sujetos control. Por otra parte, en el equipo ultrasonográfico empleado. En diversos estudios se han empleado sondas de 12 MHz, que muestran mayor sensibilidad en la determinación del grosor de la CIMC (28). Este trabajo sienta las bases para futuros proyectos de investigación que puedan dilucidar los factores determinantes de este incremento en el grosor de la CIMC.

Llama la atención que nuestro estudio reporta valores más altos de la CIMC con relación a la literatura internacional, esto se puede atribuir a una diferencia poblacional, a una diferencia observacional entre los médicos que realizaron la

medición de la CIMC o al equipo ultrasonográfico empleado para la detección de alteraciones en el grosor de la CIMC. Esta diferencia se ha reportado en varios estudios encontrando medias del grosor de la CIMC desde 0.40 – 0.75 mm (5,11,15).

Todas las pacientes con diagnóstico de SOP presentaron un grosor incrementado de la CIMC, sin embargo, en las pacientes SOP con obesidad este hallazgo fue más pronunciado. Ello reafirma la propuesta que dentro de los fenotipos de SOP se debe de tomar en cuenta la obesidad, ya que estas pacientes tienen características hormonales y metabólicas diferentes (32). Aquí el grosor de la CIMC más alterado en pacientes SOP con obesidad insinúa que tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares futuros. Boutouyrie y cols. han postulado que el punto de corte en el grosor de la CIMC para presentar riesgo de enfermedad coronaria y accidente vascular cerebral es mayor a 1 mm en población general (33). De acuerdo a Lorenz, una reducción del 0.1 mm en la capa íntima-media sería clínicamente relevante ya que supuestamente predice una reducción del 10-15% en el riesgo de infarto agudo al miocardio y una reducción de un 13-18% en el riesgo de accidente cerebral vascular en población general adulta (34). Esta información es sumamente relevante ya que apoya la recomendación de implementar estrategias de tamizaje y monitorización de factores de riesgo cardiovascular en pacientes SOP.

## **CONCLUSIONES**

Las pacientes con SOP y obesidad tienen aumento en el grosor de la CIMC en comparación a las pacientes con SOP sin obesidad. Además estas últimas muestran mayor grosor de la CIMC que las mujeres controles sanas. La hiperandrogenemia no se relacionó con el grosor de la CIMC. El IMC mostró una correlación ligera, directamente proporcional, con el grosor de la CIMC. Esto sugiere que tanto la obesidad como el SOP influyen en el grosor de la CIMC. Es conveniente realizar más estudios estandarizando las edades de las pacientes y los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular para determinar el valor de este índice como factor predictivo de enfermedades cardiovasculares en el futuro.

## REFERENCIAS

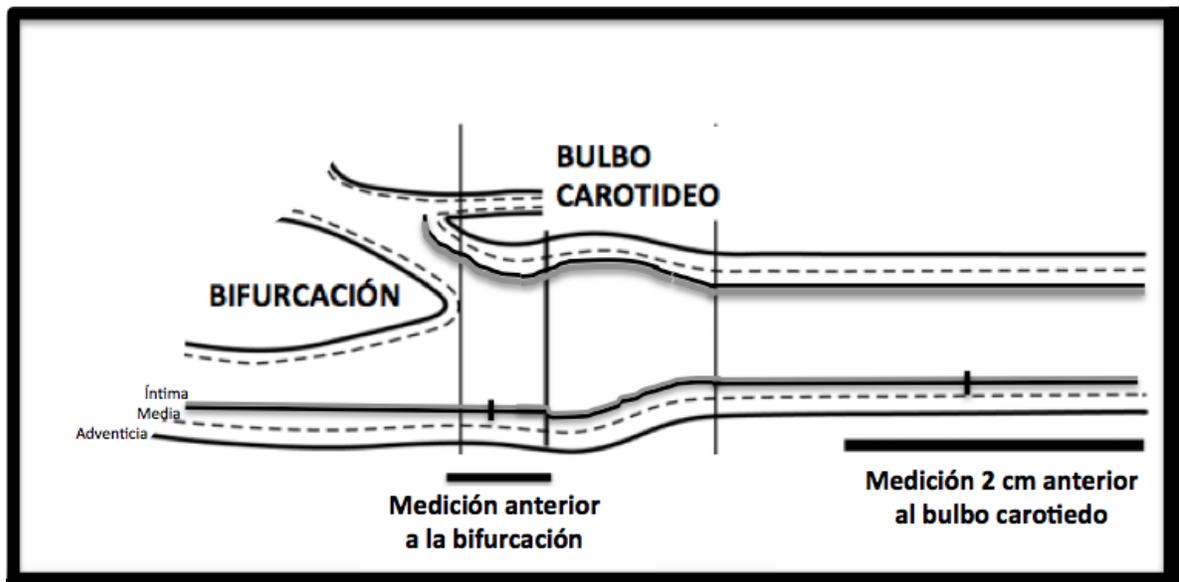
1. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69: 274-280
2. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril* 2009; 92: 626-634.
3. Azziz R, Sanchez E, Knochenhauer S, Moran C, Lazenby J, Stephens K, Taylor K, Boots L. Androgen Excess in Women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453-462.
4. Moran C, Garcia E, Barahona E, Gonzalez B, Bermudez A. Relationship between insulin resistance and gonadotropin dissociation in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 1466-1472.
5. Orio F, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4588–4593.
6. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 131-137.
7. Legro R, Kusanman A, Dodson W, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 165-169.
8. Ehrmann D, Cavaghan M, Barnes R, Imperial J, Rosenfield R. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-146.

9. Krentz A, Mühlen D, Barrett-Connor E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence for a dose-effects association with prevalent cardiovascular disease. *Menopause*. 2007; 14: 284-92.
10. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426-2430.
11. Meyer M, Malek A, Wild R, Korytkowski M, Talbott E. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 112-126.
12. Hakan C, Koplay M, Oghan F, Haliloglu B, Keskin. Evaluation of carotid wall thickness and vertebro-basilar system insufficiency in patients with obese polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 8: 997-1003.
13. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh- Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg K. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2414-2421.
14. Karabulut A, Yaylali GF, Demirlenk S, Sevket O, Acun A. Evaluation of body fat distribution in PCOS and its association with carotid atherosclerosis and insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 111-114.
15. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod* 2005; 20: 2409-2413.
16. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, Lombardi G, Rini GB, Lobo RA. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Medicine* 2006; 119: 356.e1-356.e6.
17. Pamuk BO, Torun AN, Kulaksizoglu M, Ertugrul D, Ciftci O, Kulaksizoglu S, Yildirim E, Demirag NG. Asymmetric dimethylarginine levels and carotid intima-media thickness in obese patients with polycystic ovary syndrome and their relationship to metabolic parameters. *Fertil Steril* 2010; 93: 1227-1233.
18. Ioana I, Razvan I, Lucian M, Carmen G, Ileana D, Teodora, Steliana Ghibu,

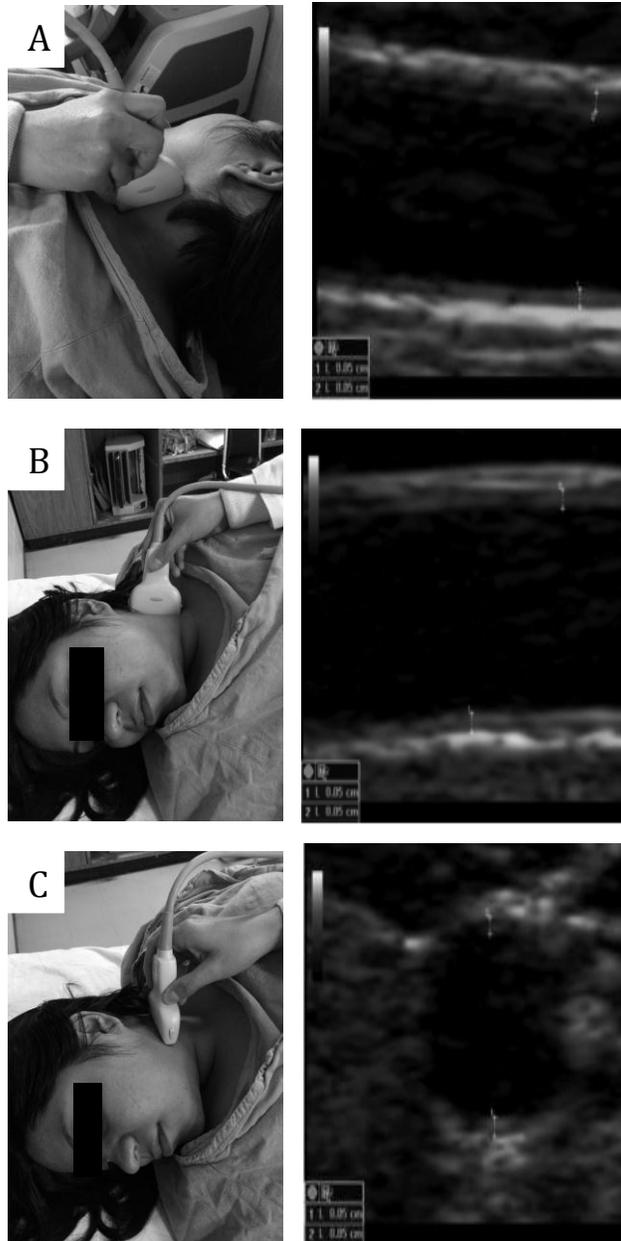
- Cornel I. The polycystic ovary syndrome (PCOS) status and cardiovascular risk in young women. *Cent Eur J Med* 2012; 6: 64-75.
19. Glueck CJ, Morrison JA, Goldenberg N, Wang P. Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population. *Metabolism* 2009; 58: 714-721.
  20. Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89, 3696-3701.
  21. Rosei EA. Assessment of preclinical target organ damage in hypertension: carotid intima-media thickness and plaque. *Blood Press* 2003; 12: 185-186.
  22. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline, *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2006; 91: 4237-4245.
  23. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocr* 1961; 21: 1440-1447.
  24. Hatch R, Rosenfiel R, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-830.
  25. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Futterweit W, Janssen O, Legro R, Norman R, Taylor A, Witchel S. The androgen excess and PCOS society criteria for polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91: 456-488.
  26. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1224-1229.
  27. Lakhani K, Hardiman P, Seifalian AM. Intima-media thickness of elastic and muscular arteries of young women with polycystic ovaries. *Atherosclerosis* 2004; 175: 353-359.

28. Allameh Z, Rouholamin S, Adibi A, Mehdipour M, Adeli M. Does carotid intima-media thickness have relationship with polycystic ovary syndrome? *Int J Prev Med* 2013; 4: 1266-1270.
29. Grimaldi C, Gelás S, Rocha M, Yamashita S, Chade E, Romano A, Nahime V, Marcondes J. Polycystic ovary syndrome and obesity do not affect vascular parameters related to early atherosclerosis in young women without glucose metabolism disturbances, arterial hypertension and severe abnormalities of lipid profiles. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 370-374
30. Kim J, Min Y, Hwa J, Ri K, Jin S, Mie S, Yup S, Hyun S, Gu J, Yong S. Carotid intima-media thickness in mainly non-obese women with polycystic ovary syndrome and age-matched controls. *Obstet Gynecol Sci* 2013; 56: 249-255.
31. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4666-4673.
32. Moran C, Arriaga M, Rodriguez G, Moran S. Obesity differentially affects phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol* 2012; 2012; 1-7.
33. Boutouyrie P, Bussy C, Tropeano AI, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, Brunner H, Laurent S. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101: 2601-2606.
34. Lorenz M, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467.

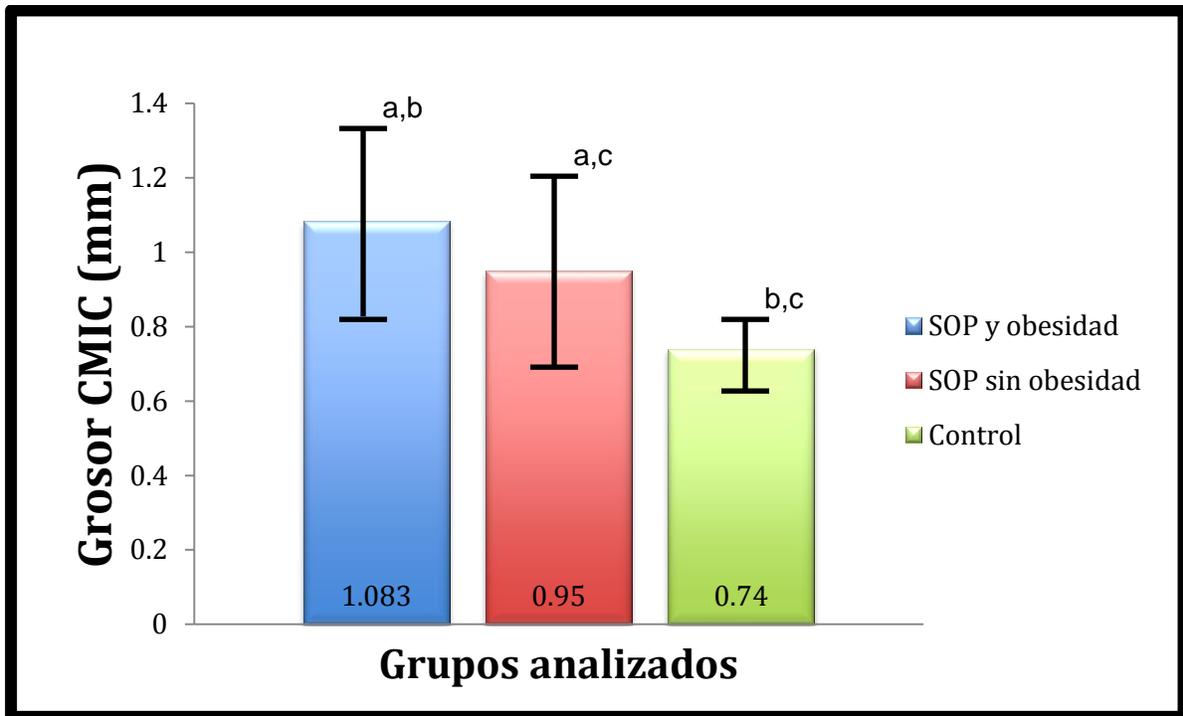
## FIGURAS



**Figura 1.** Sitios anatómicos de la determinación del grosor de la capa íntima-media de la carótida en la pared distal o posterior de la arteria.



**Figura 2.** Ángulos observacionales para la medición del grosor de la capa íntima-media de la carótida. A, Posterolateral; B, Anterolateral; C, Transversal



**Figura 3.** Determinación de la capa íntima-media de las arterias carótidas en los grupos analizados. Se observan diferencias significativas entre los tres grupos.

La parte inferior de las barras indica la media y las líneas las desviaciones estándar del grosor de la CIMC.

<sup>a,b,c</sup>;  $p < 0.05$

## TABLAS

**Tabla 1.** Comparación de las variables clínicas y antropométricas entre los tres grupos.

	SOP OBESIDAD (n= 42)	SOP NORMAL (n= 30)	CONTROL (n=9)
Edad (años)	26.29 ± 5.59 <sup>a,b</sup>	24.66 ± 6.19 <sup>a</sup>	30.11 ± 1.45 <sup>b</sup>
Peso (kg)	82.62 ± 14.55 <sup>a,b</sup>	59.47 ± 7.85 <sup>a</sup>	56.22 ± 3.73 <sup>b</sup>
Talla (mts)	1.59 ± 0.72	1.57 ± 0.08	1.57 ± 0.03
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	32.78 ± 4.37 <sup>a,b</sup>	24.05 ± 2.06 <sup>a</sup>	22.68 ± 1.81 <sup>b</sup>
Cintura (cm)	95.19 ± 8.16	81.635 ± 8.35	70.33 ± 5.81
Cadera (cm)	108.71 ± 6.50	96.14 ± 5.82	93.22 ± 7.56
ICC	0.88 ± 0.05 <sup>a,b</sup>	0.85 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.76 ± 0.06 <sup>b</sup>
FG (pts)	11.43 ± 5.19 <sup>a</sup>	11.17 ± 3.58 <sup>b</sup>	1.67 ± 1.58 <sup>a,b</sup>

IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura-cadera; FG: Ferriman-Gallwey;

Valores expresados en medias ± desviación estándar

<sup>a,b</sup> superíndices indican diferencias significativas (p <0.05)

**Tabla 2.** Comparación de las variables metabólicas y hormonales entre los tres grupos.

	SOP OBESIDAD (n= 42)	SOP NORMAL (n= 30)	CONTROL (n=9)
Glu (mg/dL)	87.4 ± 11.19	83.47 ± 13.83	79.44 ± 14.08
Col (mg/dL)	160.45 ± 35.99	161.10 ± 17.95	157.11 ± 29.11
TAG (mg/dL)	162.00 ± 74.79	159.9 ± 87.95	97.00 ± 51.82
Test (ng/mL)	0.33 ± 0.24	0.36 ± 0.25	0.32 ± 0.12
A4 (ng/dL)	3.68 ± 2.14	3.38 ± 2.58	2.40 ± 1.13
DHEA-S (µg/dL)	150.60 ± 80.21	169.15 ± 108.61	153.43 ± 71.83

Glu: glucosa; Col: colesterol total; TAG: triglicéridos; Test: testosterona total;

A4: androstenediona; DHEA-S: dehidroepiandrosterona sulfato .

Valores expresados en medias ± desviación estándar

*No se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguna variable*

**Tabla 3.** Coeficiente de correlación de *Spearman* entre la CIMC y colesterol, triglicéridos, testosterona e índice de masa corporal en el grupo SOP y control.

	SOP (n= 72)	<i>p</i>	CONTROL (n=9)	<i>p</i>
CIMC-Col	0.05	0.65	0.51	0.16
CIMC-TAG	0.02	0.84	0.13	0.75
CIMC-Test	0.08	0.53	0.16	0.68
CIMC-IMC	0.33	0.01	0.20	0.60

CIMC: capa íntima-media distal de arterias carótidas (izquierda y derecha); SOP: síndrome de ovario poliquístico; Col: colesterol total; TAG: triglicéridos; Test: testosterona total; IMC: índice de masa corporal.