



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

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3
" DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOZA DE LOS REYES SÁNCHEZ"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**“Concentraciones séricas de dimetilarginina
asimétrica y disfunción endotelial en mujeres
obesas con Síndrome de Ovario Poliquístico”**

TESIS

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

PRESENTA:

DR. OMAR GUADALUPE OLVERA GUDIÑO

TUTORES

DRA. MARDIA GUADALUPE LÓPEZ ALARCÓN

DR. VÍCTOR SAÚL VITAL REYES

R-2017-785-054



Ciudad de México

Julio del 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Alumno

Dr. Omar Guadalupe Olvera Gudiño

Residente de segundo año de Especialidad de Rama en Biología de la Reproducción Humana. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3. “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez”, del Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Tutor

Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón

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

Cotutor

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes

Jefe del servicio de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3. “Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez”, del Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.



MÉXICO
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



15 de mayo del 2017

Ref. 09-B5-61-2800/201700/1372

Dr. López Alarcón Mardía Guadalupe
Unidad de Investigación Médica en Nutrición Siglo XXI (U INVEST MED EN NUTRICION S XXI)
Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Participación de la hiperandrogenemia en las alteraciones vasculares endoteliales de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Papel de la obesidad y la resistencia a la insulina**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2017-785-054.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,



Dr. Fabio Salamanca Gómez
Presidente
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios.

SNN/ iah. F-CNIC-2017-42

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Informe para modificación(es) al proyecto de investigación o sus anexos

México, D.F., Lunes, 29 de mayo de 2017

**Presidente de la Comisión Nacional de Investigación Científica
P R E S E N T E**

El que suscribe, Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón, en calidad de Investigador Responsable del protocolo de investigación titulado: "Participación de la hiperandrogenemia en las alteraciones vasculares endoteliales de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Papel de la obesidad y la resistencia a la insulina"

con número de registro IMSS R-2017-785-054

con fecha 2017-05-19

que se está realizando en:

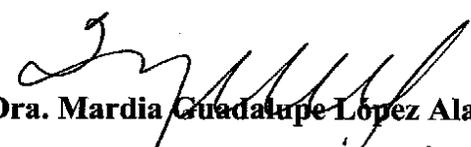
- HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA - D.F. Norte
- HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI - D.F. Sur

Hago constar que he revisado el contenido de la(s) modificación(es) que se describe(n) a continuación:

Cambio de alumnos	
Cambio de alumnos	
Alumno actual	Alumno propuesto
a:1:{i:0;s:18:"JOSE VITE BAUTISTA";}	Omar Guadalupe Olvera Gudiño
Justificación	
Se incorpora con una pregunta de investigación para agilizar la captación y evaluación de las pacientes	

Y certifico que éstas se apegan a las guías de buenas prácticas clínicas y no afectan en lo sustancial el protocolo que fue autorizado por la Comisión Nacional de Investigación Científica.

Atentamente


Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón

Investigador Responsable del Protocolo

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de educación e investigación en salud.
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3
Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. Ciudad de México.

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefe de la división de educación en salud
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3
Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. Ciudad de México.

Dr. Juan Antonio Garcia Bello
Jefe de la división de investigación en salud
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3
Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. Ciudad de México.

Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón
Jefe de la unidad de investigación médica en nutrición
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, "Centro Médico
Nacional siglo XXI", IMSS. Ciudad de México.

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes
Jefe de servicio de Biología de la Reproducción Humana.
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3
Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. Ciudad de México.

DEDICATORIA

A Dios, quien me ha dado la fe y la fuerza para seguir el camino que me ha trazado.

A mis padres, mis seres más amados, con todo mi respeto y profunda admiración, dignos de ejemplo de vida, humildad y cariño incondicional. Les estaré agradecido eternamente por su esfuerzo y esperanzas puestas en mi persona y formación.

A mi esposa, cómplice de aventuras, gracias por tu compañía y valiosa ayuda mi amor.

A mis hermanos a quienes quiero mucho, por ser un pilar fundamental que me ha sostenido para seguir firme en todo momento.

A mi hijo, con amor.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Mardia Guadalupe López Alarcón, por su valioso tiempo hacia mi persona, por sus enseñanzas y porque sin usted no hubiera sido posible este proyecto.

Dr. Victor Saul Vital Reyes, por creer en mí, por darme la oportunidad de crecimiento profesional, por ser un ejemplo a seguir y por sus largas horas dedicadas a mi persona y formación, por siempre agradecer mi querido maestro.

A los médicos adscritos del servicio de biología de la reproducción humana, por sus enseñanzas compartidas, peldaños de éxito para para mi formación. Gracias.

Dr. Juan Antonio García Bello, por su desinteresada ayuda y enseñanzas en investigación.

A todo el equipo de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de Pediatría, “Centro Médico Nacional siglo XXI”, por su valioso trabajo y profesionalismo, ayuda fundamental para la realización de este proyecto.

A todas las pacientes que participaron en esta investigación.

ÍNDICE

APARTADOS	PÁGINA
Resumen	1
Introducción	3
Marco teórico	4
Planteamiento del problema	7
Pregunta de Investigación	8
Justificación	8
Objetivos	8
Hipótesis	9
Material y métodos	10
Variables de estudio	11
Procedimientos	13
Análisis estadístico	16
Consideraciones éticas	16
Factibilidad	17

APARTADOS	PÁGINA
Recursos físicos y humanos	17
Apoyo financiero	17
Resultados	17
Discusión	25
Conclusión	27
Referencias bibliográficas	28
Anexos	34

I. RESUMEN

Introducción: Evidencias recientes, señalan que una complicación temprana en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el daño endotelial (DE) asociado a alteraciones metabólicas y el hiperandrogenismo (HA). Desde esta perspectiva, la dimetilarginina asimétrica (ADMA) que es un biomarcador de DE, se ha descrito elevada en algunos escenarios clínicos de DE y obesidad. Otro marcador de DE es la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial (VDMF), se han descrito alteraciones en las respuestas vasodilatadoras dependientes del endotelio en mujeres con SOP. **Objetivo:** Correlacionar el DE (medido por ADMA y VDMF) con el HA (evaluado por FG y testosterona total) asociada a SOP, tomando en cuenta la presencia de obesidad y resistencia a la insulina. **Métodos:** Se realizó un estudio clínico que incluyó pacientes con diagnóstico de SOP acorde a los criterios vigentes y controles, las cuales fueron divididas en cuatro grupos (SOP con obesidad; SOP no obesas; Obesas y sanas). Las variables de estudio incluyeron, índice de masa corporal (IMC), distribución de la grasa corporal (I:AG), sensibilidad a insulina (M), testosterona total (TT), DE evaluado a través del porcentaje de vasodilatación mediada por flujo (VDMF) y ADMA sérica. Para el análisis estadístico descriptivo se utilizaron proporciones y medianas, y para el inferencial U-Mann Withney, Kruskal-Wallis y correlación de Spearman. **Resultados:** Se estudiaron 60 mujeres, 48.3% se diagnosticó con SOP, 51.5% con obesidad y 48.3% con resistencia a la insulina (RI). El análisis de correlación mostró que las concentraciones de ADMA se asociaron negativamente con la sensibilidad a la insulina ($\rho = -0.462$, $p = 0.001$) y positivamente con el IMC (ρ

= 0.422, $p = 0.002$). Por otra parte, la VDMF correlacionó con la sensibilidad a la insulina ($\rho = 0.412$, $p = 0.001$), y en forma negativa con el IMC ($\rho = -0.221$, $p = 0.089$) y con la distribución central de la grasa corporal ($\rho = -0.212$, $p < 0.124$). El análisis comparativo mostró que las concentraciones de ADMA fueron mayores en las pacientes con SOP y obesidad comparadas con los otros grupos de estudio: SOP no obesas, Obesas y sanas control (1.28, 1.10, 1.24 y 0.86 $\mu\text{mol/L}$; $p = 0.007$); La testosterona total se comparó solo entre las pacientes con SOP y obesidad contra el grupo de mujeres sanas encontrando una concentración mayor en las primeras (13.93 vs 7.76 ng/dL, $p = 0.060$); en cambio, la VDMF se encontró disminuida solamente en las mujeres con SOP y obesidad comparadas con los otros grupos de estudio (7.03, 32.14, 18.18, 19.34 %, $p = 0.002$). El valor M se asoció negativamente con el FG ($\rho = -0.478$, $p < 0.001$). Sin embargo el análisis estratificado mostró que esta asociación sólo es significativa para los grupos con SOP y obesidad y SOP no obesas ($p < 0.001$). **Conclusiones:** Estos resultados sugieren que el HA en las pacientes con SOP contribuye al daño endotelial independientemente de la obesidad y la resistencia a la insulina.

Palabras clave: síndrome de ovarios poliquísticos; dimetilarginina asimétrica; obesidad.

II. INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino que afecta a mujeres en edad reproductiva. La prevalencia se ha estimado entre 6 y 10%, pero esta prevalencia aumenta considerablemente en mujeres con obesidad (1).

El SOP se asocia con obesidad, sobre todo obesidad central (30-90%), y con resistencia a la insulina (RI) entre un 50-90% (2). Aunque la RI y la obesidad están fuertemente vinculadas, no todas las pacientes con SOP son obesas o presentan RI. De cualquier manera, se ha reportado que las pacientes con SOP tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) aunque no sean obesas (3). De hecho, debido a que los factores de riesgo tradicionales de ECV como la intolerancia a la glucosa, DM2, dislipidemias, obesidad e hipertensión arterial, eran más frecuentes en las mujeres obesas, se pensaba que la obesidad era la responsable del riesgo incrementado en las mujeres con SOP, sugiriendo que el riesgo de ECV se asocia con la obesidad (4). Evidencias más recientes sugieren que el hiperandrogenismo (HA) característico del SOP, puede tener un efecto directo en el riesgo de ECV (5).

Un marcador de disfunción endotelial (DE) es la vasodilatación mediada por flujo (VDMF) de la arteria braquial. Existen alteraciones en las respuestas vasodilatadoras dependientes del endotelio de la arteria braquial en mujeres con SOP (6). La dilatación mediada por flujo se ha encontrado reducida en las mujeres con SOP, sobrepeso y resistentes a la insulina, pero no se ha determinado la contribución de cada uno de estos factores. Otro marcador de DE y riesgo

cardiovascular es la dimetilarginina asimétrica (ADMA), inhibidor endógeno y competitivo de la óxido nítrico sintasa, producido por la metilación de los residuos de arginina en las proteínas nucleares (7). Existen algunos estudios en pacientes con SOP sobre las concentraciones circulantes de ADMA, pero los resultados son contradictorios ya que algunos reportan que están incrementados en las pacientes con SOP (8,9,10) y otros no encontraron diferencias con los controles (11,12).

En este estudio nos proponemos correlacionar las concentraciones séricas de ADMA y la VDMF con el hiperandrogenismo en un grupo de pacientes con y sin SOP, y con y sin obesidad.

III. MARCO TEÓRICO

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), se caracteriza por hiperandrogenismo, anovulación crónica e infertilidad, es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes de las mujeres en edad reproductiva y se presenta hasta en el 10% de estas pacientes (13).

El SOP se asocia con resistencia a la insulina (RI), lo cual aumenta el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y trastornos cardiovasculares. La obesidad, sobre todo la obesidad central, está presente en mayor o menor grado (30-70%), siendo una característica destacada del síndrome metabólico, está directamente relacionada con aumento de la RI. Se estima que entre 50 y 70% de mujeres con SOP tienen RI (2).

La disfunción endotelial está presente en el SOP y se ha asociado tanto a los niveles de andrógenos elevados como a la resistencia a la insulina pero la contribución de cada uno no es clara. Estos factores, y anomalías cardiovasculares precoces, son a menudo evidentes a temprana edad, sugiriendo que el medio metabólico anormal crónico encontrado en la mujer con SOP comienza desde la adolescencia y puede predisponer a la aterosclerosis prematura, haciendo a estas pacientes candidatas para desarrollar una enfermedad cardiovascular temprana (14).

Un marcador de riesgo cardiovascular y de interés creciente es la dimetilarginina asimétrica (ADMA), inhibidor endógeno y competitivo de la óxido nítrico sintasa que es producido por la metilación de los residuos de arginina en las proteínas nucleares, por medio de N-metiltransferasas y posteriormente liberado por la proteólisis (15). Normalmente, la ADMA se produce como resultado de la utilización proteica y se excreta por el riñón, pero las concentraciones elevadas interfieren con la síntesis de óxido nítrico (16). Las concentraciones elevadas de ADMA generan mayor disfunción endotelial porque es un inhibidor endógeno de la vía arginina-óxido nítrico al competir con la L-arginina por la óxido nítrico sintasa endotelial (17). Se ha demostrado que los niveles circulantes de ADMA están incrementados en la mayoría de patología con disfunción endotelial (10, 18, 19), por lo que se ha establecido que los niveles elevados son un predictor independiente y poderoso del riesgo cardiovascular (20, 21, 22, 23).

Existen algunos estudios en pacientes con SOP sobre las concentraciones circulantes de ADMA y los resultados son contradictorios. Heutling et al. (8),

Charitidou et al. (9) y Moran et al. (10), encontraron que las concentraciones de ADMA eran mayores en pacientes con SOP que en controles. Sin embargo, Onder et al. (11) presenta resultados donde los niveles de ADMA no fueron diferentes en pacientes con SOP obesas cuando se comparan con controles obesos. Así mismo Demirel et al. (12) informó que los niveles de ADMA en sujetos de SOP adolescentes eran similares a los controles sin SOP, pero ninguno de los dos grupos presentaban obesidad. Un estudio que evaluó la asociación entre el HA y las concentraciones de ADMA reportó una correlación significativa entre estas dos variables. Sin embargo, no se ajustó por la obesidad o RI (8). De hecho, aunque se ha sugerido que el HA del SOP puede tener un efecto en el riesgo de DE, algunos estudios proponen que los niveles plasmáticos de ADMA aumentados en las mujeres con SOP dependen principalmente del grado de RI y en menor medida de la hiperandrogenemia. (8) A este respecto, otro estudio encontró que la función endotelial alterada en pacientes con SOP era independiente de la RI porque no encontraron diferencia en las concentraciones de glucosa en ayuno y en el valor HOMA entre pacientes con SOP y sus controles; desafortunadamente en este estudio ninguna de las mujeres presentaban obesidad (24).

Otro marcador de función endotelial y que puede evaluarse de forma no invasiva es la vasodilatación mediada por flujo (VDMF) de la arteria braquial (25). La medición de la VDMF se correlacionó en un estudio con la función endotelial coronaria y la prevalencia y severidad de la aterosclerosis coronaria (26). De hecho, se han notificado alteraciones en la VDMF en mujeres con SOP (6,27,28,29). Estos estudios reportan que la VDMF es más baja en mujeres con SOP que en controles pareados por edad e IMC. Sin embargo, la asociación entre

la VDMF y el HA no se ha establecido. Dado que tanto el ADMA como la VDMF son predictores de disfunción endotelial, se espera que se asocien entre sí, pero no siempre sucede así, por lo que surge la necesidad de evaluar la asociación entre el HA con dos marcadores de DE para incrementar la confiabilidad de los resultados.

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SOP es la endocrinopatía más frecuente en la etapa reproductiva de la mujer, se ha asociado con obesidad, sobre todo obesidad central (30-90%), y con RI en el 50-90%(2). Aunque la RI y la obesidad están fuertemente vinculadas, no todas las pacientes con SOP son obesas o presentan RI. De cualquier manera, se ha reportado que las pacientes con SOP tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) aunque no sean obesas (3). De hecho, debido a que los factores de riesgo tradicionales de ECV como la intolerancia a la glucosa, DM2, dislipidemias, obesidad e hipertensión arterial, son más frecuentes en las mujeres obesas, se piensa que la obesidad es la responsable del riesgo incrementado en las mujeres con SOP, sugiriendo que el riesgo de ECV se asocia con la obesidad (4). Sin embargo, evidencias más recientes sugieren que el hiperandrogenismo (HA) característico del SOP, puede tener un efecto directo en el riesgo de ECV (5), pero esto no se ha aclarado porque generalmente coexisten los tres factores. Es necesario diseñar un estudio en el que se pueda analizar el efecto separado de cada una de estas variables sobre el riesgo de daño endotelial. De esta manera, nos planteamos la siguiente pregunta.

V PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la participación del hiperandrogenismo de pacientes con SOP en el riesgo de daño endotelial (medido por ADMA y VDMF), independientemente de la influencia de la obesidad y la resistencia a la insulina?

VI JUSTIFICACIÓN

El SOP se considera la endocrinopatía reproductiva mas frecuente, pero también es una enfermedad metabólica asociada con riesgos para la salud a mediano y largo plazo, incluyendo diabetes mellitus y enfermedad arterial coronaria. En particular, la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y la obesidad son probablemente los mayores riesgos para la presencia de enfermedad cardiovascular (EVC) en el SOP. Analizar estas variables sobre el riesgo de daño endotelial podría generar nuevas líneas de investigación para el tratamiento y mejorar el pronostico en este grupo de pacientes.

VII OBJETIVOS

General

- Correlacionar el DE (medido por ADMA y VDMF) con el HA (evaluado por FG y testosterona total) asociada a SOP, tomando en cuenta la presencia de obesidad y RI.

Específicos

- Comparar las concentraciones séricas de ADMA en pacientes con y sin obesidad, y con y sin SOP.
- Comparar la RI entre los mismos grupos de pacientes.
- Correlacionar las concentraciones séricas de ADMA con la VDMF.
- Evaluar si las concentraciones de ADMA se asocian con la testosterona

total, ajustando por IMC y RI.

- Analizar si el riesgo de DE (medido por una VDMF <10%) se asocia con las concentraciones séricas de testosterona o con el FG, en forma independiente de la obesidad, la distribución central de la grasa, y la RI.

VIII HIPÓTESIS

General

El HA se correlaciona positivamente con el DE de pacientes con SOP tomando en cuenta la presencia de obesidad y RI.

Específicas

- Las concentraciones séricas de ADMA en pacientes con SOP son mayores que en las pacientes sin SOP independientemente de la presencia de obesidad.
- La RI en pacientes con SOP es mayor que en las pacientes sin SOP independientemente de la presencia de obesidad.
- Las concentraciones séricas de ADMA se asocian positivamente con la concentración de testosterona total (TT) aún después de ajustar por IMC y la RI.
- Las concentraciones séricas de ADMA correlacionan negativamente con la VDMF.
- El HA (concentraciones de TT y FG) son factores predictores de daño endotelial (medido por una VDMF <10%) independiente de la obesidad, la distribución central de la grasa, y la RI.

IX MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño

Estudio transversal, comparativo, analítico y correlacional.

2. Población

Pacientes de la consulta externa del servicio de Biología de la Reproducción Humana en el Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3, del Centro Médico Nacional la Raza. Las pacientes sin SOP se reclutaron entre las mujeres que voluntariamente aceptaron participar.

3. Muestreo y tamaño de la muestra:

En un muestreo por conveniencia se seleccionaron pacientes con SOP con o sin obesidad y pacientes sin SOP con o sin obesidad para asegurarnos de contar con una gama de posibilidades suficiente para probar la hipótesis.

Para el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula de Wayne para probar correlación entre dos variables. Se calculó asumiendo una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%, y un coeficiente de correlación de 0.33 entre el índice de andrógenos libres y ADMA reportados por Heuting (8):

$$n = ((Z_{\alpha} + Z_{\beta}) / (0.5 \ln(1+r/1-r)))^2 + 3$$

$$n = ((1.96 + 0.845) / (0.5 \ln(1 + 0.33/1 - 0.33)))^2 + 3$$

$$n = 20$$

$$n \text{ Total} = 60$$

4. Criterios de selección

Inclusión:

- Edad entre 18-38 años.
- Con o sin diagnóstico de SOP acorde a los Criterios de Rotterdam

Exclusión:

- Patología sistémica.
- Tratamiento hormonal durante el último mes.
- Embarazo
- Tabaquismo

Eliminación:

No se tiene para este estudio.

X DEFINICIÓN DE VARIABLES

Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidades de expresión
Dependientes				
ADMA	Dimetilarginina asimétrica. Es un inhibidor endógeno y competitivo de la óxido nítrico sintasa, predictor de riesgo cardiovascular.	Concentraciones séricas medidas por HPLC.	Continua	μmol/L

VDMF	Vasodilatación mediada por flujo. Es un marcador de disfunción endotelial, notifica alteraciones en las respuestas vasodilatadoras dependientes del endotelio de la arteria braquial.	Con el brazaete de un baumanómetro se aplica presión de 50 mmHg superior a la tensión arterial sistólica de la paciente durante 5 minutos, después de 60 segundos se mide nuevamente el diámetro de la arteria braquial, se calcula el resultado $D1-D0/D0 \times 100$, El punto de corte de normalidad es $>10\%$.	Binomial	$>10\% = 0$ $\leq 10\% = 1$
Independientes				
FG	La escala de Ferriman-Gallwey utilizada para calificar el hirsutismo derivado de la hiperandrogenismo clínico a través de 9 zonas corporales.	Comprende nueve regiones (bigote, submandibular, interescapular, cara interna de antebrazos, tórax superior, abdomen, área genital, cara interna de los muslos y región lumbar corporales) con puntuación máxima de 36. El diagnóstico se realiza con calificación mayor de 8 puntos.	Ordinal	numérica sin unidades

Testosterona total	Andrógeno secretado naturalmente más potente. En las mujeres tiene tres orígenes; las glándulas adrenales, los ovarios y del metabolismo periférico de la androstenediona.	Concentraciones séricas medidas por espectrometría de masas. Valor normal de: 20-80 ng/dL	Continua	ng/dL
Confusión				
Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud	Se mide según el índice de masa corporal (IMC) peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros (kg/m^2). Se tomarán los criterios de la OMS: Obesidad, $\text{IMC} \geq 30$	Nominal	Normal = 0 Obesidad = 1
RI	Trastorno metabólico caracterizado por una respuesta biológica atenuada a la acción de esta hormona.	Valor M derivado del clamp hiperinsulinémico-euglucémico menor a 6.	Binomial	No RI = 0 RI = 1
Distribución de la grasa corporal (I:AG)	Distribución de la grasa analizando con índice cintura / cadera.	$\text{ICC} = \text{Cintura (cm)} / \text{Cadera (cm)}$ Se considera punto de corte normal valores menores a 0.84 Androide ≥ 0.85	Binomial	Ginoide = 0 Androide = 1

XI PROCEDIMIENTOS

Se acudió diariamente a la consulta externa del departamento de Biología de la Reproducción Humana del Centro Médico Nacional la Raza para identificar

mujeres con SOP. A las que cumplieron con los criterios de selección y aceptaron participar se les pidió que firmaran la carta de consentimiento informado y se citaron en ayuno en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición de la Coordinación de Investigación de Salud del IMSS (UIMN), para determinar RI por clamp H-E, la VDMF (por ultrasonido) y para tomar una muestra de sangre en ayuno para determinar ADMA y Testosterona total.

Las mediciones de todas las variables se llevaron a cabo por personal previamente entrenado y estandarizado en cada uno de los métodos.

La antropometría incluyó peso y estatura con los cuales se evaluó el IMC mediante el cociente entre el peso de un individuo en kilogramos y la talla al cuadrado, $(\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m}^2\text{)})$. Dependiendo del resultado se clasificó en: bajo peso <18.5, normal 18.5-24.9, sobrepeso 25-29.9, obesidad grado I 30-34.9, obesidad grado II 35-39.9, obesidad grado III >40.

Las circunferencias cintura y cadera se midieron en una báscula de pedestal con estadiómetro y cinta métrica no elástica respectivamente, El índice cintura/ cadera se obtuvo por la siguiente fórmula: $\text{ICC} = \text{circunferencia de la cintura (cm)} / \text{circunferencia de la cadera (cm)}$ para valorar la distribución de la grasa y valorar el índice androgénico y se expresa como: androgénico ≥ 0.85 y no-androgénico < 0.84 .

La RI se determinó por Clamp Hiperinsulinémico-euglucémico: se citó a las pacientes con diez horas de ayuno en la unidad metabólica del Centro Médico Nacional siglo XXI, se hizo en base a lo descrito por anteriormente por el doctor DeFronzo (30), para administrar la infusión de insulina y glucosa se colocó un

catéter intravenoso antecubital en cualquiera de los dos brazos, en base a la factibilidad, la infusión de insulina se calculó en base a la superficie corporal (SC), se administró un bolo inicial ($80\text{mU insulina/m}^2 \text{ SC}\cdot\text{min}$ durante 10 minutos) y posteriormente se mantuvo a una tasa constante de $40 \text{ mU insulina/m}^2 \text{ SC}\cdot\text{min}$. Se utilizó insulina de acción rápida (Humulin R), la infusión de glucosa (dextrosa 20% laboratorios Pisa) fue ajustada para mantener la euglucemia (aproximadamente $90\pm 3 \text{ mg/dl}$). Se colocó un catéter intravenoso en posición retrógrada en dorso de la mano contralateral, la cual se mantuvo en un cojín eléctrico, con el objetivo de arterializar la sangre venosa. El catéter distal se utilizó para tomar la muestras de sangre para determinar la glucosa plasmática, las muestras se recolectaron cada 5 minutos durante 180 minutos, el volumen de cada muestra fue de 0.5 cc. Una vez concluido el clamp la paciente recibió un almuerzo sustancioso esto con el objetivo de evitar la hipoglucemia deriva de la infusión de insulina. Se calculó el valor M como parámetro de resistencia a la insulina (RI) (30). Variable paramétrica discreta que se expresa en ($\text{mg/kg}\cdot\text{min}$); o nominal que se expresa con RI cuando $M < 6$.

Para la prueba de vasodilatación mediada por flujo: Se coloco a las pacientes en decúbito dorsal, se midió el diámetro de la arteria braquial derecha, utilizando un ultrasonido Samsung Medisson con sonda lineal de 7 MHz en modo B. Con el brazalete de un baumanómetro se aplico presión de 50 mmHg superior a la tensión arterial sistólica de la paciente durante 5 minutos, después de 60 segundos se midió nuevamente el diámetro de la arteria braquial y se calculo el resultado $D1-D0/D0\times 100$, para lo cual se considera valor normal $>10\%$ de

dilatación (31).

La muestra sanguínea se obtuvo de la primera muestra obtenida antes de iniciar el clamp. La muestra se colocó en tubos sin anticoagulante y se centrifugó a 10,000 rpm para separar el suero, el cual se alícuo en dos tubos para medir ADMA por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (Waters 600, Milford, MA) con detector de fluorescencia modelo 474 y columnas de 4.6 × 250-mm (ODS Hypersil, Keystone Scientific, Bellafonte, PA, y Nova-Pak C18 4 µm), y testosterona total por espectrometría de masas (cromatografía de líquidos-masas).

XII ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico descriptivo se utilizó proporciones y medianas, y para el inferencial U-Mann Withney, Kruskal-Wallis y correlación de Spearman.

XIII CONSIDERACIONES ETICAS

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

XIV FACTIBILIDAD

Es factible ya que las pacientes se obtuvieron del servicio de consulta externa del servicio de biología de la reproducción de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN “La Raza” IMSS. El personal y los recursos materiales estuvieron disponibles en la Unidad Metabólica de Investigación del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. Ciudad de Mexico.

XV RECURSOS FISICOS Y HUMANOS

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

XVI APOYO FINANCIERO

Se conto con el apoyo financiero por CONACYT para llevar a cabo esta investigación.

XVII RESULTADOS

Características generales

Se evaluaron un total de 60 mujeres con edad entre 18 y 38 años, IMC de 18.8 a 44.4 kg/m², FG de 1 a 20 puntos. Se reporta la mediana y el mínimo-máximo de las concentraciones séricas de ADMA (1.14 mmol/L, 0.58-2.15mmol/L),

testosterona total (10.41 ng/dL, 3.57-50.99 ng/dL), así como el valor M (6.20, 1.60-15.30), y la VDMF (16.17%, 6.25-155.0%).

Las pacientes se estratificaron de acuerdo a diferentes atributos, la presencia de SOP (Cuadro 1), resistencia a la insulina (Cuadro 2) y estado nutricional (Cuadro 3).

De acuerdo a la presencia de SOP, se observó que el IMC, el índice androide / ginoide (IA:G) y el FG, así como las concentraciones de ADMA y testosterona fueron mayores en las pacientes con SOP, y la VDMF y la sensibilidad a la insulina fueron menores (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Características de las pacientes estratificadas de acuerdo a la presencia de SOP¹

	SOP, n = 29	No SOP, n = 31	Valor de p*
Edad, años	29 (18, 38)	26 (21, 38)	0.800
IMC, Kg/m ²	33.60 (20.70, 44.40)	23.30 (18.80, 39.40)	0.008
IA:G	1.06 (0.87, 1.22)	0.98 (0.75, 1.22)	0.006
Testosterona ng/dL	13.73 (5.57, 50.99)	7.76 (4.03, 21.78)	0.180
FG	9 (2,20)	4 (1,13)	<0.001
M	4.77(1.60,10.70)	7.05 (2.8,15.3)	0.004
ADMA µmol/L	1.17 (0.58,2.15)	1.07 (0.70,1.45)	0.033
VDMF, %	12.90 (6,25,55.17)	18.18(0,155)	0.033

¹Los datos se expresan como mediana (mínimo, máximo). *U-Mann Whitney

IMC, índice de masa corporal; IA:G, índice androide/ginoide; FG, Ferriman-Gallway.

Respecto a la RI se observó que el IMC, el FG y el I:AG, así como las concentraciones de ADMA y testosterona fueron mayores en las pacientes con RI comparadas con su control de mujeres sin RI. En cambio la VDMF y el valor M fueron menores en las pacientes con RI **(Cuadro 2)**.

Cuadro 2. Características de las pacientes estratificadas de acuerdo con la presencia de RI¹

	RI, n = 29	No RI, n = 31	Valor de p*
Edad, años	30 (18, 38)	26 (21, 38)	0.306
IMC, Kg/m ²	33.50 (20.70, 44.40)	23.70 (18.80, 39.40)	<0.001
IA:G	1.05 (0.86, 1.22)	0.96 (0.75, 1.22)	0.006
Testosterona ng/dL	13.53 (5.98, 50.99)	8.83 (3.57, 21.79)	0.285
FG	9 (3,20)	4 (1,13)	<0.001
M	4.30(1.60,5.90)	7.77 (6.1,15.30)	<0.001
ADMA μmol/L	1.27 (0.58,2.15)	1.04 (0.64,1.26)	0.006
VDMF, %	8.11 (6,25.116.12)	28.83(0,155)	0.001

¹Los datos se expresan como mediana (mínimo, máximo). *U-Mann Whitney

IMC, índice de masa corporal; IA:G, índice androide/ginoide; FG, Ferriman-Gallway.

En relación con el estado nutricional las pacientes se estratificaron de acuerdo a su IMC en dos grupos: con y sin obesidad. Se observó que el FG y el IA:G, así como las concentraciones de ADMA y testosterona fueron mayores en las pacientes con obesidad comparadas con las de peso normal, mientras que la VDMF y la sensibilidad a la insulina fueron menores. **(Cuadro 3)**.

Cuadro 3. Características de las pacientes estratificadas de acuerdo al estado nutricional¹

	Obesidad, n = 31	Sanas n = 29	Valor p*
Edad, años	31 (21, 38)	25 (18,37)	0.002
IMC, Kg/m ²	33.5 (30, 44.4)	22.9 (18.8, 25)	<0.001
IA:G	1.08 (0.89,1.22)	0.93 (0.75,1.09)	<0.001
T ng/dL	13.93 (7.06,51)	6.69 (3.57,21.79)	0.035
FG	9 (1-20)	5 (2,12)	<0.001
M	4.55 (1.6,8.3)	7.70 (2.6,15.3)	<0.001
ADMA μmol/L	1.26 (0.58,2.15)	0.97 (0.64,1.26)	0.001
VDMF, %	8.82 (0,155)	20.83 (6.25,87.87)	0.025

¹Los datos se expresan como mediana (mínimo, máximo). *Kruskal-Wallis

IMC, índice de masa corporal; IA:G, índice androide / ginoide; FG, Ferriman-Gallway

Las pacientes se estratificaron en grupos de acuerdo a la presencia de SOP y obesidad combinadas, resultando cuatro grupos: SOP con obesidad (n = 20), SOP sin obesidad (n = 13), Obesidad (n = 11), y Sanas (n = 16). Esta comparación muestra que el IA:G fue mayor en las pacientes con obesidad ya sea con o sin SOP; mientras que el FG fue mayor en las mujeres con SOP ya sea con o sin obesidad. En cambio, el valor M fue menor en las pacientes con SOP y obesidad comparado con los otros tres grupos. Por otra parte, el ADMA fue mayor en los tres grupos de pacientes comparadas con el grupo de mujeres sanas y la VDMF se encontró disminuida solamente en las mujeres con SOP y obesidad. La

testosterona se comparó solo entre las pacientes con SOP y obesidad con las mujeres sanas encontrando una concentración mayor en las primeras. **(Cuadro 4).**

Cuadro 4. Características de las pacientes estratificadas de acuerdo a grupos de estudio¹

	SOP con Obesidad (n=20)	SOP sin Obesidad (n=13)	Obesidad (n=11)	Sanas (n=16)	Valor de p*
Edad, años	30.5 (21,38)	24 (18,34) ^a	32 (25,38) ^d	25.5 (21,37) ^c	0.016
IMC, Kg/m ²	35.4 (30,44.40)	23.72 (20.7,25.0) ^a	31.60 (30.4,39.40) ^d	22.85 (18.80,24.8) ^{c,f}	<0.001
IA:G	1.08 (0.94,1.22)	0.95 (0.87,1.09) ^a	1.04 (0.89,1.22) ^d	0.90 (0.75,1.03) ^{c,f}	<0.001
Testosterona ng/dL	13.93 (7.06,50.99)	--	--	7.76 (4.03,21.79)	0.060
FG	12.0 (6,20)	7.0 (2,12) ^a	4.0 (1,13) ^b	3.50 (2,8) ^{c,e}	<0.001
M	4.02 (1.6,8.3)	7.51 (2.6,10.7) ^a	6.27 (2.8,7.9) ^{b,d}	7.80 (4.6,15.3) ^{c,f}	<0.001
ADMA μmol/L	1.28 (0.58,2.15)	1.10 (0.64,1.22) ^a	1.24 (0.70,1.45) ^d	0.86 (0.86,1.26) ^{c,f}	0.007
VDMF, %	7.03 (0,40.63)	32.14 (6.25,55.17) ^a	18.18 (4.65,155) ^b	19.24 (0,87.87) ^c	0.002

¹Los datos se expresan como mediana (mínimo, máximo). *Kruskal-Wallis. p<0.05 con U de Mann Whitney para comparación entre grupos: ^aSOP con obesidad vs SOP sin obesidad, ^bSOP con obesidad vs Obesidad, ^cSOP con obesidad vs Sanas, ^dSOP sin obesidad vs Obesidad, ^eSOP sin obesidad vs Sanas y ^fObesidad vs Sanas.

Análisis de asociación

El análisis de correlación mostró que la VDMF se asoció negativamente con el FG y positivamente con el valor M. En cambio, la concentración de ADMA se asoció en forma directa con el IMC e inversamente con el valor M. La testosterona tendió a correlacionar con la VDMF, y el FG con la concentración de ADMA, pero no se alcanzó la significancia estadística (**Cuadro 5**).

Cuadro 5. Análisis bivariado entre VDMF y ADMA con algunas variables de predicción

	VDMF%		ADMA $\mu\text{mol/L}$	
	rho [†]	P*	rho [†]	P*
Edad	-0.186	0.154	0.161	0.269
IMC	-0.221	0.089	0.422	0.002
IA:G	-0.212	0.124	0.204	0.164
T ng/dL	-0.425	0.079	0.251	0.316
FG	-0.458	<0.001	0.263	0.068
M	0.412	0.001	-0.462	0.001

[†]Los datos son coeficiente de correlación de Spearman*.

IMC, índice de masa corporal; IA:G, índice androide/ginoide; FG, Ferriman-Gallway.

Análisis multivariado.

El análisis de regresión logística mostró que el riesgo de presentar una VDMF <10% fue mayor en las mujeres con una calificación de FG >8 (OR = 12.15; IC₉₅ = 3.29, 44.75). Esta asociación se mantuvo aun después de ajustar por el IMC y el valor M. De la misma manera el análisis multivariado de regresión lineal mostró una asociación negativa entre el FG y la VDMF (**Cuadro 6**). En cambio, la

concentración de ADMA se asoció inversamente y en forma limítrofe con el valor M (**Cuadro 7**).

Cuadro 6. Variables asociadas con la VDMF

	Coeficiente $\beta \pm EE$	p	R ²
			0.236
FG	-2.94 \pm 1.01	0.005	
IA:G	49.96 \pm 42.24	0.243	
M	2.57 \pm 1.74	0.146	
IMC	0.67 \pm 0.80	0.402	

FG, Ferriman-Gallway; IA:G, índice androide / ginoide; IMC, Índice de Masa Corporal.

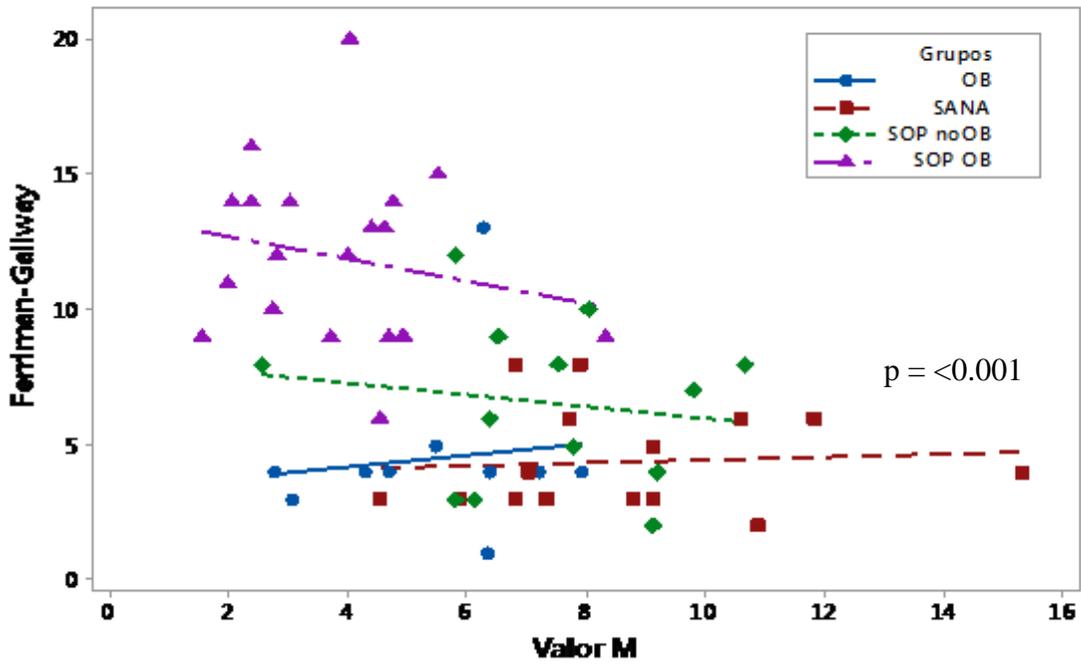
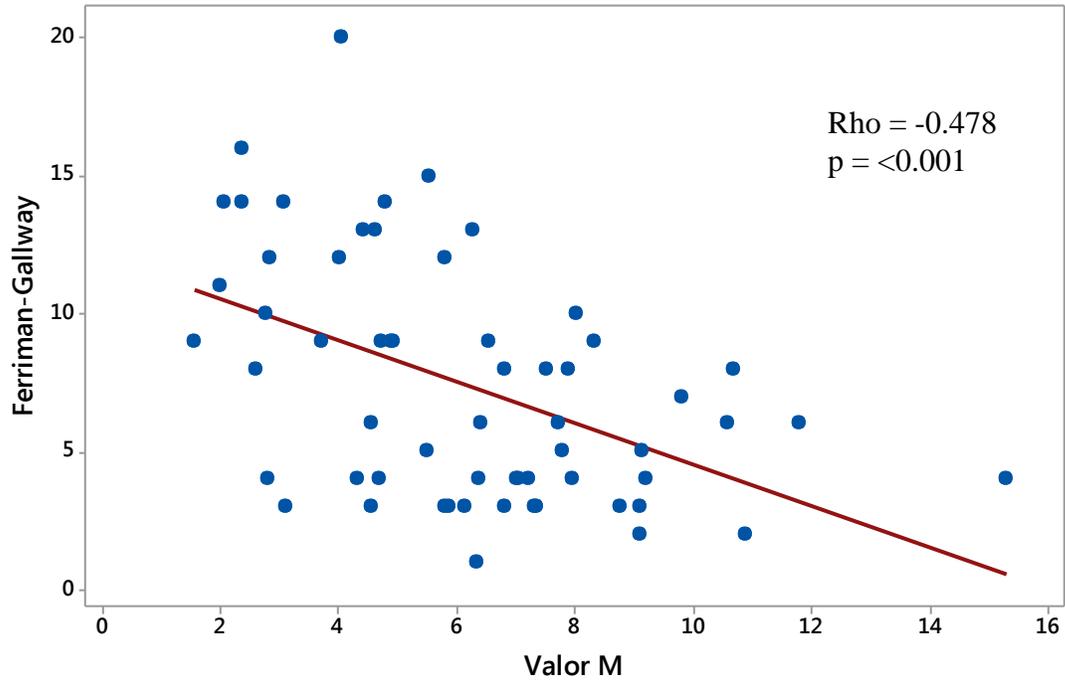
Cuadro 7. Variables asociadas con las concentraciones de ADMA

	Coeficiente $\beta \pm EE$	p	R ²
			0.245
FG	0.00 \pm 0.01	0.977	
IA:G	-0.37 \pm 0.57	0.526	
M	-0.05 \pm 0.02	0.061	
IMC	0.02 \pm 0.01	0.230	

FG, Ferriman-Gallway; IA:G, índice androide / ginoide; IMC, Índice de Masa Corporal.

El valor M se asoció negativamente con el FG ($\rho = -0.478$, $p < 0.001$). El análisis estratificado mostró que esta asociación sólo es significativa para los grupos con SOP ($p < 0.001$) (**Figura 1**).

Figura 1. Diagrama de dispersión del valor M y el FG en el total de la muestra y estratificado por grupos de estudio.



XVIII DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que el DE se asocia con el SOP en forma independiente de la obesidad. Esto se deduce de la comparación intragrupal que muestra que la VDMF fue menor en las pacientes con SOP y obesidad comparada con los otros tres grupos (incluyendo el grupo de sólo obesidad). También se observa en el análisis de correlación y en el multivariado, que muestran que a mayor FG menor es la VDMF.

Los estudios disponibles en la literatura demuestran que el DE se encuentra elevado en las pacientes con SOP, pero no discriminan el efecto de la obesidad ni de la RI. En nuestro estudio, detectamos que el valor M se asoció con los dos marcadores de DE que utilizamos (ADMA y VDMF). Sin embargo, esta asociación desapareció cuando se tomaron en cuenta otras variables como el IMC, la distribución de la grasa y el hiperandrogenismo (Cuadros 6 y 7). Estos resultados sugieren que la RI se asocia con el SOP pero no con el DE.

Las fortalezas de nuestro estudio fueron que pudimos evaluar el daño endotelial a través de la VMDF y el ADMA y discriminar el efecto de la obesidad y de la RI en las pacientes con SOP.

Nuestro número de muestra conformado por 60 pacientes, fue superior a otras series reportadas en la literatura en las que se evaluó las concentraciones séricas de ADMA como marcador de daño endotelial en pacientes con SOP.^{8,9}

Las mediciones de los diferentes parámetros fueron realizadas con el gold estándar; para RI con el clamp euglicémico hiperinsulinémico y para las concentraciones de T por espectrometría de masas.

Existen algunos estudios en pacientes con SOP que evaluaron los niveles plasmáticos de ADMA y han encontrado niveles incrementados en las pacientes con SOP (8,9,10). Los resultados de nuestro estudio resaltan que la dimetilarginina asimétrica se encontró elevada en pacientes con SOP pero también en el grupo de obesidad. En contraste con los estudios que no encontraron asociación entre grupos de SOP y no SOP, nosotros si tenemos todos los grupos. En este estudio se incluyeron pacientes con y sin SOP y con y sin obesidad, así pudimos ver el efecto del HA en el daño endotelial con independencia de la obesidad.

La alteración endotelial no sólo significa deterioro de la vasodilatación arterial, sino que también aumenta la rigidez, la tensión y el estrés oxidativo. En nuestro estudio la VDMF se asoció positivamente con la sensibilidad a la insulina y de forma negativa con el IMC y con la distribución central de la adiposidad, sin embargo la VDMF se encontró disminuida solamente en el grupo de mujeres con SOP y obesidad comparadas con los otros grupos de estudio (7.03, 32.14, 18.18, 19.34 %, $p = 0.002$). Lo que sugiere que este grupo tiene mayor riesgo cardiovascular independientemente de la obesidad.

Nuestras limitaciones fueron la naturaleza del modelo de estudio transversal que no aplica para continuidad, y no fue posible evaluar las concentraciones de testosterona en todos los grupos.

En nuestro estudio pudimos valorar el efecto del daño endotelial en pacientes con SOP por las concentraciones de ADMA y alteraciones endoteliales por medio de la VMDF en los diferentes grupos de estudio de forma independiente de la obesidad y la resistencia a la insulina que acompañan al SOP.

La identificación de las alteraciones que provocan daño endotelial en este grupo de pacientes con SOP, permitirán orientar intervenciones tempranas para prevención y tratamiento con el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular.

XIX CONCLUSIÓN

Este estudio confirma que el DE se asocia con la obesidad central, la RI y el HA. Además encontramos que el riesgo de DE en las pacientes con SOP es independiente de la obesidad como se observó en el análisis multivariado en el que el principal predictor de DE fue el FG analizado tanto con las concentraciones de ADMA como por la VDMF aun después de considerar la presencia de obesidad y RI.

En conclusión, este estudio mostró que el HA en las pacientes con SOP contribuye al daño endotelial independientemente de la obesidad y la resistencia a la insulina.

XX REFERENCIAS

1. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A and Franks S. Polycystic ovary syndrome: Insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med* 2015; 15:72–76.
2. Kumar AN, Naidu JN, Satyanarayana U, Ramalingam K, Anitha M. Metabolic and endocrine characteristics of Indian women with polycystic ovary syndrome . *Int J Fertil Steril*. 2016; 10(1): 22-28.
3. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:599–604.
4. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:119–25.
5. Luque-Ramírez M, Mendieta-Azcona MC, Álvarez-Blasco F, and Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007; 22:3197–3203.
6. Orio F Jr., Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4588–93.

7. Willeit P, Freitag D, Laukkanen J, Chowdhury S, Gobin R, Mayr M, et al. Asymmetric Dimethylarginine and Cardiovascular Risk: Systematic Review and Meta-Analysis of 22 Prospective Studies. *Journal of the American Heart Association*. z(J Am Heart Assoc. 2015;4:e001833 doi: 10.1161/JAHA.115.001833)
8. Heutling D, Schulz H, Nickel I, Kleinstein J, Kaltwasser P, Westphal S, et al. Asymmetrical dimethylarginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:82–90.
9. Charitidou C, Farmakiotis D, Zournatzi V, Pidonia I, Pegiou T, Karamanis N, et al. The administration of estrogens, combined with antiandrogens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethylarginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. *Atherosclerosis* 2008;196:958–65.
10. Moran LJ, Hutchison SK, Meyer C, Zoungas S, Teede HJ. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116:761–70.
11. Onder Pamuk B, Nur Torun A, Kulaksizoglu M, Ertugrul D, Ciftci O, Kulaksizoglu S, et al. Asymmetric dimethylarginine levels and carotid intima-media thickness in obese patients with polycystic ovary syndrome and their relationship to metabolic parameters. *Fertility and Sterility* Vol. 93, No. 4, March 1, 2010.

12. Demirel F, Bideci A, Cinaz P, Camurdan MO, Biberoglu G, Yesilkaya E, et al. Serum leptin, oxidized low density lipoprotein and plasma asymmetric dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidaemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:129–34.
13. Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4650–4658
14. Morán C, Conceptos actuales en hiperandrogenismo, síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina, *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 14, No. 1 Enero-Marzo 2006 pp 25-32
15. Siroen MP, Teerlink T, Nijveldt RJ, Prins HA, Richir MC, van Leeuwen PA. The clinical significance of asymmetric dimethylarginine. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 203–228.
16. Martínez AO, Sánchez de Medina F. Arginina, óxido nítrico y función endotelial. *Arch Pharm* 2004; 45:303-317.
17. Boger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) modulates endothelial function-therapeutic implications. *Vas Med* 2003; 8:149-151.
18. Boger RH. The emerging role of ADMA as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003;59:824–33.

19. Cooke J. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation* 2004;109:1813–9.
20. Booger RH, Maas R, Schulze F, Schwedhelm E. Elevated levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a marker of cardiovascular disease and mortality. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1124–9.
21. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005;97:e53–9.
22. Valkonen VP, Palva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001;358:2127–8.
23. Krempf TK, Maas R, Sydow K, Meinertz T, Boger RH, Kahler J. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. *Eur Heart J* 2005;26:1846–51.
24. Arikan S, Akay H, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. *Fertil Steril* 2009;91:450–5.

25. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makrigiannakis A, et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5088–95.
26. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235–41.
27. Rizzo M, Berneis K, Spinass G, Rini GB, Carmina E. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome on cardiovascular risk. *Fertil Steril* 2009;91:1563–7.
28. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5592–6.
29. Diamanti Kandaraki E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, et al. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest* 2006;36:691–7.
30. DeFronzo R, Tobin J, Reubin A. Glucose Clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237(3): E214-E223. 1979.

31. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 20;168(1):344-51



Anexo 1. – Carta de consentimiento informado.

Carta de consentimiento informado para participar en el proyecto:
"Concentraciones séricas de dimetilarginina asimétrica y disfunción endotelial en mujeres obesas con Síndrome de Ovario Poliquístico"

Ciudad de México, a _____ de _____ del año 201
Número _____ de Registro _____
Sra. _____

Se le invita a participar en una protocolo diseñado para evaluar la correlación entre los niveles de andrógenos en sangre y las alteraciones que se producen en el flujo de la arteria braquial, así como las concentraciones séricas de dimetilarginina asimétrica que se llevará a cabo por la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, ubicada en el cuarto piso del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI y el servicio de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3. "Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez", del Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, su participación en este protocolo es totalmente voluntaria: SI USTED NO DESEA PARTICIPAR, NO TIENE QUE HACERLO, le suplicamos tomarse el tiempo para leer este documento y manifestar cualquier duda que pudiera surgir, se le informa que usted se encuentra en absoluta libertad de abandonar el protocolo en cualquier momento, si es que así lo desea sin que esto afecte la atención brindada por el instituto Mexicano del seguro social. Las mujeres en edad reproductiva con síndrome de ovario poliquístico tienen mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, estos incluyen factores de riesgo controlables como dislipidemia, la hipertensión, diabetes y obesidad. De hecho, una de cada tres mujeres mueren de enfermedades cardiovasculares.

El eco-Doppler es siempre la primera prueba que se debe realizar, ya que es segura, fiable, disponible en la mayoría de los centros sanitarios y no invasiva, por lo que está exenta de riesgos para el paciente.

El objetivo del estudio es correlacionar las concentraciones séricas de ADMA y la VDMF con el hiperandrogenismo en un grupo de pacientes con y sin síndrome de ovario poliquístico, y con y sin obesidad.

Para evaluar los cambios anatomofuncionales de la arteria braquial se me ha explicado que mi participación en el estudio consistirá en permitir o no realización de un ultrasonido doppler de la arteria braquial, un clamp hiperinsulinémico- euglucémico así como también toma de muestra de sangre para determinaciones hormonales.

A su llegada se le realizará una prueba de embarazo en orina y se entregará el resultado, posteriormente se procederá a realizar antropometría que consiste en realizar la medición con una báscula con estadímetro de peso y talla, posteriormente medición de cintura y cadera con una cinta no elástica. En un segundo tiempo un ultrasonido doppler de arteria braquial en el cual se empleará un equipo marca Samsung Medison Sonoace R3 con transductor lineal de 7.5 a 13 MHz, que se ubicará en el brazo de la mano izquierda. Dicha exploración se realizará en una habitación con medidas adecuadas y luz atenuada, para lograr una mejor apreciación de los detalles, con el paciente en decúbito supino sobre una camilla, cuello en extensión y ligeramente rotado, con ambos brazos en supinación, pegados al cuerpo.

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

Durante el tiempo del estudio usted deberá permanecer acostada y no podrá levantarse de la cama, en este lapso usted podrá ver televisión o tomar una siesta. Una vez concluidas las 3 horas se retirará la infusión de insulina y se mantendrá la infusión de glucosa por espacio de 1 a 2 horas más. Durante este tiempo se proporcionará un almuerzo sustancioso (generalmente hamburguesa de pollo o res, papas fritas, refresco y postre) para que no se le vaya a “bajar el azúcar”. Una vez que

usted haya terminado de comer y que la glucosa se encuentre establece procederá a retirar ambos catéteres y el estudio habrá terminado. Los riesgos que conlleva el clamp incluyen: dolor o “moretón” en sitio donde se coloquen los catéteres. En ocasiones aisladas puede haber una “baja de azúcar”, sin embargo este riesgo es mínimo, la cantidad total de sangre extraída será de 40- 50ml, lo cual no representa ningún riesgo para su salud.

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

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

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

Nombre y firma de la paciente o de quien autoriza

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2

Anexo 2. – Cronograma de trabajo.

Actividad	Abril 2017	Mayo 2017	Junio 2017- Agosto 2018	Septiembre- Diciembre 2018	Enero- Febrero 2019
Investigación bibliográfica	XXX				
Elaboración del proyecto de tesis		XXX			
Presentación al comité local		XXX			
Recolección de datos			XXX		
Análisis bioquímicos			XXX		
Elaboración del reporte escrito			XXX		
Presentación de tesis				XXX	
Envío para su publicación					XXX