



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DR.EDUARDO LICEAGA

UNIDAD GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**ASOCIACION DE OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES QUE
PRESENTAN DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA
OBSTETRICIA

PRESENTA

GRISELDA ROJAS MARTÍNEZ

ASESOR

DR. PAULINA CORREA GARCIA

CIUDAD DE MEXICO

2019



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.

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------------------------|-----------|
| Agradecimientos | 3 |
| Abreviaturas | 4 |
| Resumen | 5 |
| I. Marco teórico | 6 |
| 1.1 Introducción | 6 |
| 1.2 Epidemiología | 6 |
| 1.3 Genética | 6 |
| 1.4 Fisiopatología | 7 |
| 1.5 Clínica | 11 |
| 1.6 Diagnóstico | 13 |
| 1.7 Diagnóstico diferencial | 14 |
| 1.8 Tratamiento | 14 |
| 1.9 Obesidad y Resistencia a la insulina | 18 |
| II. Justificación | 19 |
| III. Hipótesis | 20 |
| IV. Objetivos | 20 |
| 4.1 Objetivo General | 20 |
| 4.2 Objetivo Especifico | 20 |
| V. Material y Métodos | 20 |
| 5.1 Tipo y Diseño de estudio | 21 |
| 5.2 Universo | 21 |
| 5.3 Periodo de Tiempo | 21 |
| 5.4 Muestra | 21 |
| 5.5 Criterios de Selección | 22 |
| 5.6 Variables y escalas de medición | 23 |
| 5.7 Recolección de datos y análisis estadístico | 25 |
| 5.8 Implicaciones éticas del estudio | 25 |
| VI. Resultados | 26 |
| VII. Discusión | 31 |
| VIII. Conclusión | 32 |
| IX. Referencias | 33 |

AGRADECIMIENTOS

A la primera persona que agradezco que fue un gran apoyo en mi familia que me entristece muchísimo que no estés para ver todo lo que he logrado por que parte de esto es gracias a ti que siempre estuviste pendiente y fuiste más que un padre para nosotras y se que estarías súper orgulloso de vernos mi abuelito que está en el cielo pero que sigue cuidando de mi gracias.

Al pilar de mi familia, una mujer que a pesar de todas las adversidades logro sacarnos adelante y sigue ahí pendiente de cada una de nosotras, esto es gracias a ti a tus cuidados, tus consejos a que siempre has estado paso a paso desde el principio a fin de esta etapa, este logro es también tuyo, gracias mama.

A mis hermanas que a pesar de las diferencias que podemos tener siempre estamos ahí en las buenas y en las peores apoyándonos en todo. Mis queridos sobrinos que siempre están ahí dando lata y haciéndome reír y recordar que hay cosas divertidas en esta vida.

En esta etapa son pocas las personas en las cuales puedes apoyarte y confiar por que difícilmente encuentras amistades reales y yo tuve la fortuna de hacerlo de encontrar a esa personita que está ahí de manera incondicional en los buenos y malos momentos, en los peores, en los castigos y los aplausos, a quien puedes contarle tus problemas sin temer a ser criticada quien sabes que te dará un buen consejo sin esperar nada a cambio de ti simplemente porque de verdad te quiere, esa persona que te acompaña día a día y hace que la residencia sea diferente, esa persona a la que admiras y sabes que cada día te enseña cosas nuevas, quien está contigo preocupándose por tus cosas y regañándote por lo que haces mal, quien celebra tus triunfos y quien llora tus fracasos, definitivamente no se que hubiera hecho sin todos tus consejos sin tu compañía en todos los momentos y sin tu apoyo incondicional, definitivamente la residencia no sería la misma sin ti, gracias a ti mi mejor amiga, gracias por estos 3 años de amistad se que durara por siempre, gracias por todo Alesita, te quiero muchísimo, tú lo sabes.

A todos y cada uno de mis maestros de los cuales aprendí muchísimas cosas y me llevo lo mejor de cada uno, gracias por sus consejos sus regaños su paciencia para enseñarme.

Gracias a dios por permitirme llegar hasta aquí, gracias a todas y cada una de las personas que han estado conmigo y me han ayudado a culminar esta etapa.

ABREVIATURAS

AE-PCOS = Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico

AOC = Anticonceptivos orales combinados

CYP17 = Citocromo P450-c17

DHEA = Dehidroepiandrosterona

DHEAS = Sulfato de dehidroepiandrosterona

FSH = Hormona folículo estimulante

GnRH = Hormona liberadora de gonadotropina

HAM = Hormona antimülleriana

HOMA-IR = Modelo de homeostasis para la valoración de la resistencia a la insulina

IGF = Factor de crecimiento similar a la insulina

IMC = Índice de masa corporal

LH = Hormona luteinizante

NIH = Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos

SHBG = Globulina fijadora de hormonas sexuales

SOP = Síndrome de ovario poliquístico

TNF = Factor de necrosis tumoral

17 OHP = 17 Hidroxiprogesterona

RESUMEN

Marco teórico: El síndrome de Ovario Poliquístico es un trastorno endocrino, metabólico de probable origen genético heterogéneo y complejo de etiología no clara. Influido por factores ambientales como la nutrición y la actividad física. Sus principales características son datos de hiperandrogenismo (Hirsutismo, acné) y trastornos menstruales. Se asocia con obesidad generalmente central, y anormalidades metabólicas como la resistencia a la insulina. La prevalencia del SOP en diferentes poblaciones es del 3% al 7% en mujeres en edad reproductiva, en México es reportada en un 6%. Existe una fuerte asociación en pacientes obesas, que presentan resistencia a la insulina, derivado de lo anterior es importante contar con datos estadísticos significativos, que nos revelen, si la asociación de pacientes con IMC menor disminuye el riesgo de resistencia a la insulina, para a su vez disminuir la prevalencia de comorbilidades asociadas como: Diabetes Mellitus y síndrome metabólico. Debido a que las pacientes diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico en este hospital no cuentan con tomas de glucosa e insulina, se subestima la asociación entre ambas variables, por lo que es necesario establecer una guía de manejo para la toma de estos reactantes. **Objetivo:** Identificar la asociación entre la resistencia a la insulina y la obesidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico para realizar de manera sistemática y organizada la toma de glucosa e insulina a todas las pacientes que se estudian por este diagnóstico. **Material y métodos:** Se revisaron expedientes de mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico como criterio de inclusión, durante el periodo 1 enero 2018 al 1 enero 2019. Se realizó inicialmente la recolección y descripción de datos posteriormente se identificó una asociación entre la resistencia a la insulina y la obesidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. **Resultados:** Con base en los criterios de inclusión y exclusión, se analizaron 275 expedientes de pacientes con Síndrome de ovario poliquístico. El promedio de edad de las pacientes fue de 24 años con una desviación estándar de 5 años. El rango de edad de las pacientes incluidas en nuestro estudio fue de 15 años como mínimo hasta los 35 años como máximo. En promedio el Índice de Masa Corporal fue de 27 con una desviación estándar de 1.7. Con base en la clasificación propuesta por la OMS, solo el 11% de nuestras pacientes tenían un peso normal, 84% se encontraban dentro de la clasificación de sobrepeso y 4% tenían obesidad. Con base en el índice HOMA, dividimos a nuestras pacientes en 2 grupos, con Resistencia a la insulina (RI) si presentaban un índice HOMA ≥ 3 y sin Resistencia a la insulina con un HOMA ≤ 2.9 . Al hacer la comparación entre estos grupos con base en la edad, observamos que no hubo diferencia estadísticamente significativa respecto al promedio de edad de las pacientes (24.2 vs 24.6 años, con un $p=0.459$). Observamos que el porcentaje de mujeres con Resistencia a la insulina fue diferente entre las categorías de IMC; mientras que, en las pacientes con un peso normal, solo el 3.3% presentaron RI, el 35.7% de las pacientes con sobrepeso presentaron RI y hasta el 80% de las pacientes con Obesidad presentaron RI. Encontramos que las pacientes con SOP que presentaron Sobrepeso tuvieron 9.6 veces más riesgo de desarrollar Resistencia a la insulina, en comparación con las pacientes que tenían un peso normal, siendo estadísticamente significativo ($p=0.03$). Esta asociación incrementó en las pacientes con Obesidad, ya que presentaron aproximadamente 95 veces más riesgo de tener Resistencia a la insulina, en comparación con las pacientes que tuvieron un peso normal; esta asociación fue estadísticamente significativa ($p=0.001$).

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, obesidad, resistencia a la insulina

I.- MARCO TEORÍCO

1.1 INTRODUCCIÓN

El síndrome de Ovario Poliquístico es un trastorno endocrino, metabólico de probable origen genético heterogéneo y complejo de etiología no clara, es la causa más común de infertilidad, hiperandrogenismo, irregularidad ovulatoria y menstrual en las mujeres, con frecuencia se manifiesta durante la adolescencia, influido por factores ambientales como la nutrición y la actividad física. Sus principales características son datos de hiperandrogenismo (Hirsutismo, acné) y trastornos menstruales. Se asocia con obesidad generalmente central, y anormalidades metabólicas como la resistencia a la insulina.

El síndrome es heterogéneo clínica y bioquímicamente, la causa de este es desconocida. Una considerable evidencia sugiere que surge como un rasgo complejo de contribuciones de factores hereditarios y no hereditarios intrauterinos y extrauterinos, entre los cuales la resistencia a la insulina y la obesidad son los más comunes. Esta disfunción ovárica es única: parece ser intrínseca y se caracteriza por esteroidogénesis ovárica anormal y foliculogénesis que se manifiestan clínicamente por exceso de andrógenos y anovulación.

El SOP originalmente fue descrito por Stein y Leventhal en 1935 como la asociación de amenorrea con ovarios poliquísticos; cinco de los siete casos originales tenían hirsutismo o acné y cuatro tenían obesidad. En los últimos 25 años, se han desarrollado criterios de diagnóstico aceptados internacionalmente basados en varias combinaciones de hiperandrogenismo, anovulación y un ovario poliquístico que de otra manera no se explican, todos ellos abarcados por los criterios de consenso de Rotterdam. Actualmente los más utilizados son los criterios de La Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS).

Los factores de riesgo que se han asociado al desarrollo del SOP son:

- Menarca temprana
- Antecedente familiar del SOP
- Incremento excesivo del IMC al inicio de la menarca.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia del SOP en diferentes poblaciones es del 3% al 7% en mujeres en edad reproductiva, encontrándose en el 60-80% en mujeres con hiperandrogenismo, la prevalencia en México es reportada en un 6%.

Se estima que lo padecen 4% de las mujeres en edad fértil. La prevalencia de obesidad en México se ha incrementado rápidamente como consecuencia de los estilos de vida sedentarios y con elevado consumo de azúcares refinados y grasas saturadas. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006 reportó una prevalencia de sobrepeso y obesidad cercana al 70% en mujeres mayores de 20 años.

1.3 GENÉTICA

El SOP es un rasgo genético complejo, en el que múltiples variantes genéticas y factores ambientales interactúan para fomentar el desarrollo del trastorno. La base hereditaria fue

establecida por estudios e informes de gemelos que demostraron una prevalencia aumentada en parientes de primer grado de mujeres afectadas.

Las principales dianas genéticas para las variantes que se han identificado incluyen genes que regulan la secreción y acción de gonadotropinas, foliculogénesis ovárica, secreción y acción de insulina, biosíntesis y acción de andrógenos.

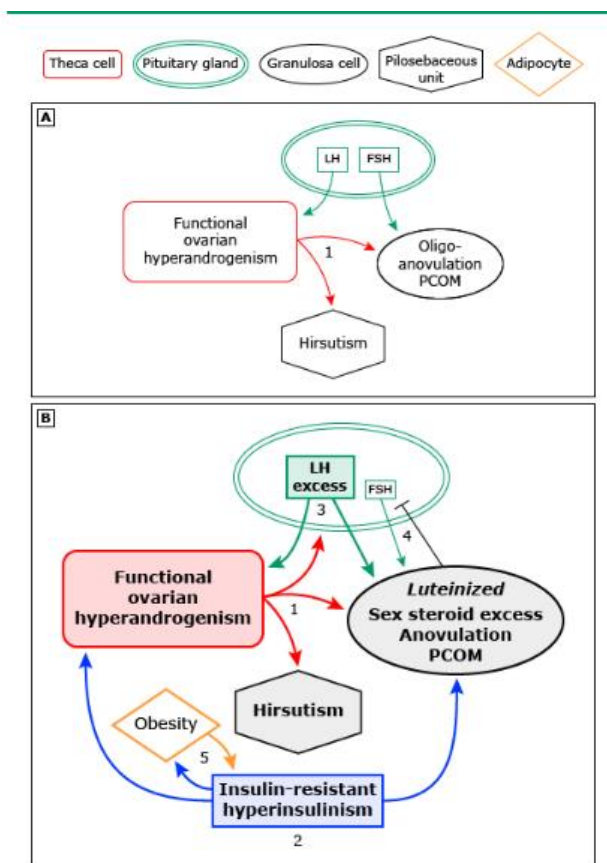
En los primeros estudios de replicación y asociación del genoma del SOP, realizados en individuos, se identificaron tres locus que se asociaron significativamente con este síndrome: dos locus en el cromosoma 2 y un tercer locus en el cromosoma 9.

1.4 FISIOPATOLOGIA

Los mecanismos de fisiopatología para síndrome de ovario poliquístico incluyen:

Desregulación de la esteroidogénesis de células de teca. El patrón de secreción de esteroides en SOP generalmente indica una hiperactividad generalizada de toda la cascada esteroidogénica ovárica, con una elevación prominente en 17OHP que indica una regulación anormal de las actividades del citocromo P450c17, que están codificadas por CYP17. El citocromo P450c17 tiene actividad tanto de 17-hidroxilasa como de 17,20 liasas, y este último es el paso limitante de la velocidad en la formación de andrógenos.

La producción de andrógenos dentro del ovario está fuertemente regulada, se requiere andrógeno como el sustrato para la formación de estrógenos y en sí mismo se requiere para una fertilidad óptima. Sin embargo, el andrógeno excesivo altera el desarrollo folicular ovárico. En la etapa de

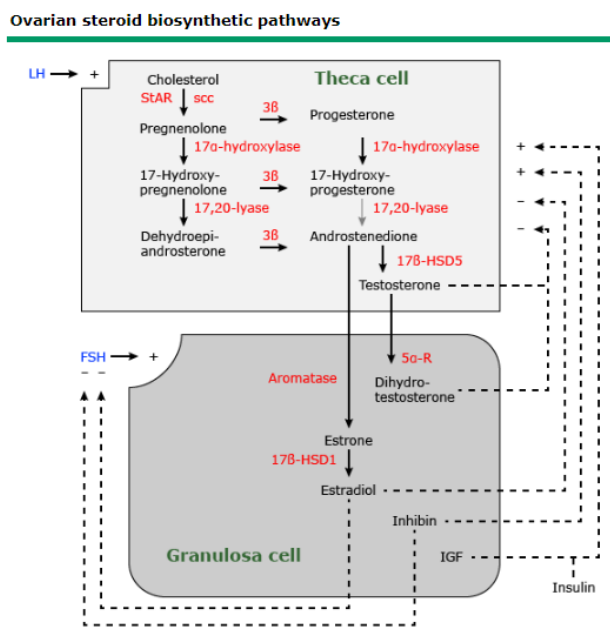


desarrollo del folículo antral pequeño, la LH (hormona luteinizante) estimula las células de la teca ovárica para formar andrógenos y la hormona estimulante del folículo (FSH) estimula las células de la granulosa para formar estrógenos.

Normalmente, la producción de andrógenos de las células de la teca se coordina con la producción de estrógenos de las células de la granulosa por mecanismos intraováricos. Dentro del ovario, la respuesta a la LH está modulada por el equilibrio entre los procesos de regulación descendente y de regulación ascendente. La regulación descendente resulta en parte de que los sitios de unión al receptor de LH están desensibilizados por los niveles elevados de LH ("desensibilización homóloga"). En parte, la formación de andrógenos por P450c17 en

respuesta a la LH está regulada a la baja por andrógenos y estrógenos. La regulación descendente está compensada por factores celulares de la granulosa que regulan al alza las actividades de P450c17, particularmente los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) y la inhibina.

Disfunción de células de la granulosa. Las células de la granulosa recubren el antro del folículo ovárico. Forman estrógeno y proporcionan factores de crecimiento que regulan el desarrollo de folículos y ovocitos. Las acciones de los andrógenos en las células de la granulosa son necesarias para un crecimiento óptimo del folículo en respuesta a las gonadotropinas. Los andrógenos normalmente estimulan la transformación de los folículos primordiales a folículos primarios. El andrógeno normalmente se sinergiza con la FSH para inducir los receptores de LH en las células de la granulosa y permite su formación de progesterona en respuesta a la LH como los primeros pasos para la luteinización del folículo preovulatorio.



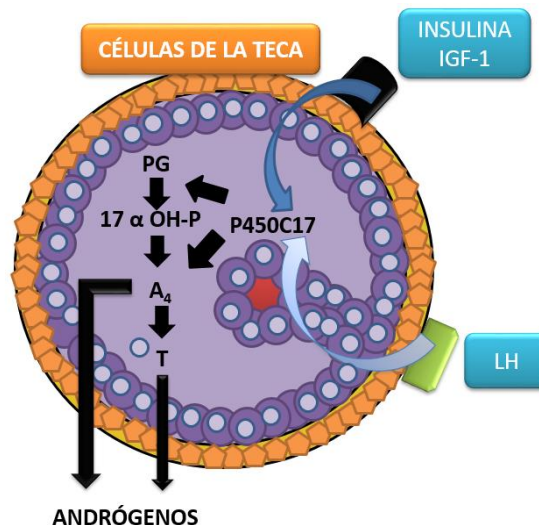
En el SOP, el exceso de andrógenos intraovarios causa la disfunción de las células de la granulosa que subyace a la anovulación. El exceso de andrógenos estimula un número anormalmente grande de pequeños folículos para crecer. También contribuye a la luteinización prematura del folículo, es decir, luteinización de células granulosas en la fase folicular media, que parece ser la base para la detención de la maduración folicular que dificulta la aparición de un folículo dominante y, por lo tanto, da lugar a oligoanovulación. La mayor proliferación de folículos pequeños y la detención de la maduración en la etapa antral del desarrollo del folículo que resulta del exceso de andrógenos son la base del

SOP y anovulación. La estimulación androgénica de la proliferación de células de la granulosa en el desarrollo temprano del folículo probablemente causa el aumento de la producción de hormona anti-Mülleriana (HAM) en el SOP. Sin embargo, también es posible que la disfunción de las células granulosas en el SOP sea una manifestación de un defecto intrínseco en la regulación intraovárica de la foliculogénesis. Por lo tanto, los factores celulares de la granulosa dependiente de la FSH, como la inhibina B que son estimulantes de andrógenos, pueden reflejar la disfunción intrínseca de las células de la granulosa.

Hiperinsulinismo. Resistencia a la insulina. El hiperinsulinismo es un factor agravante en aproximadamente la mitad de las pacientes con SOP, que manifiestan una resistencia excesiva a la insulina en relación con el grado de obesidad (índice de masa corporal [IMC]). La resistencia a la insulina suele ser leve, particularmente en la fase de desarrollo del síndrome.

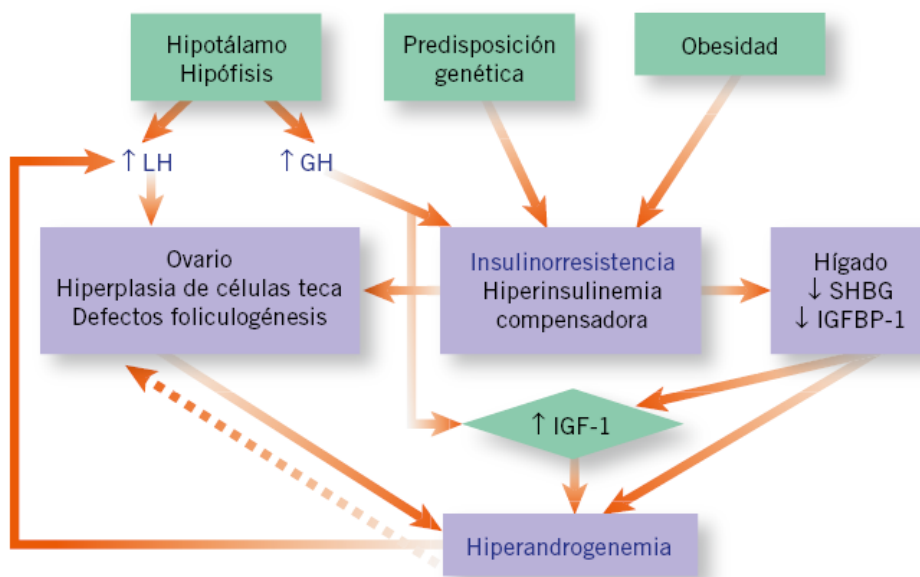
La resistencia a la insulina del SOP es notable porque es selectiva de los tejidos para algunos efectos metabólicos de la insulina. Mientras que los tejidos como el músculo esquelético son resistentes a la acción de la insulina en el metabolismo de la glucosa, la hiperinsulinemia

compensatoria provoca un exceso de acción de la insulina en tejidos tales como el ovario y la grasa. Las vías de señalización siguen siendo sensibles a muchas acciones de la insulina similares a factores de crecimiento, proteínas anabólicas y lipogénicas. Estas acciones de la insulina agravan la desregulación esteroidogénica y contribuyen a la obesidad y la acantosis nigricans, que son comorbilidades comunes del SOP. En las pacientes obesas con SOP se ha encontrado resistencia a la insulina en aproximadamente 62-75%, en tanto en las no obesas 31%.



El hiperinsulinismo, cuando está presente, es un factor agravante importante en la patogénesis de SOP porque agrava el hiperandrogenismo. La hiperinsulinemia sensibiliza a las células de la teca ovárica desregulada intrínsecamente para secretar el exceso de andrógenos en respuesta a la LH. Lo hace invirtiendo la desensibilización homóloga inducida por LH de los sitios de unión a LH, que regulan al alza las actividades de P450c17. La insulina también regula por incremento la formación de testosterona mediante la 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa a través de un factor de transcripción que estimula la adipogénesis. El exceso de insulina también se sinergiza con el exceso de andrógenos y FSH para inducir los receptores de LH en las células de la granulosa, lo que contribuye a la luteinización prematura de las células de la granulosa.

Uno de los grandes misterios sobre el SOP es si el hiperandrogenismo podría causar resistencia a la insulina. Los andrógenos in vitro ejercen algunos efectos anti-insulina. Una variedad de estudios indican que la administración de andrógenos orales o dosis virilizantes de andrógenos en humanos causa resistencia a la insulina.

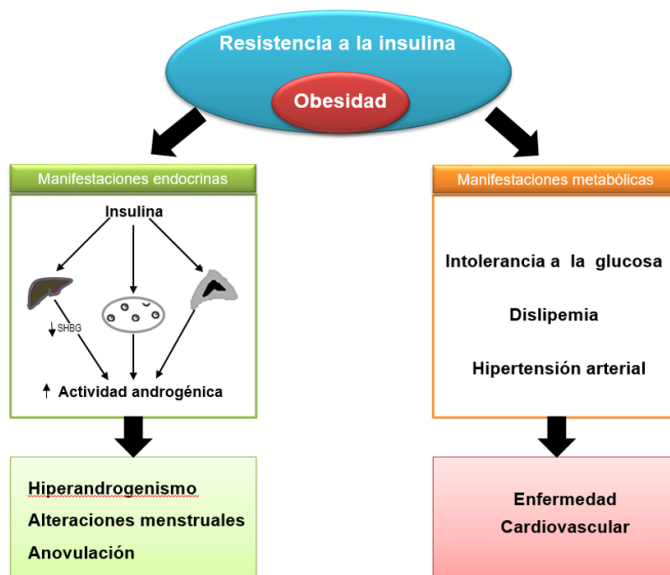


Anomalías de gonadotropina. El aumento de LH, a menudo acompañado por una disminución de FSH, fue la primera anomalía de laboratorio identificada en el SOP clásico y se pensó históricamente que desempeña un papel en su patogénesis al aumentar la producción de andrógenos en los ovarios. Investigaciones posteriores demostraron que la LH sérica está elevada solo en aproximadamente la mitad de los pacientes con SOP con hiperandrogenismo. Además, el fenómeno de desensibilización homólogo limita el exceso de andrógenos ováricos en respuesta al exceso de LH, excepto en presencia de hiperinsulinismo resistente a la insulina.

La evidencia sugiere que el aumento de LH observado en pacientes con SOP se debe principalmente a que el andrógeno interfiere con la retroalimentación negativa de los esteroides sexuales. La LH sérica responde mal a la retroalimentación negativa de estrógeno-progestina en SOP y esta resistencia se supera con el tratamiento antiandrogénico.

En casos más graves de SOP, el exceso moderado de testosterona estimula la secreción de LH, además, las células de la granulosa que han sido luteinizadas prematuramente, un proceso al que contribuye el hiperinsulinismo, ahora segregan estrógenos en respuesta a la LH así como a la FSH. El efecto de retroalimentación negativa del exceso de estradiol resultante puede explicar los niveles significativamente bajos de la FSH en pacientes con SOP.

Obesidad. Aproximadamente la mitad de los pacientes con SOP son obesos, y al menos un tercio de los pacientes con SOP no obesos tienen un aumento de la grasa intraabdominal. La razón de la alta prevalencia de obesidad en el SOP no está del todo clara. El hiperinsulinismo de la resistencia a la insulina parece ser un factor importante, ya que los estudios in vitro indican que la señalización de la insulina en el tejido adiposo subcutáneo humano está intacta en el SOP. La señalización de la insulina es de gran importancia para el tamaño y la función del depósito de tejido adiposo: estimula la adipogénesis y la lipogénesis, al tiempo que inhibe la lipólisis.



La obesidad agrava la clínica del hiperandrogenismo al aumentar la resistencia a la insulina, los mecanismos por los cuales la obesidad causa resistencia a la insulina no están claros, pero incluyen adipocinas sensibilizantes a la insulina deficientes como adiponectina y citocinas proinflamatorias excesivas como el TNF-alfa que son secretadas por macrófagos únicos del tejido adiposo. En el SOP la grasa visceral contribuye más a la resistencia a la insulina que la grasa abdominal.

La obesidad también suprime los niveles de gonadotropina al acelerar su metabolismo. Por lo tanto, se debe sospechar la obesidad como la causa de la irregularidad menstrual cuando el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y la LH son normales en mujeres obesas con SOP con niveles de testosterona ligeramente elevados.

1.5 CLINICA

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el SOP son:

Trastornos menstruales

- Amenorrea 60 %,
- Opsomenorrea 30- 35%

Datos de Hiperandrogenismo

- Hirsutismo 60%
- Acné 15-15%
- Alopecia 5%
- Virilización

Sin embargo, hay reportes que entre un 4 % a 20% de las pacientes con SOP pueden ser regulares o eumenorreicas y pueden presentar un aumento en la comorbilidad como obesidad y diabetes tipo 2. La acantosis nigricans se presenta con frecuencia en el SOP y resistencia a la insulina, predomina en mujeres obesas, y su localización es en pliegues de flexión.

En el SOP sus características clave son el oligo o anovulación y el hiperandrogenismo, Otra característica son los ovarios poliquísticos en la ecografía pélvica, la infertilidad debida a la oligoovulación, la obesidad y la resistencia a la insulina.

- **ANOMALÍAS REPRODUCTIVAS**

Disfunción menstrual. La disfunción menstrual en el SOP se caracteriza por oligo o amenorrea, causada por una ovulación infrecuente o ausente. Las mujeres afectadas pueden tener una menarca normal o ligeramente retrasada seguida de ciclos irregulares.

Dinamicasecretora de gonadotropina. Muchas mujeres con SOP tienen una dinámica secretora de gonadotropina anormal. Más comúnmente, hay un aumento en los niveles medios de LH. La concentración sérica de hormona FSH puede ser normal o baja en el SOP, lo que lleva a un aumento en la relacion LH / FSH en comparación con el ciclo normal. Sin embargo, ni una concentración sérica elevada de LH ni un aumento en la relacion LH / FSH es parte de los criterios de diagnóstico para SOP.

La reducción de los eventos ovulatorios en el SOP lleva a una secreción deficiente de progesterona. Por lo tanto, las mujeres con SOP pueden tener una estimulación mitogénica constante del endometrio, lo que lleva a un sangrado intermitente o un sangrado uterino anormal.

Anomalías ováricas. Los hallazgos ováricos en el SOP incluyen folículos múltiples, pequeños, preantrales y antrales en una ubicación periférica, con aumento del volumen del estroma. Histológicamente, hay una corteza engrosada y esclerótica del ovario, que da la apariencia de una cápsula blanca lisa.

Desarrollo folicular. El desarrollo y la función folicular son anormales en el SOP, incluidos los patrones en la producción del fluido folicular. El crecimiento de las etapas posteriores (antrales) de

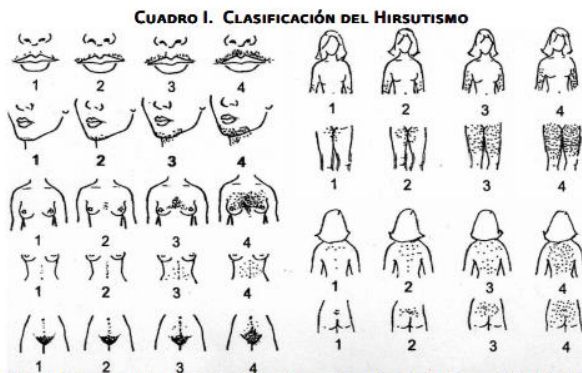
los folículos tiende a detenerse entre 5 y 8 mm de diámetro, mucho más pequeño que el folículo maduro destinado a ovular.

Infertilidad anovulatoria. Las pacientes con SOP cursan con infertilidad secundaria a ciclos anovulatorios. La tasa de aborto espontáneo es de 20% a 40% más alta que la línea de base en la población obstétrica general.

- **HIPERANDROGENISMO**

El hiperandrogenismo es la segunda característica definitoria del SOP. Esto se manifiesta clínicamente por hirsutismo, acné y calvicie de patrón masculino. En raras ocasiones, puede producirse un aumento de la masa muscular, profundización de la voz o clitoromegalia, pero estos hallazgos sugieren otras causas de virilización, como la hipertecosis o una neoplasia del ovario o glándula suprarrenal.

El hirsutismo se define como el exceso de vello terminal (grosso y pigmentado) en una distribución masculina y se observa comúnmente en el labio superior, la barbilla, periareolar y en la línea alba del abdomen inferior, valorándose mediante la escala de FerrimanGallwey > 8. Las pacientes con SOP presentan hirsutismo aproximadamente en un 75%. Las limitaciones de esta escala es la evaluación subjetiva del vello corporal por el evaluador.



Clasificación del hirsutismo mostrando los grados desde hirsutismo mínimo (grado 1) a franca virilización (grado 4). Los índices en cada una de estas áreas se suman: un índice de 8 o más indica hirsutismo.
Fuente: Hatch R et al. Am J Obstet Gynecol 1981;140(7):815-827. Adaptado de Ferriman D and Gallwey JD y Moncada-Lorenzo E.

Según el andrógeno medido y la técnica empleada, entre el 50% y el 90% de las mujeres con SOP tienen niveles elevados de andrógeno en suero. En las mujeres que presentan síntomas hiperandrogénicos, medimos las concentraciones séricas totales de testosterona porque proporciona la mejor estimación general

de la producción de andrógenos, Aunque la testosterona libre en suero puede ser la prueba más sensible para detectar la presencia de trastornos hiperandrogénicos.

- **CUESTIONES METABOLICAS**

Obesidad y resistencia a la insulina. Al menos la mitad de las mujeres con SOP son obesas. La mayoría de las mujeres, también son hiperinsulinémicas y resistentes a la insulina, independientemente de la obesidad. En las mujeres con SOP la incidencia de obesidad está entre 50 y 75% (IMC >30). En muchas de estas pacientes se presenta una distribución central de la grasa.

La hiperandrogenemia tiene un efecto menor sobre la resistencia a la insulina del SOP; sin embargo, la hiperinsulinemia contribuye al hiperandrogenismo tanto directamente (a través de la estimulación de la biosíntesis de andrógenos en la célula de la teca ovárica) como indirectamente

a través de sus efectos supresores sobre la producción de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) en el hígado.

1.6 DIAGNOSTICO

Debido a la variabilidad y a la complejidad de su fisiopatología se han hecho varios intentos para definir criterios para su diagnóstico. Los primeros que se establecieron fueron los del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) en 1994:

- Exceso de andrógenos (Clínica y por laboratorio)
- Disfunción ovárica (oligo-ovulación y/ o Poliquistosis ovárica morfológicamente)

Posteriormente en el año 2003 el Consenso de Rotterdam considera al mismo como un síndrome de disfunción ovárica, siendo sus principales características el hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos morfológicamente.

Actualmente los criterios más recientes son de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico(AE-PCOS), en el año 2006 donde se definieron sus características clínicas principales:

- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
- Disfunción ovulatoria y/o ovarios poliquísticos
- Exclusión de trastornos relacionados

Los criterios diagnósticos más recientes para el SOP se basan en varias combinaciones de hiperandrogenismo clínico o bioquímico de otra manera inexplicable, evidencia de anovulación y un ovario poliquístico. Estos criterios se capturan en cuatro fenotipos diferentes:

- Fenotipo 1 (SOP clásico): hiperandrogenismo, oligoanovulación y un ovario poliquístico.
- Fenotipo 2 (anovulación hiperandrogénica) - Hiperandrogenismo con oligoanovulación.
- Fenotipo 3 (SOP ovulatorio) - Hiperandrogenismo con un ovario poliquístico (pero sin disfunción ovulatoria)
- Fenotipo 4 (SOP no hiperandrogénico): oligoanovulación y un ovario poliquístico.

Muchas mujeres con menstruaciones irregulares y síntomas hiperandrogénicos pueden ser diagnosticadas basándose solo en la historia y el examen físico. Sin embargo, el diagnóstico de SOP es solamente confirmado cuando se excluyen otras afecciones que imitan el SOP (enfermedad tiroidea, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia y tumores secretores de andrógenos).

Aunque el diagnóstico de SOP es eminentemente clínico, existen algunas pruebas de laboratorio y gabinete que ayudan en el mismo:

- Niveles séricos de testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS).
- Hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH).
- Razón LH/FSH (>2).
- Glucosa e insulinaséricas.
- Progesterona sérica (estudio de ovulación).
- Ultrasonografía pélvica o endovaginal.

Los estudios complementarios para evaluar la comorbilidad del SOP son:

- Perfil de Lípidos en ayuno
- Glucosa sérica en ayuno
- Insulina sérica en ayuno
- Razón glucosa/insulina menor de 4.5 sugiere resistencia a la insulina

El ultrasonido transvaginal en el SOP detecta ovarios poliquísticos en un 62%-75%. La imagen ultrasonográfica compatible con poliquistosis ovárica está caracterizada por la presencia de uno o los dos ovarios de 12 o más folículos (2-9 mm), y/o un volumen ovárico mayor de 10 cm.

1.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque el SOP representa más del 80% de los casos de exceso de andrógenos, existen otras afecciones distintas al SOP que presentan hiperandrogenismo. A menudo, estos trastornos tienen hallazgos clínicos similares y son difíciles de distinguir de SOP o entre sí. La evaluación de hiperandrogenismo utiliza ecografía pélvica y pruebas endocrinas específicas para diferenciar entre las muchas causas de hiperandrogenismo que se analizan a continuación:

- Anovulación fisiológica del adolescente.
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Síndrome de Cushing
- Tumores virilizantes
- Bloqueos esteroidogénicos ováricos
- Hiperprolactinemia
- Trastornos de resistencia a la insulina
- Acromegalia
- Disfunción tiroidea
- Medicamentos
- Trastornos del desarrollo sexual
- Hiperandrogenismo idiopático

1.8 TRATAMIENTO

El tratamiento de pacientes con SOP está enfocado principalmente a lograr una disminución en morbilidad ya que un porcentaje importante de estas pacientes cursan con sobrepeso, obesidad y alteraciones metabólicas. El tratamiento en pacientes sin deseo de embarazo está basado en los cambios en el estilo de vida, anticonceptivos orales y agentes antiandrogénicos.

La piedra angular del manejo del SOP es modificar los hábitos y estilos de vida, enfocando el tratamiento farmacológico en relación al motivo de consulta de las pacientes, orientándose forma general en la presencia de:

- Trastornos menstruales
- Datos clínicos de androgenismo (Acné, Hirsutismo)
- Infertilidad

El tratamiento farmacológico debe atender los problemas específicos que afectan a las pacientes con SOP. Los anticonceptivos orales combinados son el tratamiento de primera línea en pacientes

con SOP sin deseo de embarazo y pueden utilizarse por periodos mayores a 6 meses. Los más recomendados son los de bajas dosis, que contiene etinilestradiol de 20 mcg. También se utiliza el acetato de medroxiprogesterona a razón de 10 mg durante 7 a 10 días en la segunda fase del ciclo durante 3 a 6 meses. Se debe de individualizar el tratamiento de acuerdo a las características de cada paciente.

El tratamiento del hirsutismo se divide en farmacológico y cosmético:

- Farmacológico (Anticonceptivos hormonales, y antiandrógenos). Los fármacos antiandrógenos (Espironolactona (100- 200 mg/d), flutamida (250 mg/d) y Finasterida (2.5- 5 mg/d). Eflornitina (agente tópico que inhibe la ornitina descarboxilasa), observando beneficios notables hasta después de 6 meses de su uso. La espironolactona (100-200 mg por día) puede administrarse para el tratamiento del hirsutismo, ya sea sola o acompañada por un compuesto hormonal de estrógeno y progestágeno, logrando una mejoría del hirsutismo y acné hasta en 80% de las pacientes.
- Cosmético (Remoción de pelo terminal)

Las modalidades farmacológicas más recomendadas son:

Anticonceptivos hormonales. Los anticonceptivos hormonales están indicados en pacientes con irregularidad menstrual y en pacientes que no buscan embarazo. Los hormonales útiles en este síndrome son la ciproterona (2 mg) y la drospirenona (3 mg) se administran en combinación con etinilestradiol (0.035 ó 0.030 mg, respectivamente), en ciclos de 21 días de tratamiento por siete de descanso.

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) pueden tener un perfil de riesgo metabólico más perjudicial en las mujeres obesas con SOP que en las que no lo tienen. Por esta razón, usualmente usamos un AOC que tiene un progestágeno con actividad antiandrogénica o androgénica mínima.

- Drospirenona, un análogo progestacional de espironolactona con propiedades antiandrogénicas y antimineralocorticoides, se combina con etinilestradiol: 20 mcg para 24/28 días (en Yaz) o 30 mcg para 21/28 días (en Yasmin). Sus propiedades únicas parecen particularmente adecuadas para pacientes con SOP, ya que su efecto natriurético minimiza la retención de líquidos que se produce con otros AOC.
- Norgestimate es una potente progestina con un efecto androgénico marginal y se combina con etinilestradiol de 35 mcg (Ortho-Cyclen o Ortho-Tri-Cyclen).
- El diacetato de etinodiol (1 mg), un precursor de noretisterona débilmente androgénico progestina, está disponible con etinilestradiol 35 o 50 mcg (en Zovia 1 / 35-28 o 1 / 50-28, respectivamente).

Después de uno o varios años de tratamiento con AOC, sugerimos suspender el tratamiento durante algunos meses para permitir la recuperación de la supresión de la función hipofisario-gonadal y determinar si la anomalía menstrual es persistente. Sin embargo, al hacerlo, se debe brindar asesoramiento anticonceptivo, ya que los pacientes con SOP pueden concebir a pesar de su tendencia a los ciclos anovulatorios y la infertilidad relativa.

Progestinas. La progestina cíclica es particularmente útil en pacientes jóvenes con irregularidad menstrual pero sin evidencia clínica de hiperandrogenismo, antes de que se pueda establecer el

diagnóstico de SOP. También es útil cuando existen contraindicaciones u objeciones del paciente a los AOC que contienen estrógenos. El tratamiento cíclico con progestinas orales se basa en sus efectos inhibidores directos sobre la proliferación endometrial. A diferencia de los AOC, la terapia cíclica con progestinas orales no es eficaz en el tratamiento del hirsutismo: se logra una reducción transitoria de los niveles de andrógenos, pero es variable y generalmente insuficiente para esperar una mejoría del hirsutismo. El tratamiento con progestina intramuscular de depósito que proporciona dosis altas y sostenidas (Depo-Provera) suprime las gonadotropinas.

La ciproterona también se puede administrar a mayores dosis (hasta 50 mg) durante 10-14 días, en forma complementaria a la mezcla mencionada de antiandrógeno y etinilestradiol; con estos tratamientos se consigue disminución del hirsutismo en aproximadamente 60-70% de las pacientes y mejoría del acné en alrededor del 90% de los casos.

Los progestágenos están indicados en pacientes de 40 años o más con antecedente de SOP y presencia de oligo y amenorrea, se recomienda tratamiento con progestágenos en forma cíclica para inducir un sangrado menstrual, siendo los más conocidos: Clormadinona (2-5 mg/d por 10-14 días). Acetato de Medroxiprogesterona (10 mg/d por 10-14 días). Progesterona micronizada (100-200 mg/d por 10-14 días).

Otras terapias reductoras de andrógenos. En raras ocasiones, se utilizan las siguientes intervenciones en lugar de AOC o tratamiento solo con progestina:

Terapia con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (depósito leuprolide) se puede utilizar para suprimir la función ovárica en el paciente.

Los pacientes que reciben tratamiento con agonistas de GnRH también deben ser tratados con una dosis de estradiol fisiológico de baja dosis y con terapia de "recuperación" de progestina cíclica (por ejemplo, 50 a 100 mcg de parche transdérmico de estradiol), para mantener la lubricación vaginal y para asegurar la acumulación de minerales en los huesos si se utilizan durante adolescencia.

En pacientes con SOP y resistencia a la insulina se ha recomendado utilizar agentes sensibilizadores de insulina. Entre los principales tenemos a la metformina durante 6 meses, lo que favorece mejoría en la resistencia a la insulina y una disminución del hiperandrogenismo.

La duración óptima del tratamiento no ha sido determinada. Mientras que el SOP por lo general persiste, poco se sabe sobre la historia natural del SOP diagnosticado en la adolescencia, particularmente en casos leves. Se aconseja continuar el tratamiento hasta que el paciente esté ginecológicamente maduro (cinco años postmenárquico) o haya perdido una cantidad sustancial de exceso de peso si la obesidad es una afección coexistente.

Los objetivos del tratamiento incluyen abordar cada uno de los siguientes síntomas principales:

Sangrado uterino anormal. El SOP en adolescentes se caracteriza por síntomas anovulatorios, que pueden manifestarse como irregularidad menstrual y / o sangrado menstrual excesivo.

Irregularidad menstrual. La irregularidad menstrual debe tratarse en adolescentes con SOP no solo por razones psicosociales, sino porque la anovulación crónica aumenta el riesgo de desarrollar

hiperplasia endometrial, que está asociada con el carcinoma endometrial. La progestina es el ingrediente crítico en los AOC que inhibe la proliferación endometrial; previene la hiperplasia que resulta de la acción del estrógeno sin oposición.

Sangrado menstrual excesivo. El sangrado menstrual irregular excesivo debido a la disfunción ovulatoria. El sangrado uterino abundante puede causar anemia de un grado crítico. Los AOC o los regímenes de progestágeno solo suelen ser eficaces para controlar este síntoma.

Hiperandrogenismo cutáneo. La terapia médica endocrina mejora estas manifestaciones, disminuyendo el efecto del exceso de andrógenos al reducir la producción de andrógenos, reducir los niveles de andrógenos libres en suero al aumentar la unión de andrógenos a las proteínas de unión al plasma y bloquear la acción de andrógenos a nivel de los órganos diana. Los AOC logran los dos primeros de estos objetivos. Disminuyen los niveles séricos de testosterona libre principalmente al disminuir la producción ovárica mediante la supresión de los niveles séricos de gonadotropina, y el componente estrogénico aumenta los niveles de SHBG. También disminuyen ligeramente los niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona DHEAS. En la mayoría de los pacientes con SOP, se puede esperar que el tratamiento con AOC detenga la progresión del hirsutismo, reduzca la necesidad de afeitarse en aproximadamente la mitad y mejore el acné en tres meses.

Obesidad y resistencia a la insulina. Los tratamientos que reducen la resistencia a la insulina mejoran la ovulación moderadamente y la hiperandrogenemia ligeramente. La dieta y el ejercicio son tratamientos de primera línea para tratar la obesidad en SOP. La metformina es apropiada para pacientes con tolerancia a la glucosa alterada, generalmente como un complemento a los AOC.

MEDIDAS ADICIONALES PARA SÍNTOMAS ESPECÍFICOS

Hirsutismo. Si el hirsutismo no se controla satisfactoriamente en un plazo de seis meses con la combinación de medidas cosméticas y AOC, se pueden agregar tratamientos adicionales. Las opciones son medidas de depilación directa, terapia hormonal o ambas.

Eflornitina crema de clorhidrato (Vaniqa) es un agente tópico para la reducción del vello facial. Inhibe la tasa de crecimiento del vello y toma aproximadamente de seis a ocho semanas para ver el efecto clínico. Necesita ser usado repetidamente e indefinidamente para prevenir el recrecimiento.

Fotodepilación. La terapia con láser y luz pulsada intensa reduce el cabello de forma permanente por la destrucción térmica de la papila dérmica.

Electrólisis Puede eliminar el vello de forma permanente porque destruye la papila dérmica.

La terapia antiandrogénica en combinación con un AOC reduce el hirsutismo en un tercio, en promedio, aunque hay una variación individual considerable. Espironolactona. Las pautas recomiendan comenzar con una dosis en el extremo superior del rango terapéutico, es decir, de 100 a 200 mg administrados en dos dosis diarias. Se requieren aproximadamente de 9 a 12 meses de terapia para lograr el máximo efecto debido al largo ciclo de crecimiento del vello. Acetato de

ciproterona. Es un progestágeno con actividad antiandrogénica que es eficaz para el tratamiento del hirsutismo.

1.9 OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA.

Los pacientes obesos pueden esperar experimentar una mejoría en sus síntomas anovulatorios aproximadamente en proporción a la cantidad de pérdida de peso. Las mejoras sustanciales y sostenidas en el control del peso o la glucemia son difíciles de lograr.

Resistencia a la insulina. Los pacientes con SOP y resistencia a la insulina pueden beneficiarse de un tratamiento complementario para mejorar el metabolismo de la glucosa, generalmente junto con AOC u otro tratamiento hormonal para el SOP.

La metformina, reduce los niveles de insulina, predominantemente al reducir la producción de glucosa hepática y, en menor medida, al aumentar la sensibilidad periférica a la insulina. El mecanismo de acción molecular de la metformina parece implicar principalmente reducir la generación de energía mitocondrial. Adicionalmente, la metformina inhibe directamente la acción del factor de crecimiento transformante beta 1. En pacientes con SOP, la metformina reduce las concentraciones de insulina, promueve la ovulación y reduce los niveles de andrógenos de manera moderada, pero no lo suficiente como para mejorar el hirsutismo. La metformina es mínimamente eficaz para SOP en ausencia de control de peso; la variabilidad en el control de peso puede explicar los efectos inconsistentes del tratamiento con metformina sobre los niveles de insulina. La metformina reduce los niveles de testosterona modestamente (con un promedio de aproximadamente 20 por ciento), por lo que es poco probable que normalice los niveles de andrógenos que están sustancialmente por encima de lo normal, y la disminución en el nivel de testosterona no es suficiente para mejorar apreciablemente el hirsutismo.

La dislipidemia en adolescentes con SOP generalmente es normal para el grado de obesidad. La modificación de la dieta (un alto índice de fibra, un índice glucémico bajo, una grasa baja en grasas saturadas, una dieta baja en calorías), junto con el asesoramiento conductual para la pérdida de peso, es la base del control de la dislipidemia, y la metformina puede proporcionar un beneficio adicional.

Los efectos secundarios de los medicamentos en el SOP son:

- Hormonales: Aparición de sangrado uterino, elevación de triglicéridos sanguíneos, eventos trombóticos.
- Citrato de clomifeno: Hiperestimulación ovárica.
- Agentes sensibilizantes de insulina: La espironolactona puede causar hipercalcemia, por lo que se debe usar cuidadosamente en pacientes con insuficiencia renal.
- Manejo cosmético de hirsutismo: Foliculitis, pigmentación y cicatrices.

II. JUSTIFICACION

El hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina los describieron por primera vez Achard y Thiers, en 1921. En 1980 Burghen y colaboradores reportaron una asociación entre mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico con estados de resistencia a la insulina. Posteriormente, Dunaif y sus colaboradores, en 1987, encontraron en su estudio que la insulino resistencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico era un hallazgo independiente de la obesidad. La resistencia a la insulina es un factor importante en la aparición del síndrome de ovario poliquístico, muchas de las complicaciones tardías del síndrome como la diabetes, la dislipidemia y las enfermedades cardiovasculares están relacionadas con la resistencia a la insulina y se ha demostrado que en la cuarta década entre 20 y 40% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen alteración en las concentraciones de glucosa en ayuno y 10% manifestaciones de diabetes mellitus tipo 2. Entre 45 y 70% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen insulino resistencia.

La resistencia a la insulina es una disminución de la función biológica de la insulina caracterizada por requerir altas concentraciones de insulina plasmática para mantener la homeostasia metabólica. Se han propuesto dos mecanismos por los que se incrementa la insulina en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico:

- Aumento de su síntesis por parte de las células beta del páncreas, como consecuencia de mecanismos celulares y moleculares de resistencia a la insulina.
- Disminución de la depuración de insulina.

Las altas concentraciones de insulina asociadas con la resistencia incrementan en los ovarios las de andrógenos e insulina que, a su vez, dan lugar al decremento de las concentraciones de SHBG y de proteína transportadora de factores de crecimiento insulinoide (IGF-I y II) y aumento de las de andrógenos libres y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Las altas concentraciones de insulina también actúan en el sistema nervioso central con incremento de la secreción de hormona luteinizante (LH) que, a su vez, favorece la secreción de andrógenos ováricos y el estímulo del apetito.

El modelo de la homeostasis, denominado como HOMA-IR, estima la resistencia a la insulina y lo desarrolló Matthews. Se calcula multiplicando la concentración de insulina (mUI) por la de glucosa (mL), y el resultado se divide entre una constante de 405. El mejor punto de corte en la población México-Americana debe ser más o menos mayor de 3.8, con una sensibilidad de 61.6% y especificidad de 77.8%. Cuando el punto de corte disminuye se detecta a 44.8% de los pacientes con resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina se relaciona con hiperandrogenemia por los siguientes mecanismos:

- Actúa como co-gonadotropina, sinérgicamente con la LH para estimular la producción de andrógenos ováricos.
- Unión al receptor del factor de crecimiento insulinoide (IGF) tipo I de las células del ovario.

La activación de estos receptores por la insulina aumenta la producción de andrógenos por las células de la teca. Al inhibirse la síntesis hepática de globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG), la principal proteína fijadora de la testosterona, aumenta la proporción de testosterona

libre, que es la forma biológicamente activa. La globulina fijadora de las hormonas sexuales está disminuida en 50% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

III. HIPOTESIS

La resistencia a la insulina se presenta con mayor frecuencia en pacientes con obesidad en la población mexicana diagnosticada con síndrome de ovario poliquístico.

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- Identificar la asociación entre la resistencia a la insulina y la obesidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico para realizar de manera sistemática y organizada la toma de glucosa e insulina a todas las pacientes que se estudian por este diagnóstico.

4.2 Objetivos específicos

- Evaluar la presencia de resistencia a la insulina considerando los valores séricos de glucosa e insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico
- Proponer el uso rutinario de la toma de glucosa e insulina séricas en pacientes con protocolo de estudio por síndrome de ovario poliquístico para evaluar el índice de HOMA.
- Correlacionar el índice de HOMA con la obesidad en pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Tipo y diseño de estudio

| | | |
|------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cronología | Retrospectivo | Se revisaron expedientes de mujeres con diagnóstico de Síndrome de ovario poliquístico como criterio de inclusión, durante el periodo 1 enero 2018 al 1 enero 2019. |
|------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | | |
|--------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Maniobra | Observacional De tipo Cohorte | Se realizó la evaluación de la información contenida en expedientes clínicos, con base en los criterios de inclusión y exclusión. |
| Temporalidad | Retrospectivo | Al evaluar los expedientes estamos reconstruyendo como se desarrolló el evento. |
| Finalidad | Analítico | Se realizó inicialmente la recolección y descripción de datos posteriormente se identificó una asociación entre la resistencia a la insulina y la obesidad en pacientes con Síndrome de ovario poliquístico. |

5.2 Universo

Se analizaron los registros clínicos de pacientes atendidas en el Hospital General de México con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico y Obesidad en quien se realizó la toma de glucosa e insulina sérica.

5.3 Periodo de tiempo



Del 1 enero del 2018 al 1 enero del 2019.

5.4 Muestra

Por tratarse de un estudio en el cual se trata del total de pacientes en un periodo de estudio no se requiere cálculo de muestra.

5.5 Criterios de selección

Se analizaron registros clínicos de pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

| Objetivo | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">Identificar la asociación entre la resistencia a la insulina y la obesidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico para realizar de manera sistemática y organizada la toma de glucosa e insulina a todas las pacientes que se estudian por este diagnóstico. | |
| Criterio de Inclusión | |
| Clínicos  | <ul style="list-style-type: none">Registros clínicos de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario poliquístico.Pacientes atendidas en el servicio de Ginecología-Obstetricia dentro del periodo del 2018.Pacientes en edad reproductiva.Edad mayor de 16 años.Pacientes con expediente clínico completo que incluya toma de glucosa e insulina. |
| Criterios de Exclusión | |
| Clínicos  | <ul style="list-style-type: none">Pacientes que no cuenten con registros de toma de glucosa e insulina.Pacientes que no cuenten con un registro de peso y talla.Pacientes que cursen con alguna patología agregada.Pacientes IMC menor 25 |

5.6 Variables y escalas de medición

| Variable independiente | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Nombre de la variable | Tipo de variable | Medición |
| Obesidad | Cualitativa dicotómica | 1) Presente 0) Ausente |
| DEFINICION: Una acumulación anormal o excesiva de grasa. La OMS define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25, y la obesidad como un IMC igual o superior a 30. | | |

| Variable dependiente | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Nombre de la variable | Tipo de variable | Medición |
| Resistencia a la insulina | Cualitativa dicotómica | 1) Presente 0) Ausente |
| DEFINICION : Una menor eficiencia biológica de la insulina al actuar sobre sus diversos órganos blanco | | |

| Covariable | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Nombre de la variable | Tipo de variable | Medición |
| Diabetes mellitus | Cualitativa dicotómica | 1) Presente 0) Ausente |
| DEFINICION : Es una enfermedad que se produce cuando el páncreas no puede fabricar insulina suficiente o cuando ésta no logra actuar en el organismo porque las células no responden a su estímulo. | | |

| Covariable | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Nombre de la variable | Tipo de variable | Medición |
| Síndrome metabólico | Cualitativa dicotómica | 1) Presente 0) Ausente |
| DEFINICION: Es un conjunto de anomalías metabólicas consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes. | | |

| Covariable | | |
|-----------------------|------------------|----------|
| Nombre de la variable | Tipo de variable | Medición |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Índice de masa corporal | Cualitativa dicotómica | 1) Presente 0) Ausente |
| DEFINICION : Es un índice utilizado frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos y se calcula con la siguiente formula, peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²) | | |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Covariable | | |
| Nombre de la variable | Tipo de variable | Medición |
| Glucosa | Cualitativa dicotómica | 1) Presente 0) Ausente |
| DEFINICION: La principal azúcar que circula en la sangre y es la primera fuente de energía en el cuerpo para los seres vivos | | |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Covariable | | |
| Nombre de la variable | Tipo de variable | Medición |
| Insulina | Cualitativa dicotómica | 1) Presente 0) Ausente |
| DEFINICION: Hormona producida por el páncreas, que se encarga de regular la cantidad de glucosa de la sangre. | | |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Covariable | | |
| Nombre de la variable | Tipo de variable | Medición |
| Edad | Cualitativa dicotómica | 1) Presente 0) Ausente |
| DEFINICION: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento | | |

5.7 Recolección de datos y análisis estadístico

Se obtuvieron datos de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Síndrome de ovario poliquístico del Hospital General de México de la Secretaría de Salud en el periodo comprendido entre el 1 enero del 2018 al 1 enero del 2019.

Para el análisis descriptivo de los datos, la prueba estadística utilizada para verificar el tipo de distribución y Normalidad fue la prueba de Skewness/Kurtosis.

Se realizó un análisis posteriormente se realizó un análisis comparativo, donde dependiendo del tipo de variable analizada y su distribución, se utilizó la prueba de ji-cuadrada, prueba exacta de Fisher, t de Student, test de rangos de Wilcoxon y ANOVA.

Se construyó un modelo de regresión logística múltiple para evaluar la asociación entre la Obesidad y el desarrollo de Resistencia a la Insulina, ajustando por edad.

Los cálculos se realizaron con un nivel de confianza del 95%, se consideró como estadísticamente significativo una $p < 0.05$. Se utilizó el programa estadístico Stata/IC 14 para Windows.

5.8 Implicaciones éticas del estudio

Este estudio se apegó a las disposiciones establecidas en el reglamento de la Ley General de Salud (1987) en materia de investigación para la salud.

Conforme al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, nuestro estudio se encuentra en la categoría I, Investigación sin riesgo, descrita como:

Los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

VI RESULTADOS

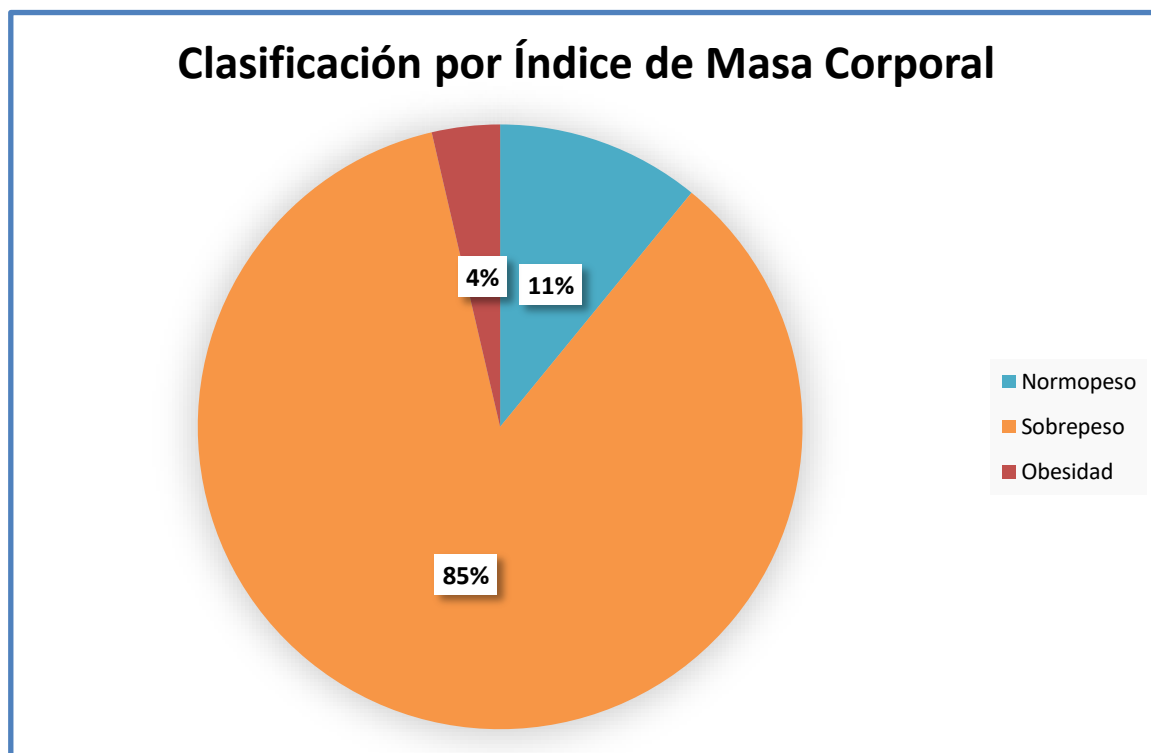
RESULTADOS GENERALES

Con base en los criterios de inclusión y exclusión, se analizaron 275 expedientes de pacientes con Síndrome de ovario poliquístico.

El promedio de edad de las pacientes fue de 24 años con una desviación estándar de 5 años. El rango de edad de las pacientes incluidas en nuestro estudio fue de 15 años como mínimo hasta los 35 años como máximo.

En promedio el Índice de Masa Corporal fue de 27 con una desviación estándar de 1.7. Con base en la clasificación propuesta por la OMS, solo el 11% de nuestras pacientes tenían un peso normal, 84% se encontraban dentro de la clasificación de sobrepeso y 4% tenían obesidad.

Gráfica 1: Clasificación de las pacientes con SOP por Índice de Masa Corporal



En promedio las concentraciones de glucosa se encontraron en 93.6 mg/dL con una desviación estándar de 12.6 mg/dL. Las concentraciones de insulina de las pacientes se encontraron en promedio en 11.7 μ U/mL con una desviación estándar de 7.2 μ U/mL.

El índice HOMA encontrado fue de 2.8 en promedio, con rangos desde 0.62 como valor mínimo hasta 38.3 como valor máximo

Tabla 1: Características generales de las pacientes con SOP

| Variables | TOTAL, n (%) |
|-------------------------------------------|---------------------|
| N total (%) | 275 (100%) |
| Edad- años media (DS) | 24 (4.8) |
| Índice de Masa Coporal- media (DS) | 27 (1.7) |
| Clasificación según IMC: | |
| Normopeso (18.5-24.9) | 30 (10.9%) |
| Sobrepeso (25-29.9) | 235 (85.5%) |
| Obesidad (≥30) | 10 (3.6%) |
| Glucosa- media (DS) | 93.6 (12.6) mg/dL |
| Insulina- media (DS) | 11.7(7.2)μU/mL |
| Índice HOMA- media (DS) | 2.8 (2.6) |

Con base en el índice HOMA, dividimos a nuestras pacientes en 2 grupos, con Resistencia a la insulina (RI) si presentaban un índice HOMA ≥ 3 y sin Resistencia a la insulina con un HOMA ≤ 2.9 .

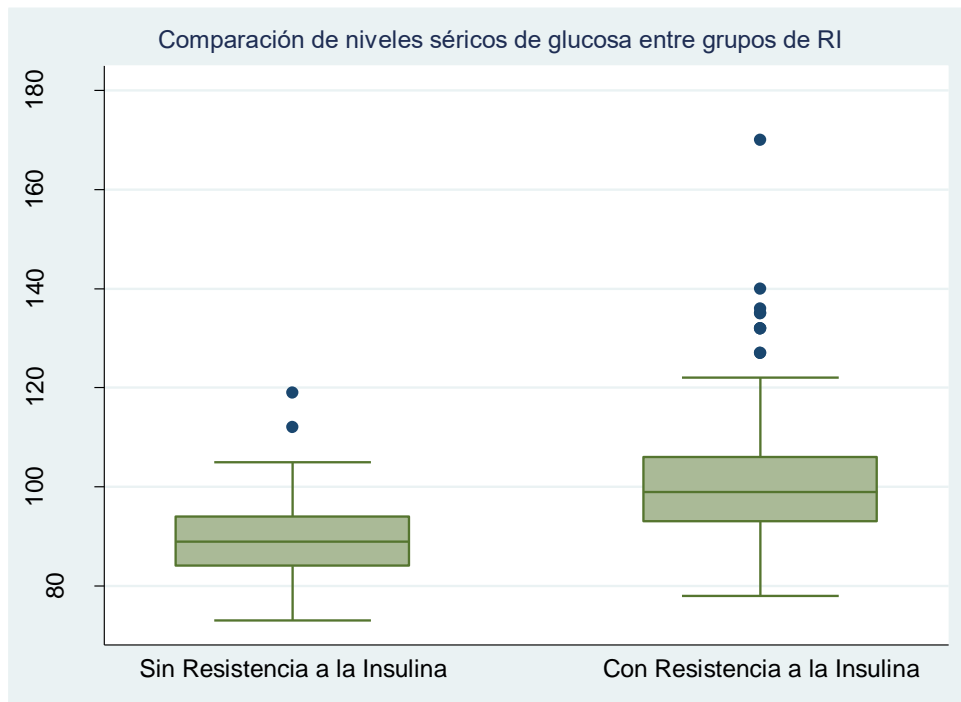
Al hacer la comparación entre estos grupos con base en la edad, observamos que no hubo diferencia estadísticamente significativa respecto al promedio de edad de las pacientes (24.2 vs 24.6 años, con un $p=0.459$).

Tabla 2: Resultados con base en Índice HOMA

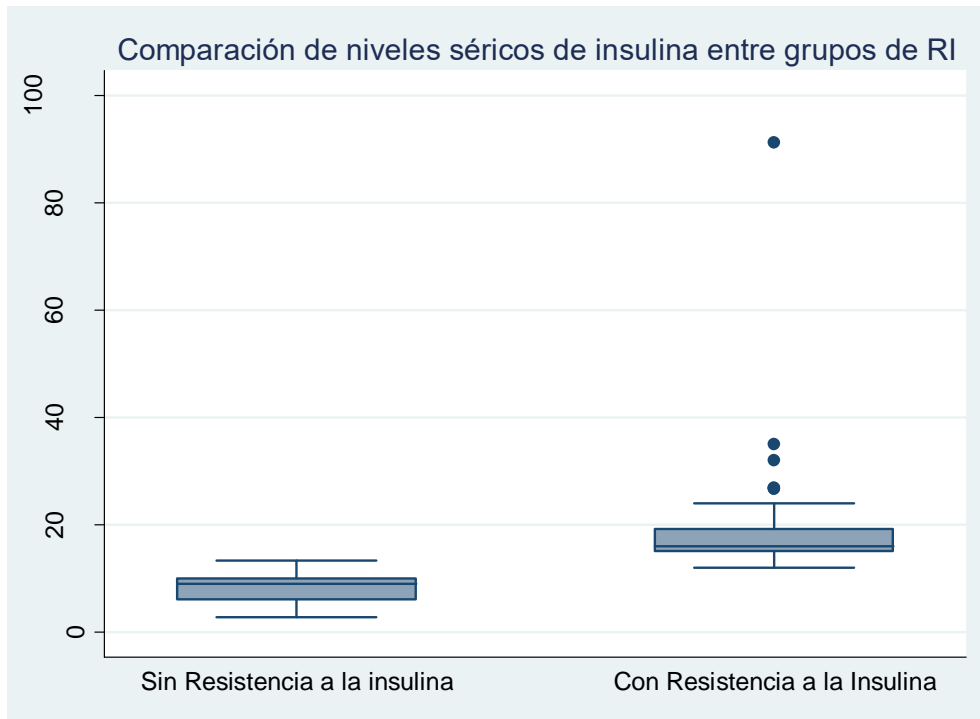
| VARIABLE | SIN RESISTENCIA A LA INSULINA (HOMA≤2.9) | CON RESISTENCIA A LA INSULINA (HOMA≥3) | Valor p |
|--------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|---------|
| N total (%) | 182 (66.2%) | 93 (33.8%) | |
| Edad (años-media) | 24.2 | 24.6 | 0.459 |
| Clasificación según IMC: | | | |
| Normopeso (18.5-24.9) | 29(96.7%) | 1(3.3%) | <0.001 |
| Sobrepeso (25-29.9) | 151(64.3%) | 84(35.7%) | |
| Obesidad (≥30) | 2(20%) | 8(80%) | |
| Glucosa (mg/dL-media) | 89.2 | 102.3 | <0.001 |
| Insulina (μU/mL) | 8.3 | 18 | <0.001 |

Al hacer la comparación entre los niveles séricos de glucosa y de insulina, encontramos que las pacientes con Resistencia a la insulina presentaban concentraciones mayores de ambas en comparación con las pacientes que no presentaron RI, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0001$). (gráfica 2 y 3)

Gráfica 2: Comparación de glucosa entre grupos de RI de acuerdo al Índice HOMA

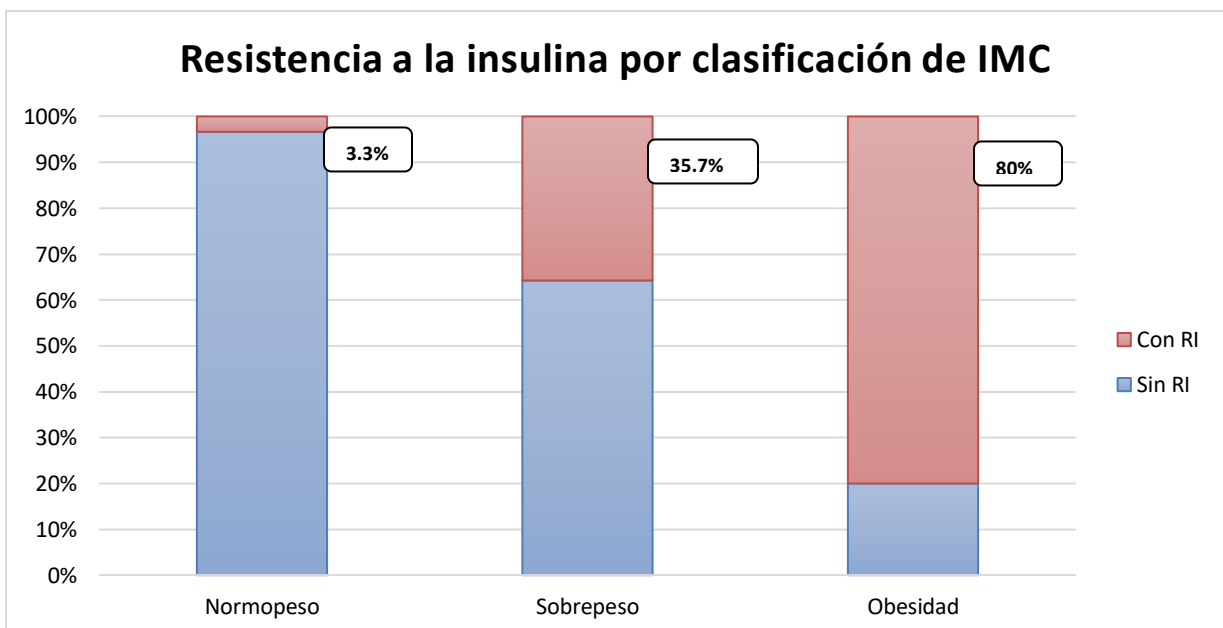


Gráfica 3: Comparación de insulina entre grupos de RI de acuerdo al Índice HOMA



Observamos que el porcentaje de mujeres con Resistencia a la insulina fue diferente entre las categorías de IMC; mientras que, en las pacientes con un peso normal, solo el 3.3% presentaron RI, el 35.7% de las pacientes con sobrepeso presentaron RI y hasta el 80% de las pacientes con Obesidad presentaron RI.

Gráfica 5: Presencia de Resistencia a la insulina de acuerdo con las categorías de IMC



Se construyó un modelo por medio de Regresión logística múltiple para evaluar la asociación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar Resistencia a la insulina, ajustando por edad.

Tabla 3: Modelo de la asociación de Obesidad y Resistencia a la Insulina en pacientes con SOP

| VARIABLE | O.R. | IC 95% | Valor p |
|------------------------|------|----------|---------|
| Sobrepeso (25-29.9) | 9.6 | 1.2-74.4 | 0.03 |
| Obesidad (≥ 30) | 94.7 | 6.3-1401 | 0.001 |
| Glucosa (mg/dL) | 1.13 | 1.1-1.2 | <0.001 |

Encontramos que las pacientes con SOP que presentaron Sobrepeso tuvieron 9.6 veces más riesgo de desarrollar Resistencia a la insulina, en comparación con las pacientes que tenían un peso normal, siendo estadísticamente significativo ($p=0.03$). Esta asociación incrementó en las pacientes con Obesidad, ya que presentaron aproximadamente 95 veces más riesgo de tener Resistencia a la insulina, en comparación con las pacientes que tuvieron un peso normal; esta asociación fue estadísticamente significativa ($p=0.001$).

También encontramos que a partir de los 94 mg/dL de glucosa, por cada 1 mg/dL que aumentó la glucosa sérica, el riesgo de Resistencia a la insulina aumentó 13%, esto fue estadísticamente significativo ($p<0.001$).

VII DISCUSION

En nuestro estudio la incidencia de sobrepeso y obesidad fue de 88%, la cual esta por arriba de la incidencia reportada en la encuesta nacional de salud cercana al 70% en mujeres mayores de 20 años.

Se observo un incremento progresivo en la prevalencia en pacientes en edad fértil en comparación con la bibliografía (4%), se demostró que el rango de edad promedio de esta patología se presenta en la segunda década de la vida alrededor de los 24 y 26 años y que se acompaña de mayores complicaciones y condiciones asociadas en edades cada vez más tempranas. Si se considera la relación entre obesidad y síndrome de ovario poliquístico tomando en cuenta que se ha estimado una prevalencia de obesidad de hasta 40% en mujeres con del síndrome , en este estudios los resultados arrojan un descenso del 4%, sin embargo observamos que el 84% se encontraban dentro de la clasificación de sobrepeso y con esto el 35.7% de estas pacientes presentan resistencia a la insulina con lo que se puede suponer que la prevalencia de este síndrome se incrementara y que parte de su diagnóstico y tratamiento incluyen la disminución de la obesidad y la resistencia a la insulina.

Se encontró que la mayoría de estas pacientes presentan algún grado de resistencia a la insulina; el 40% de ellas desarrollan intolerancia a la glucosa y el 16% diabetes 2 al final de la cuarta década de la vida.

En la bibliografía descrita se menciona que la obesidad agrava la resistencia a la insulina encontrando en este estudio que del total de pacientes un 8% presentan obesidad y de estas el 95% resistencia a la insulina confirmando dicha teoría.

Se sabe que la prevalencia de obesidad en México se ha incrementado rápidamente como consecuencia de los estilos de vida sedentarios y con elevado consumo de azúcares refinados y grasas saturadas y en este estudio se encontró que del total de las pacientes un 84% presentan sobrepeso, esto nos lleva a la posibilidad de desarrollar obesidad a corto plazo y con ello complicaciones tempranas por lo cual debemos hacer incapie en el tratamiento para prevenir futuras complicaciones. Como se menciona en la literatura con este estudio logramos ver un aumento de la resistencia a la insulina en las pacientes con sobrepeso y obesidad.

VIII CONCLUSIONES

En nuestro estudio, las pacientes con Síndrome de ovario poliquístico con Obesidad tuvieron un incremento importante del riesgo, hasta 95 veces más riesgo de desarrollar Resistencia a la insulina. Sin embargo, es importante denotar que las pacientes con Sobrepeso también presentaron mayor riesgo (9.6 veces) en comparación con las pacientes con un IMC normal, por lo que será importante evaluar las implicaciones e intervenciones necesarias en este grupo de pacientes y no solo en las pacientes con Obesidad.

Podemos concluir que, con base en los resultados de nuestro estudio, existe evidencia con la que podemos afirmar que las pacientes con Síndrome de ovario poliquístico y Obesidad presentan mayor riesgo para desarrollar Resistencia a la Insulina.

A pesar de los resultados obtenidos, habrá que tomar en cuenta las limitaciones del estudio, por su temporalidad retrospectiva y el escaso control de sesgos, debido a que la información se obtuvo de fuentes que no estuvieron desarrolladas para su realización; por lo que sugerimos que estos resultados motiven y apoyen la realización de futuras investigaciones con un mayor rigor metodológico.

IX REFERENCIAS

1. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJR, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4609-4614.
2. Robert L Barbieri, MD, David A Ehrmann, MD, Clinical manifestation of polycystic ovary syndrome in adults. (abril, 2019)
3. Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo. Luis Pablo López Rivero, Imelda Hernández Marín. *Ginecología y Obstetricia de México*, 2012: 30-35.
4. Robert L Rosenfield, MD, (noviembre, 2018). Definition, clinical features and differential diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents..
5. Robert L Barbieri, MD, David A Ehrmann, MD, (noviembre. 2018). Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults.
6. Ricardo Azziz, MD, MBA, MPH, (diciembre, 2017). Epidemiology and genetics of the polycystic ovary syndrome in adults.
7. Christos Mantzoros, MD, DSc, (mayo, 2018), Insulin resistance: Definition and clinical spectrum.
8. Robert L Barbieri, MD, David A Ehrmann, MD (agosto, 2018). Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome.
9. Síndrome de ovarios poliquísticos. CENETEC. 2010.
10. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Robert L. Rosenfield and David A. Ehrmann. *Endocrine Reviews*, October 2016, 37(5):467–520
11. Polycystic Ovary Syndrome. Christopher R. McCartney, M. *The New England Journal of Medicine*. Julio, 2016.
12. Síndrome de ovario poliquístico: el enfoque del internista Marcela Rodríguez Flores. *MedInt Mex* 2012;28(1):47-56.
13. Robert L Rosenfield, MD, (julio, 2018). Etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome in adolescents.

14. Robert L Rosenfield, MD, (octubre, 2018). Treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents.
15. Guzick DS. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet & Gynecol* 2004;103:181-193.
16. Martínez-Bermejo E, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2007;32(3):129-40.
17. Schröder AK, Tauchert S, Ortmann O, Diedrich K, Weiss JM. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Ann Med* 2004;36:426-439.
18. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HE, Futterweit W, et al; (Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91(2):456-488
19. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935.
20. Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome-a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(5):272-283.