



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

Presencia de ovarios poliquísticos en mujeres  
universitarias (alumnas de la FES Iztacala), con alto riesgo  
de padecer síndrome metabólico.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**Licenciada en Biología**

P R E S E N T A :

Monica Aime Pérez Morales

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSÉ RAFAEL JIMÉNEZ FLORES



Los Reyes Iztacala- Estado de México, 2019.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## DEDICATORIA

A las raíces y frutos de mi Vida.

Mis Padres, María Dolores Morales Araujo, Isidro Pérez Ponce, guerreros y proveedores incansables, incesantes fuentes de Amor.

A Mi HIJO Christopher Argel Cruz Pérez (Mi Peluso) por quien soy infinitamente Feliz y agradecida con Dios.

A Mis Abuelos: Encarnación Araujo Mora, Celestino Morales López, Concepción Ponce Morales, Ángel Pérez Martínez, María de la Luz Martínez Gutiérrez, Juan Hernández Pasilla, por su Gran ejemplo de superación y valor por vivir.

A mis Hermanos compañeros de aventuras, Miguel Ángel Pérez Ponce, Mario Alberto Pérez Morales, Mauricio Alfredo Pérez Morales, María Concepción Pérez Morales

A mis Sobrinos (Adoración, Mau, Alan, Santi, Mi Aldo, Lesly y Alba) que siempre serán mis Niños consentidos y bien Amados por mí.

A mis Tíos y Primos porque siempre que los necesito están ahí para apoyarme y compartir conmigo.

A quien me dio su Amor y lo mejor de su Ser Mi Mayor Médico Militar Dr. Daniel Flores Velasco con la seguridad de que desde el Cielo me acompaña.

A la UNAM por darme la oportunidad de pertenecer a tan Honorable casa de estudios.

## AGRADECIMIENTOS

Al departamento de Inmunología perteneciente a la Unidad de Morfofisiología de la FES Iztacala, por prestarme sus instalaciones para la realización de esta investigación.

Gracias, A mi Tutor DR. José Rafael Jiménez Flores quien puso más que sus conocimientos y tiempo a mi disposición, por quien esta meta he podido alcanzar, de mejor manera no me pudo haber sucedido gracias.....Gracias.

A mis sinodales M. en C. Myriam Campos Aguilar, Dr. Santiago Sigríst Flores, Dr. Alberto D. Saucedo Campos y M en C Martha Salcedo, por todo su tiempo para ayudarme a corregir, orientarme y enseñarme a elaborar esta tesis con la misma calidad y entusiasmo que cualquier otro de sus proyectos.

Al DR. Isidro Pérez Ponce (**Mi Padre**) quien con su gran ejemplo como profesionista sembró en mí, el deseo de pertenecer a esta casa de estudios.

Infinitas gracias a todas las universitarias que nos permitieron la exploración por ultrasonido pélvico, por quienes fue posible el desarrollo de esta investigación.

A los todos los que participaron y colaboraron activamente para el financiamiento en el proyecto de investigación de Síndrome Metabólico consiguiendo los recursos financieros, de donde derivó mi proyecto de tesis para la licenciatura.

A las personas que nos permitieron el acceso a la CUSI (Clínica Universitaria de atención para la Salud Integral) prestándonos un consultorio exclusivo para atender a las universitarias y realizarles el ultrasonido de manera cómoda y segura.

A las autoridades del ISSSTE del Hospital General "Tacuba" por prestar sus instalaciones para la realización de los ultrasonidos, especialmente a la Dra. Médico Radiólogo Carmen Milagros Pecho Rodríguez, quien se hizo responsable de conseguir todos los recursos materiales, equipo médico y personal, que se ocupó, para poder atender de manera apropiada, a las alumnas que asistieron hasta esté hospital y quien se hizo cargo de la realización de todas las interpretaciones de los ultrasonidos realizados en la presente investigación.

A las autoridades del ISSSTE del Hospital General "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez" por prestar sus instalaciones para la realización de los ultrasonidos, especialmente al Médico

Radiólogo Dr. Jaime Toledo Leyva jefe de servicio de radiodiagnóstico de dicho hospital por todo su apoyo.

A mi Tío Rogelio Miranda que me ayudó a trasladar a las alumnas en su microbús de la FESI al hospital, y de regreso, sin costó, alguno para ellas y para mi GRACIAS.

Al Médico Radiólogo Dr. Iván Olivares Covarrubias por haberme apoyado, prestando su equipo portátil de ultrasonido, al Dr. Guillermo Reyes Pastrana por ayudarme a trasladarlo y hacerse cargo de toda la instalación del equipo, lo que hizo posible, la realización de los ultrasonidos en la Clínica Universitaria.

Al Biólogo. Miguel Ángel Jiménez López, a la QFB Maribel López García y a la Ingeniero Industrial y Maestra en Matemáticas aplicadas Mariana Gutiérrez Hernández por sus aportaciones, correcciones y observaciones, en la escritura de esta tesis.

Gracias A Dios por permitirme conocer a las personas indicadas, como son, todos MIS compañeros de trabajo, colegas y mis mejores amigos, por tener la ayuda, de cada uno de los cuales hicieron posible este, sueño.

Christopher Argel Cruz Pérez, recuerda siempre Hijo:

la **Vida**, es un verdadero acto de **FÉ**.

# Contenido

DEDICATORIA .....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
I. Resumen .....	8
II. Introducción .....	9
III. Antecedentes .....	11
Criterios diagnósticos del SOP .....	12
Características del diagnóstico de SOP .....	12
Criterio ecográfico para ovarios poliquísticos. ....	14
Fisiopatología .....	15
Manifestaciones clínicas para determinar hiperandrogenismo. ....	17
Investigación de laboratorio para la determinación de hiperandrogenismo bioquímico. ....	19
Relación del SOP con el SM.....	20
Resistencia a la insulina.....	22
Factores genéticos en el SOP.....	25
Otros factores de riesgo SOP .....	27
Aspectos y riesgos reproductivos.....	28
Depresión y cambios de humor.....	29
Riesgo a padecer cáncer .....	29
Direcciones futuras .....	29
IV. Justificación .....	30
V. Hipótesis .....	30
VI. Objetivo General .....	30
VII. Objetivos Particulares.....	30
VIII. Materiales y métodos. ....	30
Toma de muestras para los Análisis Clínicos.....	31
Aplicación de la Encuesta .....	32
Encuestas para conocer la predisposición a padecer síndrome de ovario Poliquístico (SOP).....	34
Toma de Ultrasonidos.....	36
Base de Datos .....	37
IX. Resultados .....	40
X. Discusión .....	54
XI. Conclusiones.....	57
XII. Referencias.....	58

## Índice de figuras

Figura 1. Diagnóstico de síndrome del ovario poliquístico .....	13
Figura 2. Primera parte de la encuesta aplicada: Irregularidades menstruales, hiperandrogenismo, antecedentes familiares.....	35
Figura 3. Escala Ferriman y Gallway (60).....	35
Figura 4. Codificación de las preguntas para su posterior análisis.....	36
Figura 5. Índice de Masa Corporal.....	38
Figura 6. Categorías de hallazgos por Ultrasonido .....	39
Figura 7. Prevalencia de SM.....	39
Figura 8. Imágenes de ultrasonido pélvico más representativas para cada grupo. A) Con otras alteraciones por Ultrasonido (CAU), B) SAU Sin Alteraciones por Ultrasonido y C) Con ovario poliquístico.....	40
Figura 9. Número de participantes por grupos obtenidos en las imágenes de ultrasonido pélvico.....	41
Figura 10. Grado de hirsutismo por grupo de las imágenes por ultrasonido pélvico.....	42
Figura 11. Irregularidades en el ciclo menstrual.....	43
Figura 12. Aumento de peso sin razón aparente de acuerdo a las categorías de las imágenes por ultrasonido.....	44
Figura 13. Presencia y nivel de acné por cada categoría de imagen por ultrasonido .....	45
Figura 14. Presencia de vello púbico antes de los 8 años.....	46
Figura 15. Acantosis en axilas y cuello por categoría de imagen por ultrasonido.....	47
Figura 16. Prevalencia de criterios de diagnóstico de SM en alumnas con ultrasonido pélvico.....	48
Figura 17. Relación entre la resistencia a insulina (índice de HOMA-IR) y las imágenes de ultrasonido: Con alteraciones diferentes al ultrasonido (CAU), sin alteraciones en el ultrasonido (SAU) y con ovario poliquístico.....	49
Figura 18. Porcentaje de explicación de cada una de las variables involucradas.....	50
Figura 19. Porcentaje de contribución de cada una de las variables.....	51
Figura 20. Vectores del análisis de componentes principales, los vectores representan la dirección y magnitud de cada una de las variables.....	52
Figura 21. Análisis de componentes principales (PCA) donde se muestra la distribución de cada una de las jóvenes participantes.....	54

## **I. Resumen**

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es considerado una disfunción endocrino-metabólica, de base genética, afecta a ambos géneros y se caracteriza por hiperandrogenismo. Entre los criterios diagnóstico en mujeres, se encuentran: la presencia de ovarios poliquísticos (ultrasonido), irregularidades menstruales, manifestaciones cutáneas (hirsutismo, acné, seborrea y acantosis), Resistencia a insulina (IR), por lo que se sugiere que existe vinculación con los componentes etiológicos del síndrome metabólico (SM), de tal manera que el SM se considera factor de riesgo para desarrollar SOP. En Estados Unidos se demostró que afecta a 1 de cada 10 mujeres en edad reproductiva y está asociado a infertilidad y cáncer endometrial, la detección de SM y adicionalmente la toma de ultrasonido pélvico, pueden ser una herramienta útil para el diagnóstico temprano y, preventivo de SOP en mujeres jóvenes. Métodos: A 39 mujeres de entre 17 a 24 años, se les invitó a resolver una encuesta diseñada en obtener: antecedentes clínicos, alteraciones menstruales y presencia de hiperandrogenismo. Posteriormente se invitó a realizarse exámenes de laboratorio (química sanguínea, biometría y examen de orina) previa firma de consentimiento informado. Seleccionamos una muestra representativa y orientada a identificar SM. Además, se les invitó a que se les realizara un ultrasonido pélvico para evidenciar la posible presencia de quistes en ovarios. La información se concentró en una base de datos. Resultados: los hallazgos por imágenes de ultrasonido mostraron la presencia de ovarios poliquísticos (COP) en 29 participantes, mientras que 7 participantes Sin Alteración Ultrasonográficas del útero y anexos (SAU) y en 3 personas se identificaron otras alteraciones diferentes a ovarios poliquísticos (CAU). Respecto a criterios diagnósticos de SM comprobamos la presencia del SM en 3 mujeres, 2 tienen 3 criterios positivos y 1 presenta 4 de los 5, llama la atención que en 28 de las participantes existe al menos uno de los criterios diagnósticos de este síndrome. Los gráficos demuestran los hallazgos que son congruentes con la información de la literatura, los factores más importantes para el diagnóstico de SOP son: acné, irregularidades menstruales, HOMA-IR alterado, presencia de hirsutismo en barbilla y bigote, IMC, insulina y glucosa elevados.

## II. Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), lo ha definido Teresa Sir y colaboradores como una alteración endocrino-metabólica de la mujer, también designado como hiperandrogenismo ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica, sostiene que, es la causa más común de hiperandrogenismo con una prevalencia de un 3% tanto en mujeres adolescentes como adultas (1). Estos reportes aseguran que, está presente en el 75% de las mujeres hirsutas y en el 10% de las mujeres pre-menopáusicas. En sus últimos análisis han encontrado, que este trastorno no sólo está limitado a la mujer en etapa reproductiva sino que, puede manifestarse desde el período prepuberal y quizás antes (1). También lo definen como un síndrome de etiología incierta y el cual se manifiesta por síntomas y signos variados que afectan a cada mujer de manera diferente. Entre ellos destacan las irregularidades menstruales, las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, la obesidad, la infertilidad, la resistencia insulínica (RI) y el aspecto poliquístico de los ovarios en la ultrasonografía (1).

Los reportes indican que las mujeres con SOP (60-80%) tienen RI y una hiperinsulinemia compensatoria que puede presentarse en personas de peso corporal normal o alto (1). La RI es responsable de las consecuencias metabólicas a largo plazo del síndrome, entre las que cabe mencionar la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y el hígado graso no alcohólico (1).

Su presencia debe sospecharse en cualquier adolescente o mujer en edad reproductiva con hirsutismo u otras manifestaciones cutáneas de hiperandrogenismo, irregularidades menstruales y obesidad. El síndrome de ovario poliquístico es un diagnóstico por exclusión y, por lo tanto, debe diferenciarse de los cambios fisiológicos propios de la edad y de otros trastornos hiperandrogénicos que requieren de una terapia específica. El diagnóstico oportuno es importante ya que este síndrome se asocia a riesgos reproductivos, oncológicos y metabólicos. Lo anterior implica que estas pacientes deben ser diagnosticadas y tratadas oportunamente, necesitan ser informadas y educadas sobre sus posibles patologías y finalmente, ser controladas en forma prolongada. Independiente del motivo por el cual consulta la paciente, el tratamiento debe iniciarse siempre con la corrección de las alteraciones metabólicas (1).

Teresa Sir y colaboradores (1), mencionan que el SOP tiene un fundamento genético y puede comprometer a otros miembros de la familia. Tanto las hijas como las hermanas,

así como los hijos y los hermanos del caso índice, pueden manifestar algún rasgo fenotípico de este síndrome, que es considerado en la actualidad una enfermedad familiar multigénica compleja, que afecta además al varón. Entre los factores ambientales destacan la obesidad y los eventos que ocurren en la vida intrauterina (hiperandrogenismo, diabetes gestacional y sobrepeso de la madre durante el embarazo), por lo tanto, es de suma importancia el manejo adecuado de la embarazada, ya que estudios epidemiológicos y clínicos sugieren una relación entre el ambiente prenatal y el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas durante la edad adulta.

En 1921 se describió la asociación de hirsutismo con diabetes mellitus y en 1988 Reaven propuso el término Síndrome X para definir la coexistencia de resistencia a la captación periférica de glucosa estimulada por insulina, hiperinsulinemia, aumento de las lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, intolerancia a los carbohidratos e hipertensión arterial (2). Desde los informes de Burghen y colaboradores en 1980 donde se describe el SOP con hiperinsulinemia, quedan claras las implicaciones en la reproducción y metabólicas que presenta el síndrome (2). Sin lugar a dudas, el conjunto de pacientes que reúnen características para SOP, según el consenso Rotterdam (consenso de Rotterdam en 2003 para establecer los criterios de diagnóstico para el SOP) (3), también son un grupo de riesgo para síndrome metabólico (2). Ahora bien, la explicación de este fenómeno estaría dada porque el principal factor presente en el 75% de los síndromes metabólicos, es la resistencia a la insulina y ésta actuaría en el fenómeno de arresto folicular, evitando la selección y dominancia folicular, evidenciado en el SOP, por tanto, existe una correlación entre síndrome metabólico y SOP. Dicha correlación también se ha observado en grupos de pacientes con SOP ovulante (SOP con ovulación en que se cumplen los criterios de signos de hiperandrogenismo y criterio ecográfico de ovarios poliquísticos, con exclusión de otras patologías), que presentan características propias del síndrome metabólico con elementos de resistencia a la insulina, lo cual determina que sean un grupo de riesgo para diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares (2).

El SOP ahora se reconoce como una de las endocrinopatías más comunes en mujeres en edad reproductiva con una prevalencia de 4-10% para la forma definida por la NIH (los consensos de los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos) (4). Estas estimaciones de prevalencia para SOP utilizando los criterios del NIH son notablemente consistentes en todos los grupos raciales y étnica. Esta observación sugiere que SOP es

un antiguo rasgo evolutivo que estaba presente antes de que los humanos migraran fuera de África. La reciente confirmación en cohortes de SOP europeas de dos *loci* genéticos identificados en una asociación genómica de mujeres chinas con SOP apoya esta hipótesis. Sin embargo, hay variación en los fenotipos de SOP en muchos grupos étnicos/raciales, como las latinas, los afroamericanos, los islandeses, los habitantes de Sri Lanka, los coreanos y Chinos, sin embargo, un estudio reciente que comparó mujeres blancas y negras con SOP no encontró diferencias en las características reproductivas y diferencias leves en las características metabólicas (2).

Actualmente no existen investigaciones en México dirigidas a reportar la prevalencia de SOP, ni estudios dirigidos a estudiar la relación entre estos dos síndromes (SM y SOP) a pesar de que a nivel mundial hay una alta prevalencia de ambos y que se sabe, son la antesala de padecimientos de salud graves. El presente trabajo pretende dar a conocer un panorama de la prevalencia de SOP en un grupo de mujeres jóvenes mexicanas tomando en cuenta que algunas de ellas pueden además ser sujetos de riesgo a padecer SM, la metodología sugerida en esta tesis para establecer los criterios de diagnóstico para SOP pretende ser una herramienta accesible para obtener un diagnóstico confiable y temprano que ayude a prevenir complicaciones futuras como infertilidad o cáncer en la mujer (2).

### **III. Antecedentes**

Se tiene registro de alteraciones reproductivas asociadas al SOP y observadas por Hipócrates desde el siglo V. Además en la literatura existen datos de observación de signos del exceso de andrógenos asociados con anomalías metabólicas, como el aumento de la grasa visceral (obesidad), en el siglo XVIII (5).

Dentro de la literatura revisada, se ha descrito que, desde la década de 1970, se asociaron varios síndromes raros de resistencia extrema a la insulina, con acantosis nigricans e hiperandrogenismo. Mencionando que los mecanismos moleculares de resistencia a la insulina en estos síndromes implicaron una reducción de la unión de insulina a su receptor o una autofosforilación defectuosa del receptor debido a mutaciones del receptor de insulina (síndrome tipo A, síndrome de Rabson-Mendenhall, síndrome de Donohue o leprechaunismo) o a autoanticuerpos contra el receptor de insulina (síndrome tipo B). También se tomó nota de los trastornos fenotípicamente distintos de lipodistrofia

familiar y resistencia extrema a la insulina asociada con signos y síntomas de hiperandrogenismo. La característica común de estos síndromes fue el trastorno de hiperinsulinemia, que sugirió por primera vez que la insulina puede estimular directamente producción de testosterona (5).

La descripción original de los ovarios poliquísticos (OP) se atribuye a Chereau en 1844. En el siglo XIX, la resección de cuña ovárica se convirtió en una terapia recomendada, aunque Stein y Leventhal, informaron por primera vez que las características clínicas de la irregularidad menstrual y la infertilidad podrían mejorarse mediante la extirpación de partes de ambos ovarios. Como resultado, la formación de ovarios escleroquísticos agrandados, frecuentemente asociados con el hirsutismo, la irregularidad menstrual, la obesidad y la infertilidad, se conoció como el síndrome de Stein-Leventhal (6). Hasta la década de 1980, el SOP seguía siendo un trastorno reproductivo poco conocido. En 1980 se encontró que las mujeres con SOP tuvieron respuestas de insulina aumentadas durante las pruebas de tolerancia oral a la glucosa que no fueron explicadas por la obesidad. Además, las mujeres con SOP típico tenían acantosis nigricans, lo que aumentaba la posibilidad de que fueran resistentes a la insulina, similar a las mujeres con los síndromes raros de resistencia extrema a la insulina. Estas observaciones lanzaron un nuevo campo de estudio sobre los mecanismos para explicar la asociación entre la resistencia a la insulina y SOP (5).

### **Criterios diagnósticos del SOP**

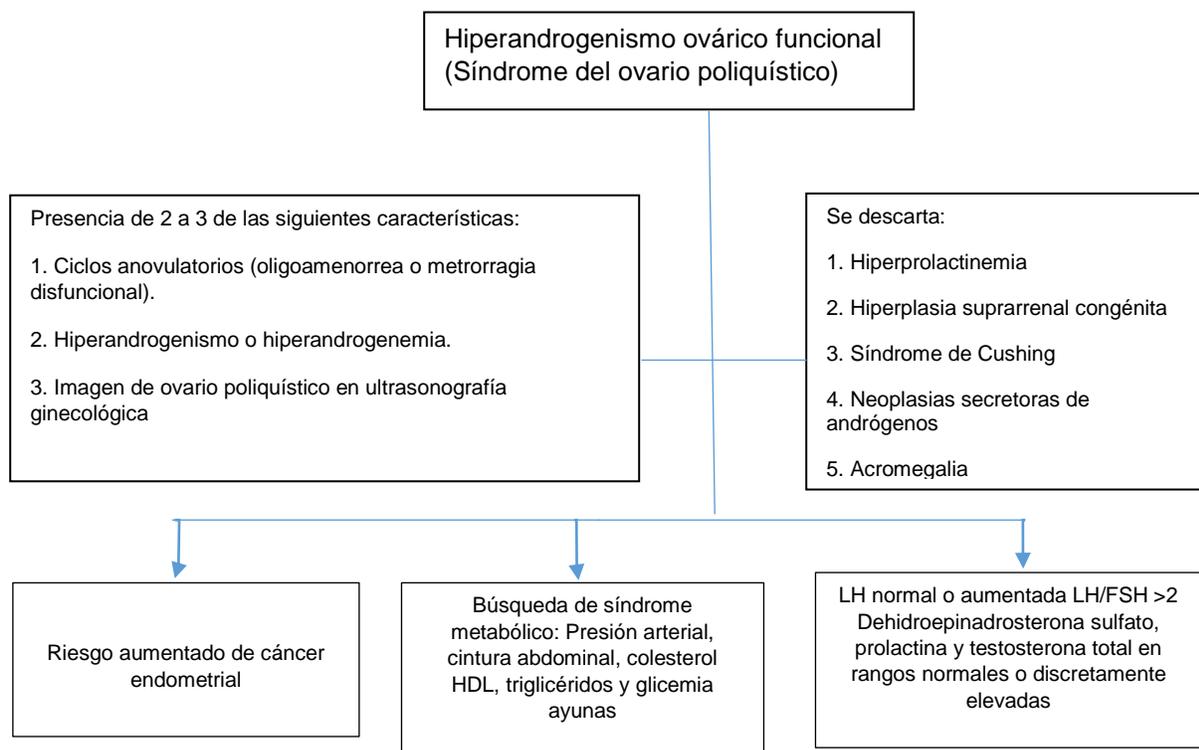
De acuerdo al consenso de Rotterdam, su diagnóstico se recomienda realizarlo de acuerdo a la presencia de 2 o más factores de los que se señalan: 1) irregularidades menstruales con oligo o anovulación crónica 2) Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y 3) Criterio ecográfico de ovarios poliquísticos (7). El SOP suele asociarse con el síndrome metabólico. Sin lugar a dudas, el conjunto de pacientes que reúnen características para SOP, según el consenso Rotterdam, también son un grupo de riesgo para síndrome metabólico (8).

### **Características del diagnóstico de SOP**

Descartar otras etiologías: El SOP como hemos señalado, sería una mezcla de distintas alteraciones neuro-endocrino-metabólicas (8) que involucran alteraciones genéticas

variadas, cuya alteración central sería la presencia de falta de ovulación repetida, es decir, es un saco donde caen todas aquellas causas de anovulación que no logramos precisar. Por tanto, el diagnóstico de SOP se realiza luego de:

- 1.- Descartar otras etiologías (Figura 1) (8) que están reconocidas, estudiadas y cuyo manejo es diferente.
- 2.- Oligo o anovulación crónica. Se manifiesta como trastorno menstrual y/o infertilidad. Las alteraciones menstruales pueden ir desde la amenorrea y oligomenorrea hasta la metrorragia. No obstante, en ocasiones la historia menstrual no es clara y se hace necesario utilizar progesterona en el día 23 para valorar la ovulación; en especial en casos de infertilidad inexplicada, con patrón menstrual aparentemente regular (8).
3. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo. El hiperandrogenismo puede manifestarse ya sea en forma clínica (hirsutismo, acné y/o alopecia) o por bioquímica compatible (índice andrógenos libres, Testosterona libre) (8).



FSH: hormona folículo estimulante, LH: hormona luteinizante.

Figura 1. Diagnóstico de síndrome del ovario poliquístico

### **Criterio ecográfico para ovarios poliquísticos.**

Dentro de la complejidad de elaborar el diagnóstico ultrasonográfico de SOP debe considerarse el dinamismo morfológico del ovario dentro de cada ciclo menstrual, particularmente del tejido folicular (8). El aumento de dichos folículos está dado por el aumento de la foliculogénesis, bajo dependencia de andrógenos intraováricos, que promueven la proliferación de las células de la granulosa e inhiben la apoptosis, especialmente de pequeños folículos que son ricos en receptores androgénicos. El efecto fisiológico del andrógeno es exagerado por las células de la teca, que son hiperactivas, con sobreexpresión de enzimas esteroideogénicas (8). Efecto relativamente independiente de LH (hormona luteinizante) e insulina (observado en cultivos celulares). La teoría del arresto folicular supone que la progresión de pequeños folículos antrales a folículos reclutados (6-9 mm) y la dominancia folicular, no proceden normalmente en pacientes con SOP (rol preponderante de la obesidad e hiperinsulinemia) (8). De lo antes expuesto, en el síndrome del ovario poliquístico existiría un fenómeno de arresto folicular y en alguna medida, el ultrasonido permitiría detectar dicho fenómeno.

Para lo cual se han propuesto los siguientes criterios ecográficos utilizados en el diagnóstico de síndrome del ovario poliquístico (8):

1. Presencia de 8 a 10 o más folículos que midan entre 2-9 mm de diámetro en cada ovario y/o un volumen ovárico mayor de 10 ml. Si hay evidencia de un folículo dominante (>10 mm) o cuerpo lúteo, el examen debiera ser repetido en un próximo ciclo (8).
2. La apariencia subjetiva de ovario poliquístico no debiera sustituir la definición anterior. Debe omitirse la distribución de folículos e incremento de ecogenicidad (8).
3. Basta la presencia de esta alteración en un ovario para usar criterios ya señalados. La presencia de un quiste anormal o asimetría ovárica requiere mayor estudio (8).

Junto con lo anterior, se propuso la aplicación de una normativa técnica en el momento de aplicación del ultrasonido la cual consiste en (8):

- A) Adecuado entrenamiento del personal y equipos de calidad adecuada.
- B) Siempre que sea posible debe privilegiarse el estudio ultrasonográfico por vía transvaginal en especial en pacientes obesas.

C) El estudio ecográfico debe ser realizado en fase folicular precoz (del 3ro al 5to día del ciclo). En mujeres oligomenorreicas el examen debiera ser efectuado cualquier día o entre el día 3 a 5 después del sangrado vaginal post uso de progestinas.

D) El cálculo del volumen ovárico se debería realizar con fórmula elipse ( $0,5 \times \text{largo} \times \text{ancho} \times \text{grosor}$ ).

E) El número de folículos debería ser estimado en corte longitudinal y antero posterior, el tamaño de folículos menores de 10 mm debiera ser expresado como una media del diámetro medido en 2 cortes (8).

En la actualidad existe poca conciencia en nuestro medio respecto al criterio diagnóstico y recomendaciones técnicas del ultrasonido en el diagnóstico de SOP, por lo cual las ecografías debieran ser hechas por médicos conocedores y técnicamente habilitados para aplicar la norma del consenso de Rotterdam. No obstante, la aplicación de estos criterios ecográficos, no se ha demostrado una adecuada reproducibilidad tanto intra-observador como inter-observador (9).

### **Fisiopatología**

Con fines integradores, corresponde a una alteración neuro-endocrino-metabólica en la cual hay cambios del pulsador GnRH (factor liberador de gonadotropinas), que se hace lento. Generalmente hay ausencia de ciclos menstruales, pero en grados iniciales es frecuente observar disfunciones ovulatorias con polimenorrea, a la cual, en la medida que se acentúa el problema, sobreviene la oligomenorrea y amenorrea (10). La perpetuación de los signos y síntomas, así como sus componentes, se han asociado a defectos en el hipotálamo (dopamina y opioides) en la hipófisis, sensibilidad a la LH, y en glándulas suprarrenales (hiperandrogenismo) (11). Además, esos defectos son incrementados por la obesidad y aún más por la resistencia a la insulina. La activación del eje hipotálamo-hipófisis incrementa la producción de LH en la teca y ésta a su vez estimula un exceso de producción de andrógenos por las células de la granulosa de los ovarios. La hiperinsulinemia también conduce a incremento de los efectos hipofisarios y al hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal. La conjunción de varios factores entre los que se encuentra la conversión periférica de testosterona a estradiol y la disminución de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHGB), explica el estado de elevación estrogénica que altera la función hipofisaria e incrementa la sensibilidad suprarrenal. Una retroalimentación estrogénica positiva perpetua el síndrome y afecta al eje hipotálamo-

hipófisis y la respuesta glandular, teniendo como centro de todo ello a las anomalías en la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) (12). La resistencia a la insulina consiste en una disminución de los efectos biológicos de la insulina como consecuencia de la disminución de la sensibilidad a ella misma por parte de las células. Se han informado alteraciones en la interacción de la insulina y sus receptores en diversos tejidos, caracterizados por una disminución en la autofosforilación de tirosina en el receptor de insulina, así como el incremento de la fosforilación de la serina. Los dos componentes principales durante el SOP. El exceso de LH producto de la disfunción gonadotrófica y la hiperinsulinemia resultante, interactúan en su funcionamiento y ambos procesos generan hiperandrogenemia y representa un componente del SOP que se encuentra presente en mujeres obesas, mujeres con peso normal, adolescentes con hiperandrogenismo, mujeres con ovarios multifoliculares y mujeres aparentemente normales con presencia de ovarios poliquísticos (13).

Se ha sugerido que el principal efecto de la insulina sobre la función del ovario no es la activación directa de la secreción de andrógenos, si no el desajuste de la regulación de la síntesis de andrógenos, lo que evita la regulación negativa de los receptores de LH y estimula la coenzima P450c17. Esto incrementa la secreción de andrógenos y estrógenos, y contribuye al efecto de la insulina en la disminución de SHBG, lo que produce hiperestrogenismo y anomalías en la producción de gonadotropinas que perpetúan el síndrome (13). Se cree que el síndrome está, presente en la mujer desde la pubertad, en virtud de que los efectos concurrentes de la activación de la función ovárica y la disminución puberal de la sensibilidad a la insulina, acompañada de incremento en la producción hepática de IGF-I. El IGF-I circulante puede estimular la secreción de andrógenos, incrementar la unión de LH a sus receptores ováricos y activar la coenzima P450c17. Esto más altera el equilibrio entre el crecimiento y la atresia folicular (14).

En virtud de que en el SOP se aprecia un incremento de LH este se ha considerado como la anomalía característica bioquímica; no obstante, aunque los niveles elevados de LH pueden contribuir a hiperandrogenismo del SOP, los pacientes con niveles elevados de andrógenos pueden tener LH normal por lo que se ha sugerido que la bioactividad de la LH se encuentra aumentada al igual que los receptores ováricos a LH. El incremento de LH es consecuencia del hiperestrogenismo periférico, aunque este no explica todas las características del aumento de LH en el SOP, ya que las mujeres con hiperplasia supra renal congénita pese a tener un aumento en los niveles de LH al igual que un incremento

de los pulsos, no presentan el incremento de la frecuencia pulsátil de LH que se observa en mujeres con SOP (13).

La hiperandrogenemia es el sello bioquímico de SOP (15). Se observan niveles elevados de andrógenos circulantes en 80-90% de las mujeres con oligomenorrea (15). Los niveles elevados de testosterona libre representan la gran mayoría de los hallazgos anormales en el examen de laboratorio (15). Este hallazgo refleja el hecho de que los niveles de SHBG generalmente disminuyen en SOP debido a los efectos de la testosterona e insulina para disminuir la producción hepática de SHBG. Los niveles de estradiol están constantemente en el rango temprano a medio folicular sin los aumentos normales del ciclo medio (10). Los niveles de estrona aumentan debido a la aromatización extra glandular del aumento de los niveles de androstenediona circulante (16). Los niveles reducidos de SHBG típicos de SOP dan como resultado un aumento de estradiol no unido a SHBG o estradiol biodisponible, así como niveles de testosterona libre (16). La hipótesis de la estrona propone que la androstenediona proveniente de la síntesis suprarrenal que se aromatiza periféricamente en estrona (17) sensibiliza los gonadotropos para secretar un exceso de LH que mantiene elevada la secreción ovárica de androstenediona (18). Esto puede contribuir una alteración en el metabolismo del cortisol con aumento de la producción suprarrenal de andrógenos (19). Sólo la testosterona y la dihidrotestosterona son verdaderos andrógenos que interactúan con el receptor de andrógenos para inducir signos de virilización (18).

### **Manifestaciones clínicas para determinar hiperandrogenismo.**

La mayoría de las manifestaciones Clínicas que aparecen en las pacientes con SOP deben de asociar signos y síntomas que sugieran el correcto diagnóstico (14).

Aproximadamente el 60% de las mujeres con SOP son hirsutas, el signo clínico más frecuente de hiperandrogenemia (15). El acné y la alopecia androgénica son otros signos clínicos de hiperandrogenemia (20). Acantosis nigricans es una lesión cutánea caracterizada clínicamente por placas hiperqueratósicas aterciopeladas, papilomatosas, de color parduzco-negro, típicamente en las superficies intertriginosas y el cuello. Sin embargo, la acantosis nigricans se diagnostica definitivamente mediante examen histológico de la piel que muestra hiperqueratosis y papilomatosis, frecuentemente con hiperpigmentación (21). Es evidente en el examen clínico en un porcentaje sustancial de mujeres obesas con SOP, así como en algunas mujeres delgadas afectadas. Sin

embargo, está presente en la mayoría de las mujeres obesas con SOP (21). Muchas mujeres delgadas con SOP también muestran evidencia histológica de acantosis nigricans (21). Su gravedad está directamente correlacionada con el grado de resistencia a la insulina (22).

Acné: Aparece frecuentemente en las adolescentes y generalmente para los 15 años de edad el 50% de ellas lo presentará. Su permanencia de los 20 años en adelante debe considerarse sospechosa. Es imperativo interrogar acerca de irregularidades menstruales, hirsutismo o cualquier otro dato de hiperandrogenismo. Estas pacientes pudieran presentar niveles anormales en los andrógenos séricos, pero los niveles de éstos no tienen correlación con la severidad del acné. En estudios realizados en mujeres adolescentes con acné se ha encontrado datos de SOP hasta en el 45% de los casos (23).

Hirsutismo: Se define como el crecimiento excesivo del vello corporal terminal en mujeres, en áreas anatómicas donde el desarrollo de los folículos depende de la estimulación androgénica: Tercio proximal de la cara interna de muslos, abdomen, pecho, parte baja de la espalda y cara (bigote y barba). El grado y la severidad se evalúan de acuerdo a la escala de Ferriman-Galwey (24).

Virilización: La aparición de hipertrofia clitorídea, amenorrea prolongada, aumento de la musculatura, atrofia de los senos, hirsutismo severo y habitus masculino obliga a descartar la presencia de hiperplasia adrenal, hipertecosis o tumores ováricos o adrenales (23).

Entre las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, sólo el hirsutismo, el acné y la alopecia han sido aceptadas por los expertos como criterio diagnóstico de hiperandrogenismo (26). La obesidad está presente en alrededor de la mitad de las pacientes y es típicamente de tipo androide o "forma de manzana" (índice cintura/cadera > 0.85); por lo general se inicia en la niñez y se acentúa en la pubertad (26). En las pacientes obesas y/o hiperinsulinémicas puede observarse acantosis nigricans que es un marcador cutáneo de resistencia insulínica, la que se presenta como una pigmentación verrucosa de color pardo oscuro que suele observarse en las zonas de pliegues (26). Además, estas pacientes pueden adquirir un aspecto cushingoideo (obesidad central, dorso de búfalo y aumento de la grasa supraclavicular semejante a lo que se observa en

el Cushing, pero sin atrofia muscular) o acromegaloideo (aumento del grosor de los rasgos faciales por efecto trófico de la insulina, pero sin prognatismo) que muchas veces obliga a descartar estas patologías. El cuadro clínico constituido no regresa espontáneamente (no se mejora, sólo se compensa) (26). Con el tiempo van cambiando las manifestaciones fenotípicas. Durante la post- menarquía y edad reproductiva temprana predominan alteraciones reproductivas, mientras que durante la edad reproductiva tardía y peri-menopausia se acentúan las alteraciones metabólicas (26). Los riesgos a largo plazo derivan del hiperestrogenismo relativo (por falta de ovulación) el cual se asocia a cáncer endometrial y de la hiperinsulinemia crónica (Diabetes T2 y SM) (26). Debe calcularse el índice de masa corporal y la distribución de la grasa (relación cintura mínima /cadera máxima). Es aconsejable completar el examen físico con la medición de la presión arterial, el examen del tiroides y de las mamas y la inspección de los genitales externos en busca de clitoromegalia en las niñas y un examen ginecológico en las mujeres sexualmente activas. En síntesis, debe documentarse el hiperandrogenismo, descartar otras patologías y establecer anomalías metabólicas que comúnmente acompañan a este síndrome (27).

Recordar que el cuadro clínico es polimorfo. No todas las mujeres presentan la totalidad de los síntomas. Sin embargo, es importante conocerlos ya que pueden ser la pista que lleven a un diagnóstico oportuno (1).

### **Investigación de laboratorio para la determinación de hiperandrogenismo bioquímico.**

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen andrógenos elevados en forma discreta o moderada ya sea testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), o todos ellos. Aunque el aumento de los andrógenos es muy frecuente, algunas determinaciones caen dentro del rango de normalidad y ello no implica exclusión diagnóstica. Debe considerarse además el método utilizado para medir los andrógenos y recordar que a partir de los 35 años las concentraciones de andrógenos disminuyen en un 50% en la mujer (20). Los estudios de laboratorio esenciales incluyen la determinación de FSH, LH, y en adolescentes se recomienda determinar la TSH (el distiroidismo puede ocasionar irregularidades menstruales ocasionado por la hormona estimulante de la tiroides) y prolactina (para descartar adenomas hipofisarios) (28). La determinación de las concentraciones de testosterona libre y el índice de testosterona libre son los métodos más sensibles para diagnosticar hiperandrogenemia (22). Se consideran

diagnósticos concentraciones de testosterona iguales o mayores a 60 ng/dL ó 2.4 nmol/L; sin embargo, las concentraciones de testosterona se pueden modificar como respuesta a variaciones cíclicas y condiciones metabólicas de la paciente, por lo que se recomienda que se realicen al menos dos determinaciones para confirmar hiperandrogenemia en una mujer con datos clínicos de hiperandrogenismo (3). Se han utilizado complementariamente las concentraciones de LH por arriba de 10 UI/L, y una relación LH/FSH >2:1 para apoyar el diagnóstico. Un estudio encontró que una relación >1 puede emplearse para tomar una decisión terapéutica (Ming-I et al., 2009). Puede ser útil medir las concentraciones de SHBG una vez confirmada la hiperandrogenemia ya que algunas pacientes pueden contar con cifras de testosterona libre elevada en presencia de testosterona total normal por disminución de ésta (29). La androstenediona y la testosterona son marcadores de secreción ovárica de andrógenos y la dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS) es el mejor marcador de secreción suprarrenal (25).

#### **Relación del SOP con el SM.**

Los consensos sobre el síndrome de ovario poliquístico no consideran a la resistencia a la insulina como un factor obligatorio para establecer el diagnóstico. Sin embargo, se conoce desde hace décadas que las mujeres con este síndrome tienen una elevada prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (30). Se ha observado que las mujeres obesas sin síndrome de ovario poliquístico manifiestan una resistencia a la insulina similar a las mujeres con síndrome de ovario poliquístico no obesas (5) y que a medida que se incrementa el peso en mujeres con síndrome de ovario poliquístico disminuye la sensibilidad a la insulina, observándose la mayor resistencia en las mujeres obesas con este síndrome (31). Con base en la relación epidemiológica que guarda el síndrome de ovario poliquístico con la resistencia a la insulina se han llevado a cabo numerosos estudios que han demostrado que el defecto en la acción periférica y en la secreción de la insulina, manifestado como resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, interviene en la enfermedad a través de diversos mecanismos: la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) sinergizan con la acción de la LH en las células de la teca para producir andrógenos (5). Esto coincide con la relación inversa observada entre las concentraciones de testosterona y la sensibilidad a la insulina (32). Además, la insulina inhibe la síntesis hepática de la globulina fijadora de esteroides sexuales (SHBG) que se une a la testosterona y reduce la cantidad de testosterona libre, o la aumenta en

caso de encontrarse elevados. La fosforilación de la serina en el receptor de insulina es otro mecanismo que modifica la acción de la insulina al favorecer el hiperinsulinismo, que puede estimular a las gonadotropinas en concentraciones elevadas (5). Aunado a esto se ha observado un defecto en la secreción de insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico que contribuye a la rápida aparición de diabetes mellitus tipo 2 en las mujeres que lo padecen. A este síndrome también se asocia la mayor prevalencia de trastornos en el perfil de lípidos, específicamente de dislipidemia aterogénica (33). En conjunto, al tener mayor frecuencia de obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia, las mujeres afectadas también tienen mayor prevalencia de síndrome metabólico que la población general (34) y a la inversa, las mujeres con resistencia a la insulina con y sin síndrome metabólico tienen mayor riesgo de padecer el síndrome de ovario poliquístico (25). Esto influye en que estas pacientes manifiesten un aumento de diversos marcadores de aterosclerosis (5) tengan evidencia clínica de aterosclerosis prematura y mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares según todas las diferentes clasificaciones de riesgo (35). Para contribuir con la evidencia de la relación entre el síndrome de ovario poliquístico y la resistencia a la insulina están los efectos que han mostrado los sensibilizadores de la insulina, en especial la metformina, para reducir las concentraciones de andrógenos, inducir la ovulación, aumentar la tasa de embarazos y disminuir la incidencia de abortos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (22). No se ha podido determinar en qué grado pueden atribuirse las complicaciones cardiovasculares a la exposición crónica a los factores de riesgo que acompañan al síndrome y cuánto contribuye la desregulación hormonal que lo acompaña (20). Los estudios de la relación que guardan los andrógenos con la progresión de la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular no son concluyentes (28); en algunos se ha observado que los andrógenos endógenos se relacionan inversamente con indicadores de aterosclerosis y, por lo tanto, de riesgo cardiovascular (28). A pesar de su asociación, no todas las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen síndrome metabólico (15) por lo que es importante confirmar o descartar el diagnóstico en todas las pacientes, con la finalidad de tratar los factores de riesgo y prevenir las enfermedades cardiovasculares en quienes padecen síndrome metabólico y para tratar las alteraciones en la ovulación y la fertilidad solamente en las que no tengan estos factores de riesgo (37).

## **Resistencia a la insulina**

El eje central de la enfermedad metabólica de estas pacientes es la resistencia a la insulina la que está presente en la mayoría de las pacientes con SOP (20). La resistencia a la insulina asociada a otros factores genéticos, dieta rica en grasas saturadas, obesidad androide e inactividad física, condicionan el desarrollo de hipertensión arterial, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y diabetes. Pueden presentarse a edades más tempranas que en la población general (3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> década) e inciden en el desarrollo precoz de enfermedad cardiovascular (20).

La obesidad se presenta en el SOP según estadísticas internacionales en 50% de los casos, pero según nuestra propia experiencia en la mayoría de ellos. La obesidad es de tipo androide; agrava la resistencia a la insulina y aumenta el riesgo de diabetes 2 y de enfermedad cardiovascular. Es un factor que debe prevenirse y tratarse (38). Es interesante destacar que de los factores asociados a resistencia a la insulina, la obesidad androide evaluada a través del índice cintura cadera, es el mejor parámetro clínico para predecir enfermedad cardiovascular (38). La topografía de grasa corporal, superior en comparación con la parte inferior del cuerpo, puede afectar la sensibilidad a la insulina (36), y los aumentos en la parte superior del cuerpo y la grasa visceral se asocian con una disminución de la sensibilidad a la insulina. El estudio de no controlaron este parámetro, y algunos estudios posteriores sugirieron que los aumentos en la obesidad de la parte superior del cuerpo, evaluados por las mediciones de cintura y cadera y el tamaño de los adipocitos, están asociados con la resistencia a la insulina en SOP (39).

La insulina actúa para regular la homeostasis de la glucosa estimulando la captación de glucosa por los tejidos diana sensibles a la insulina, los adipocitos y el músculo esquelético y cardíaco, así como mediante la supresión de la producción de glucosa hepática (40). La insulina también suprime la lipólisis, lo que resulta en una disminución de los niveles circulantes de ácidos grasos libres, que pueden mediar en la acción de la insulina sobre la producción de glucosa hepática (40). La resistencia a la insulina se ha definido tradicionalmente como una disminución de estas capacidades de la insulina lo que resulta en un requerimiento de mayores cantidades de insulina para lograr sus acciones metabólicas. De acuerdo con esto, la resistencia a la insulina se caracteriza por un aumento de los niveles de insulina circulante, basalmente y en respuesta a una carga de glucosa, si la función de las células  $\beta$  pancreáticas está intacta (41). La insulina tiene

otras acciones *mitógenas* y reproductivas (8), pero se desconoce si los defectos aislados en estas vías provocarían hiperinsulinemia compensatoria.

La insulina tiene múltiples acciones celulares más allá de la regulación de la absorción de glucosa (41). Tiene otros efectos anabólicos para aumentar el almacenamiento de lípidos y proteínas, así como para promover el crecimiento y la diferenciación celular (41). La insulina actúa sobre las células uniéndose a su receptor de superficie celular (42). El receptor de insulina es un heterotetrámero formado por dos dímeros  $\alpha$ ,  $\beta$  unidos por enlaces disulfuro, cada dímero  $\alpha$ ,  $\beta$  es el producto de un gen (9). La subunidad  $\alpha$  es extracelular y contiene el dominio de unión al ligando; también inhibe la actividad quinasa intrínseca de la subunidad  $\beta$  (43). La subunidad  $\beta$  abarca la membrana, y la porción citoplásmica contiene actividad de proteína tirosina quinasa intrínseca, que se activa más por autofosforilación mediada por ligando (43). El receptor de insulina comparte una homología estructural sustancial con el receptor de IGF-I y el receptor relacionado con insulina (41). El dímero  $\alpha$ ,  $\beta$  del receptor de insulina puede ensamblarse con dímeros similares del receptor de IGF-I o receptor relacionado con insulina para formar receptores híbridos (42).

La unión del ligando induce la autofosforilación del receptor de insulina en residuos de tirosina específicos y la activación adicional de su actividad de cinasa intrínseca (44). El receptor de insulina activado luego fosforila sustratos intracelulares, tales como sustratos de receptor de insulina (IRS) 1-4, homólogo Src y homólogo de colágeno (Shc), y APS [proteína adaptadora con un dominio de PH (dominio amino terminal de homología a la pleckstrina) y homología 2 (SH2 proteína de homología al dominio 2 de la proteína Src)], para iniciar la transducción de señal (43). Los IRS se fosforilan en sitios específicos, y estos sitios fosforilados se unen a moléculas de señalización, como el dominio SH2 de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K) o la molécula adaptadora, Nck que conduce a la activación de vías de señalización río abajo (43).

La insulina estimula la captación de glucosa al aumentar la translocación del transportador de glucosa sensible a la insulina, GLUT4, de vesículas intracelulares a la superficie celular (43). Esta vía está mediada por la activación de PI3-K, que luego fosforila los fosfolípidos de membrana y el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato, lo que lleva a la activación de las proteínas quinasas dependientes de 3-fosfoinosítidos (PDK-1 y PDK-2) (43). Estas quinasas activan la serina / treonina quinasas Akt / proteína quinasa B (PKB) y la proteína quinasa atípica C  $\lambda$  y  $\zeta$  (PKC $\lambda$  /  $\zeta$ ). Akt / PKB transmite la señal por fosforilación de su

sustrato de 160 kDa, AS160 (43). Ambas vías estimulan la translocación de GLUT4 a la superficie de la célula (43). La actividad de la glucógeno sintetasa se inhibe constitutivamente a través de la fosforilación por la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3) (43). La activación de Akt / PKB también da como resultado la fosforilación de la serina y la inactivación de GSK3, permitiendo que la actividad de la glucógeno sintasa aumente y dé como resultado la síntesis de glucógeno (43).

La insulina estimula el crecimiento y la diferenciación celular a través de la vía MAPK-ERK (43). Esta vía se activa por la fosforilación mediada por el receptor de insulina de Shc o IRS, lo que lleva a la asociación con Grb2 y SOS (factor recambiador de nucleótidos de guanina) que da como resultado la activación de Ras (41). Esta activación estimula una cascada de serina / treonina quinasa que da como resultado la estimulación por etapas de Raf, MAPK quinasa (MEK) y MAPK-ERK1 / 2. ERK1 / 2 se transloca al núcleo y fosforila los factores de transcripción para iniciar el crecimiento y la diferenciación celular (41). Esta llamada ruta mitogénica se puede alterar sin afectar las acciones metabólicas de la insulina y viceversa (41). Como resultado, la resistencia a la insulina puede ser selectiva y afectar solo las vías metabólicas, pero no mitogénicas de la acción de la insulina (41). La insulina regula la síntesis y degradación de proteínas a través del objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR) que se activa a través de PI3-K. La ruta de mTOR también es importante en la detección de nutrientes (41). La inhibición estimulada por insulina de GSK3 a través de PI3-K y Akt / PKB también da como resultado la defosforilación del factor de iniciación eucariótico 2B (eIF2B) que activa la síntesis de proteínas (45).

En resumen, el principal defecto en la acción de insulina en el SOP es un defecto post-unión en las primeras etapas de transducción de señales de insulina (15). Este defecto está presente en los dos tejidos diana principales para la captación de glucosa estimulada por insulina: adipocitos y músculo esquelético (21). Además, en al menos algunos tejidos, como fibroblastos cutáneos y células granulosas de luteína ovárica la resistencia a la insulina en SOP es selectiva, afectando las acciones metabólicas pero no otras de la insulina (15). Sin embargo, las vías metabólicas y mitogénicas pueden estar comprometidas en el músculo esquelético de SOP (45).

El defecto posterior a la unión en la señalización de la insulina parece ser secundario al aumento de la fosforilación inhibitoria de la serina del receptor de la insulina y del IRS (15).

En 1995, Miller y sus colegas (46) informaron que la fosforilación de serina del citocromo humano P450c17, una enzima reguladora clave para la biosíntesis de andrógenos suprarrenales y ováricos con actividades de 17 $\alpha$ -hidroxilasa y C17, 20 liasa, aumenta su actividad de liasa C17,20, por lo tanto, esta modificación postraduccional podría resultar en una mayor producción de andrógenos (46). Esta observación llevó a la hipótesis de que el mismo factor que fosforila la serina del receptor de la insulina que causa resistencia a la insulina también fosforila la P450c17 causando hiperandrogenismo. En consecuencia, algunos casos de SOP podrían ser causados por una mutación activadora en una serina quinasa resultando tanto en hiperandrogenismo como en resistencia a la insulina (46).

### **Factores genéticos en el SOP**

La posibilidad de que haya una susceptibilidad genética al SOP y su resistencia a la insulina asociada ha sido sugerida por varias observaciones. En primer lugar, se informaron familias con múltiples mujeres afectadas (21). En segundo lugar, la similitud fenotípica entre SOP y los raros síndromes de resistencia extrema a la insulina e hiperandrogenismo sugiere que las mutaciones del receptor de insulina también podrían estar presentes en SOP (1). En tercer lugar, los defectos en la acción de la insulina persisten en las células cultivadas, lo que sugiere que están genéticamente determinadas (46). En cuarto lugar, el hecho de que la resistencia a la insulina no pueda explicar por completo la disfunción reproductiva y viceversa sugiere que factores adicionales contribuyeron a la patogénesis del SOP (21).

Por otro lado, se estima que deberían coexistir por lo menos dos alteraciones genéticas para que se exprese el síndrome: una de ellas, relacionada con la secreción de andrógenos, en la cual se ha involucrado al gen CYP17 que codifica para citocromo P450c17 y al gen CYP11a que codifica para el P450scc, a los que se han denominado "gen SOP" y la otra relacionada con la resistencia a la insulina (47).

La agrupación familiar de SOP (48) que sugiere una susceptibilidad genética al trastorno está ahora bien documentada en SOP (48). Los estudios con gemelos han demostrado una heredabilidad del 79% para SOP con una correlación de 0,71 entre gemelos monocigóticos y 0,38 entre gemelos dicigóticos, lo que concuerda con una influencia importante de los factores genéticos en SOP (48). Aunque algunos estudios han sugerido que existe un modo de herencia autosómico dominante (48), estos estudios se han visto limitados por la falta de diseño prospectivo, la falta de examen de todos los familiares de

primer grado y el hecho de que solo las mujeres en edad reproductiva pueden ser fenotipadas para SOP (49). Es más probable que SOP sea una enfermedad genética compleja con al menos varios genes de susceptibilidad (48). El fenotipo reproductivo intermedio de los agregados de hiperandrogenemia en las familias con SOP (49). Alrededor del 40% de las hermanas en edad reproductiva se ven afectadas, pero existe una heterogeneidad fenotípica. Algunas hermanas tienen SOP clásico con hiperandrogenemia y oligomenorrea, mientras que otras tienen hiperandrogenemia con menstruación regular. Los hermanos de mujeres con SOP tienen elevaciones del andrógeno suprarrenal, DHEAS (47), un marcador del exceso de andrógenos en el varón porque la producción de andrógenos testiculares está estrechamente regulada por la retroalimentación de testosterona en el hipotálamo, esta observación sugiere que tienen el mismo defecto en la biosíntesis de andrógenos que sus hermanas con SOP (47).

La hiperandrogenemia es el principal fenotipo reproductivo subyacente en las familias de SOP, y este hallazgo se ha replicado en otras poblaciones (50). Las hermanas afectadas con cualquiera de estos fenotipos de hiperandrogenemia tienen resistencia a la insulina (47) síndrome metabólico y niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad, además, madres y hermanos también tienen defectos en la homeostasis de la glucosa y los niveles de lípidos circulantes (51). Por lo tanto, las anomalías reproductivas y metabólicas están estrechamente asociadas en las familias de SOP, lo que sugiere que están relacionadas causalmente, tienen una patogénesis común o reflejan rasgos genéticos estrechamente relacionados. Franks, y colaboradores (52) han confirmado que la hiperandrogenemia y la hiperinsulinemia son rasgos hereditarios en las hermanas de mujeres con SOP. Además, varios fenotipos reproductivos pueden ocurrir en hermanas en edad reproductiva, lo que sugiere que parte de la heterogeneidad fenotípica de SOP refleja la expresión variable del mismo gen porque se esperaría que las hermanas compartan la misma base genética para el trastorno. Los factores que pueden contribuir a la variación fenotípica dentro de las familias incluyen la obesidad y la resistencia a la insulina (47). También puede haber factores ambientales adicionales o genes que modifiquen la expresión fenotípica de SOP.

El avance más emocionante en el campo desde su última revisión en 1997 es el reconocimiento de que el SOP es un rasgo genético complejo altamente hereditario. Los fenotipos metabólicos y reproductivos se han descrito ahora en parientes masculinos, posmenopáusicos y prepúberes de primer grado (5). Varios loci de susceptibilidad,

intrigantes han sido mapeados para el fenotipo reproductivo de SOP. Los loci han implicado nuevas vías biológicas en la patogénesis del trastorno, como la familia de señalización de TGF $\beta$  (Factor de crecimiento transformante Beta). El análisis adicional de estos loci, así como de loci adicionales descubiertos en GWAS, (Los estudios de asociación de genoma completo) deberán continuar proporcionando nuevos conocimientos biológicos sobre la patogénesis de SOP y los mecanismos de su heterogeneidad fenotípica (5).

### **Otros factores de riesgo SOP**

Además de los genéticos, existen factores ambientales en juego, en la etiopatogenia del SOP, entre los que cabe destacar a la obesidad, exceso prenatal de andrógenos, restricción del crecimiento intrauterino, precursores de SOP en la infancia.

1.-La obesidad. Ejerce su efecto ya sea agravando la resistencia a la insulina preexistente (20). Puede actuar a través del eje leptina-neuropéptido Y el que, a su vez, está involucrado en la regulación de la función reproductiva por último, puede asociarse a un aumento del tono opioide el cual modula tanto la secreción de gonadotrofinas como de insulina por el páncreas (20).

2.- Exceso prenatal de Andrógenos. Otra hipótesis para la patogenia de las características reproductivas y metabólicas de SOP es la programación fetal la evidencia humana que respalda esta hipótesis proviene de la observación de que la exposición perinatal a andrógenos endógenos elevados secundarios a neoplasmas secretores de andrógenos o hiperplasia suprarrenal congénita puede alterar permanentemente la secreción de gonadotropinas en las niñas. Aunque los niveles de andrógenos maternos son elevados en los embarazos con SOP (20), es poco probable que estos andrógenos lleguen al feto porque la aromatasa placentaria actúa como una barrera para los andrógenos maternos (54). Sin embargo, el hallazgo de que la hiperandrogenemia es el defecto reproductivo subyacente en las familias de SOP, sugiere que la variación genética que conduce a la producción de andrógenos ováricos fetales puede programar las características de SOP.

3.-Restricción del Crecimiento intrauterino. Los orígenes fetales o la hipótesis de Barker (53) proponen que la restricción del crecimiento intrauterino evidenciada por el bajo peso al nacer causa resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular y otras características del síndrome de resistencia a la insulina (53). Según esta hipótesis, la disminución de la

nutrición fetal da como resultado una disminución de la secreción y el crecimiento de la insulina fetal (53). La resistencia a la insulina es un mecanismo compensatorio que disminuye aún más el uso de nutrientes fetales: el fenotipo "ahorrativo" (53). Los extensos estudios en animales respaldan el impacto a largo plazo del ambiente fetal en el animal adulto, conocido como programación fetal (20). Muchos estudios epidemiológicos en humanos apoyan la asociación entre el bajo peso al nacer y las enfermedades metabólicas (54).

El exceso de nutrición fetal, como ocurre en la diabetes gestacional resulta en grande para la edad gestacional, también puede programar consecuencias metabólicas adversas más tarde en la vida (55).

4.-Precusores de la infancia en SOP. Las hijas de mujeres con SOP tienen elevaciones en los niveles de Testosterona en comparación con las hijas de mujeres normales que comienzan con el inicio de la pubertad (43). Las hijas de SOP también tenían niveles de hormona antimullerianos más altos, un marcador del número de folículos, y un volumen ovárico aumentado (54). Un subconjunto de hijas SOP tenía evidencia de adrenarquia temprana (49). Además, las niñas con adrenarquia prematura tienen un mayor riesgo de SOP (49). Los niveles de leptina, pero no de insulina, aumentaron en la sangre del cordón umbilical de SOP en comparación con la descendencia de control (29). La hiperinsulinemia y los niveles más bajos de adiponectina estuvieron presentes antes de la pubertad en las hijas de mujeres con SOP (43). Los hijos de mujeres con SOP fueron más pesados que los hijos de mujeres control durante la infancia y la niñez (~6 años) (20). Los hijos del SOP tenían niveles de Testosterona urinaria más altos que los hijos control en la pubertad temprana (55). Estos datos sugieren que el SOP comienza temprano en la vida y que los cambios metabólicos preceden a las anomalías reproductivas (55).

### **Aspectos y riesgos reproductivos**

La mayoría de las pacientes con SOP presentan durante su etapa reproductiva anovulación crónica, que suele asociarse con sangrados uterinos disfuncionales e infertilidad. Esta última puede tratarse con la reducción de peso mediante dieta hipocalórica y ejercicio física, y diferentes esquemas terapéuticos de tipo médico que involucran el riesgo de hiperestimulación ovárica y de embarazos múltiples o

procedimientos quirúrgicos no exentos de riesgos, tales como las adherencias e insuficiencia ovárica (56). Una vez que la paciente logra un embarazo, la tasa de abortos alcanza aproximadamente un tercio del total de embarazos, que corresponde al doble de la tasa de abortos tempranos descritos en mujeres normales (12-15%) (49). Las causas de esta mayor tasa son desconocidas.

Los mecanismos planteados incluyen: hipersecreción de LH, déficit de progesterona, embriones anormales provenientes de folículos atrésicos y alteraciones del endometrio (57).

En los embarazos ya establecidos y en curso, la morbilidad es mayor a la observada en los de mujeres normales, sobre todo si la paciente es obesa. Las patologías observadas incluyen: pre-eclampsia, parto prematuro y mortinato, con lo cual la mortalidad perinatal aumenta en 1,5 veces. Debido a que la mayoría de estas pacientes tienen resistencia a la insulina, el riesgo de diabetes gestacional (57).

#### **Depresión y cambios de humor.**

Las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo como hirsutismo, acné, seborrea y alopecia androgénica, influyen en la imagen corporal y la adaptación social, lo que es motivo adicional de estrés, sobre todo si se trata de una adolescente (58).

#### **Riesgo a padecer cáncer**

Las mujeres con SOP tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de cáncer endometrial debido a la anovulación crónica, la que condiciona una exposición mantenida y acíclica a estrógenos, por ausencia de progesterona y por una mayor conversión de precursores androgénicos en los tejidos periféricos. Este factor de riesgo puede ser agravado por la presencia de obesidad, hipertensión y diabetes (1).

#### **Direcciones futuras**

El diagnóstico de SOP es particularmente importante debido a que identifica riesgos metabólicos y cardiovasculares, así como el potencial reproductivo de estas pacientes. Lo anterior implica que las pacientes en las cuales se establece el diagnóstico de SOP deben ser informadas y educadas respecto a su patología, deben ser diagnosticadas y tratadas oportunamente y deben ser controladas en forma permanente.

#### **IV. Justificación**

La detección de SM en mujeres jóvenes, los parámetros clínicos de la encuesta y el análisis de ultrasonido pélvico resultan, ser una herramienta útil en el diagnóstico temprano del SOP, que ayudaría a informar del hallazgo, canalizar al servicio médico lo que posibilitaría prevenir complicaciones graves tales como infertilidad o cáncer.

#### **V. Hipótesis**

Al saber que existe una relación directa entre SM y el SOP, será posible saber si las alumnas de la FESI con presencia de criterios diagnósticos de SM tienen mayor riesgo de padecer SOP y poder así realizar un diagnóstico temprano y preventivo del SOP utilizando parámetros clínicos, resultados de la bioquímica sanguínea e imágenes de ultrasonido pélvico.

#### **VI. Objetivo General**

- Determinar la prevalencia de SOP en mujeres jóvenes con y sin criterios de SM.

#### **VII. Objetivos Particulares**

- Identificar Criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico, entre la población femenina estudiada (glucosa, colesterol-HDL, Triglicéridos, perímetro abdominal y presión arterial).
- Realizar ultrasonido pélvico-abdominal para identificar los ovarios con quistes.
- Analizar la información obtenida en las encuestas.

#### **VIII. Materiales y métodos.**

Se hizo una invitación abierta a estudiantes de nuevo ingreso de las carreras impartidas en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala (FESI) de la UNAM, para realizarse estudios de química sanguínea, biometría hemática, análisis general de orina, así como

toma de la presión arterial y evaluación de sus medidas antropométricas, lo anterior, con la finalidad de saber su estado de salud, al momento de comenzar la licenciatura. El presente estudio formó parte de un proyecto de investigación llevado a cabo por un grupo multidisciplinario de académicos que han trabajado, desde el 2007 identificando la prevalencia de Síndrome Metabólico entre jóvenes de nuevo ingreso de esta casa de estudios.

Para el caso específico del presente estudio de esta investigación, adicionalmente a lo antes mencionado se realizó una invitación exclusivamente para las alumnas, quienes recibieron la información sobre el estudio y manifestaron su disposición para resolver una encuesta que considera información ginecológica y fenotípica sugestiva de ovario poliquístico. A semejanza del resto de la población estudiada, todos firmaron una carta de “consentimiento informado” avalada por el Comité de Ética de la Facultad antes de principiar su estudio.

Para construir un universo muestral de 300 participantes nuestro análisis se realizó durante los años 2012 y 2013, que corresponden a dos generaciones de nuevo ingreso.

La logística general del proyecto en sus diferentes etapas consideraba: 1º- haber sometido a concurso la propuesta (PAPIME, PAPIIT o FESI) y obtenido los recursos económicos para los estudios de laboratorio clínico. 2º- conocimiento y aprobación de jefas y jefes de carrera, jefes de sección, coordinadores de módulos y profesores quienes posibilitaron que los alumnos acudieran a la toma de muestras y datos (antropometría, sangre y orina) para estudios de laboratorio, en la unidad de morfofisiología de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

### **Toma de muestras para los Análisis Clínicos**

Las actividades se iniciaban a las 7:00 a.m. con apego a fecha, hora y grupos programados. Se organizaba la secuencia que debía seguir cada alumno, verificar su registro, ayuno, muestra de orina, toma de muestra sanguínea, antropometría, análisis corporal por bioimpedancia y la toma de presión arterial en dos posiciones (sentado y de pié) utilizando un esfigmomanómetro aneroide y estetoscopio, ambos de la marca Welch Allyn, los registros de cada parámetro se anotaban en la hoja de registro de cada alumno que él mismo entregaría al concluir todo el circuito de toma de pruebas, en ese momento

se verificaba que no hubiera omisiones. Posteriormente esta información se capturaba en una hoja excel y de esta manera se fue construyendo la base de datos que contiene toda la información de cada participante.

Una vez terminado esto, nuestro trabajo consistía en acercarnos a las mujeres y proponerles verbalmente que consintieran practicarles un ultrasonido pélvico por vía abdominal, además de llenar una encuesta para averiguar si tenían posibilidad de ovarios poliquísticos que era a su vez otra línea de investigación que se pretendía vincular con su estado general de salud, esto solo para mujeres. La selección de las pacientes se hizo buscando a simple vista fenotipos característicos de SOP, dándoles prioridad a aquellas que, tuviesen presencia de mucho vello en rostro y brazos, obscurecimiento (hiperpigmentación) de pliegues en la piel, presencia de acné y sobrepeso. Para hacerles la invitación a realizarse el ultrasonido pélvico se agendo una cita para su asistencia.

### **Aplicación de la Encuesta**

Nuestra encuesta contenía dos apartados, el primero con preguntas dirigidas a saber si las participantes manifestaban tener: ciclos menstruales irregulares, (preguntas número: 1, 2 y 3), manifestaciones de hiperandrogenismo (preguntas 5, 6, 7 ,8 y 9) y por último contenía una parte de la encuesta para averiguar cierta prevalencia de enfermedades presentes en familiares (preguntas 11,12 y 13) (fig.2). Las preguntas contenidas en la encuesta han sido diseñadas como las más significativas por algunos autores para evaluar la presencia de hiperandrogenismo clínico (59).

El segundo apartado consistía en una figura que les mostraba visualmente el grado y presencia de vello en diferentes partes del cuerpo, esto de acuerdo al esquema propuesto como escala de Ferriman y Gallway (Figura 3) empleado para cuantificar el nivel de hirsutismo (60).

La escala Ferriman y Gallway es un sencillo sistema empleado desde el año 1961 para cuantificar el nivel de hirsutismo, en esta escala se asigna un valor de 1 a 4 a la densidad del pelo terminal de cada una de las 9 áreas de referencia. El resultado de la suma de puntos que resulte inferior a 10 no se considera patológico, sino constitucional entre 8 y

11 se considera hirsutismo leve, hasta 19 moderado y un índice igual o superior a 20 grave (60).

## Encuestas para conocer la predisposición a padecer síndrome de ovario Poliquístico (SOP)

El SOP es un desorden que ataca al 10% de las mujeres pre-menopáusicas. Aunque el SOP está asociado con una morbilidad más alta en la etapa reproductiva e incrementa el riesgo de padecer cáncer dependiente de hormonas, su diagnóstico es particularmente importante porque el SOP está fuertemente ligado a la resistencia a la insulina. Esto conlleva a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y metabólicas tempranas. Por otra parte, la prevalencia de desórdenes metabólicos asociados a la resistencia a la insulina es más alta en familiares de pacientes con SOP que en mujeres normales, lo que sugiere que el tratamiento de este síndrome debería de ser preventivo en vez de sintomático.

Por esta razón, el SOP puede ser considerado una señal de desórdenes metabólicos en la familia, una ruta hacia la diabetes, hacia el síndrome metabólico y un problema de salud pública. Por estos motivos antes expuestos, te solicitamos contestar la siguiente encuesta.

Te informamos que, una vez analizados tus datos, los resultados antropométricos y de laboratorio, nos pondremos en contacto a través de tu correo electrónico para canalizarte con un especialista.

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Número de cuenta: \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

1.-Edad en la que inicio a menstruar: \_\_\_\_\_

Marca con una "X" si presentas los siguientes síntomas

2.- Ausencia del ciclo menstrual por más de tres meses sin razón aparente:

Si ( ) No ( )

3.- Ciclos menstruales irregulares con intervalos mayores a 35 días

Si ( ) No ( )

4.- ¿Ha notado aumento de peso rápido y repentino en especial en la zona abdominal?

Si ( ) No ( )

5.- ¿Sufres de acné?

Leve ( ) Moderado ( ) Severo ( )

6.- presencia de vello púbico antes de los 8 años

Si ( ) No ( )

7.-Pigmentación más oscura en axilas y cuello que en el resto del cuerpo

Si ( ) No ( )

8.- Marca con una "X", el número que más se identifique con tu cantidad de vello en cada zona corporal.

Figura 2. Primera parte de la encuesta aplicada: Irregularidades menstruales, hiperandrogenismo, antecedentes familiares.

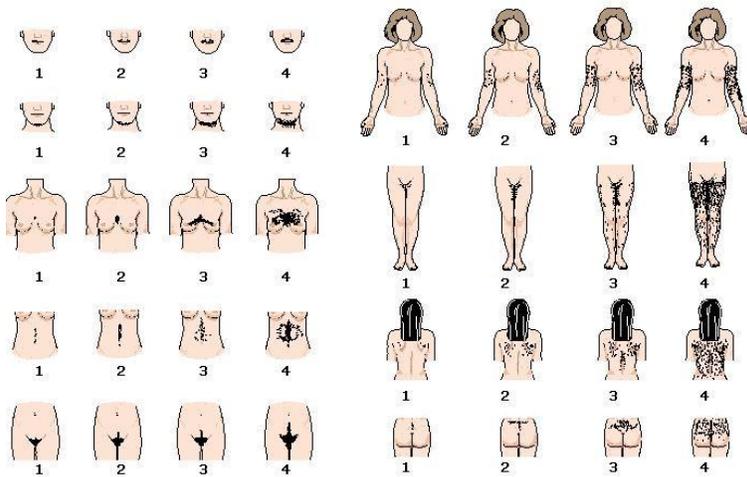


Figura 3 Segunda parte de la encuesta, escala Ferriman y Gallway (60). Bajo la cual las alumnas se auto evaluaron.

Por último, también había un apartado para registrar los valores obtenidos de su química sanguínea y datos de peso y talla como se muestra a continuación:

Datos clínicos:

14.- Nivel de glucosa: \_\_\_\_\_mg/dl.

15.- Nivel de colesterol: HDL\_\_\_\_ Triglicéridos\_\_\_\_ Insulina\_\_\_\_\_

16.- Presión Arterial: \_\_\_\_\_

17.- Peso: \_\_\_\_\_ 18.-Altura: \_\_\_\_\_

¡GRACIAS POR SU PARTICIPACION!

Con la información obtenida de 154 encuestas, se realizó un meta análisis para poder trabajar con los datos obtenidos, de ellas y se les asignó un valor de acuerdo a su prevalencia o ausencia como se presenta a continuación:

<b>Ausencia de ciclos menstruales sin razón aparente</b>		<b>Ciclos menstruales irregulares con intervalos mayores a 35 días</b>		<b>Aumento de Peso rápido y repentino</b>		<b>Presencia de acné</b>		<b>Presencia de vello púbico antes de los 8 años</b>	
Si	1	Si	1	Si	1	Ausencia	0	Si	1
No	0	No	0	No	0	Leve	1	No	0
						Moderado	2		
						Severo	3		

<b>Pigmentación más oscura en axilas y cuello que en el resto del cuerpo</b>		<b>Caída excesiva del cabello</b>		<b>Piel grasa que produce inflamación</b>		<b>Clasificación de hirsutismo</b>	
Si	1	Si	1	Si	1	Ausencia o ginecoide	0
No	0	No	0	No	0	Leve	1
						Moderado	2
						Severo androide	3

<b>Familiares con ovarios poliquísticos</b>		<b>Familiares que padezcan Diabetes Mellitus</b>				<b>Familiares con hipertensión</b>	
Ausencia	0	Ausencia	0			Ausencia	0
Familiar de 1er grado	1	Familiar de 1er grado	1	papás	hermanos	Familiar de 1er grado	1
Familiar de 2do grado	2	Familiar de 2o grado	2	abuelos		Familiar de 2do grado	2
Familiar de 3er grado	3	Familiar de 3er grado	3	tíos	primos	Familiar de 3er grado	3

Figura 4. Codificación de cada una de las preguntas que contenía la encuesta, para su posterior análisis.

## Toma de Ultrasonidos

En el caso del año 2012, acudieron a la cita de ultrasonido 20 alumnas que inicialmente asistieron a la cita en la FESI UNAM y posteriormente fue necesario que acudieran al área de ultrasonido del Hospital General del ISSSTE Tacuba. Se suministró agua para beber a las alumnas con el fin de llenar la vejiga de orina, y una vez que tenían ganas de miccionar se le sometía al estudio. Para ello se utilizó un equipo de ultrasonido fijo de marca Siemens, y un transductor tipo convexo de 3.5 mega Hertz.

Las imágenes obtenidas del rastreo de útero y ovarios. Además, la Médico Radiólogo que realizó todos los estudios, emitió su respectiva interpretación de cada ultrasonido, se resguardaron copias de las imágenes y la interpretación para el posterior análisis de este resultado, las imágenes originales y la interpretación se entregaron a cada participante.

Con la finalidad de mejorar la asistencia de las participantes al estudio de ultrasonido, en el año 2013, se realizó el cambio a un equipo digital, ultrasonido scanner versión V 2.10, Modelo handscan H8, con transductor multifrecuencia de 3 a 5 mega Hertz, tipo convexo instalándolo en la CUSI (Clínica Universitaria de atención para la Salud Integral) donde se recibió el apoyo de las autoridades para realizar los estudios de ultrasonido, mediante el préstamo de un consultorio para mayor comodidad de las asistentes. Conforme las alumnas llegaban con la vejiga llena (situación que se les comentó como condición para asistir a la cita).

El médico radiólogo llevó acabo rastreos y mediciones de ambos ovarios y del útero, además, tomó fotografías de todas las mediciones realizadas en el rastreo e hizo una descripción de la interpretación radiológica en cada participante.

De la toma de fotografías, así como la interpretación se obtuvo un duplicado, que fue entregado a las alumnas junto con la interpretación de su estudio, cabe señalar que se excluyeron del análisis de ultrasonido a aquellas mujeres que tenían su periodo menstrual, ya que en estas condiciones no es apropiado establecer un diagnóstico por imagen, porque se encuentra alterada la morfología normal del útero y anexos.

Se realizaron un total de 40 ultrasonidos, sin embargo, una de las asistentes al ultrasonido tuvo que ser excluida al tratarse de una mujer mayor de 40 años, por lo cual sólo fue posible tener 39 estudios de ultrasonido útiles para nuestra investigación. De las imágenes obtenidas fue posible clasificar a las mujeres en tres grupos de acuerdo con los hallazgos de las imágenes, el primero grupo fue “mujeres con presencia de ovarios poliquísticos (COP)”, el segundo fue “mujeres sin evidencia de alteraciones morfológicas en útero y anexos (SAU)” y un tercero donde se agrupó a las “mujeres que presentaron otras alteraciones en útero y ovarios distintas a ovarios poliquísticos (CAU)”.

## **Base de Datos**

A todos los resultados por principio de cuenta se les asignó un número de (ID) para sustituirlo por el nombre de cada participante quedando una tabla que contenía los valores obtenidos de los parámetros de datos clínicos y química sanguínea, ID, edad en años, cintura-cadera en centímetros, glucosa obtenida en mg por decilitro, HDL en

miligramos por decilitro, índice HOMA, IMC, insulina en unidades internacionales, LDL en miligramos por decilitro, triglicéridos en miligramos por decilitro, presión arterial diastólica en milímetros de mercurio y presión arterial sistólica en milímetros de mercurio.

Para el caso del Índice de Masa Corporal (la fórmula para calcularlo es: Peso en Kg/ altura en metros al cuadrado) se siguió la separación por categorías de acuerdo con los intervalos establecidos para cada categoría como se aprecia en el siguiente cuadro (Figura 5):

<b>Categoría</b>	<b>Límite Inferior del IMC</b>	<b>Límite Superior del IMC</b>
<b>Bajo peso</b>	10	18.49
<b>Normopeso</b>	18.5	24.99
<b>Sobrepeso grado 1</b>	25	26.99
<b>Sobrepeso grado 2</b>	27	29.99
<b>Obesidad grado 1</b>	30	34.9
<b>Obesidad grado II</b>	35	39.99
<b>Obesidad Grado III</b>	40	49.99
<b>Obesidad Grado IV</b>	50	100 o >

Figura 5. Índice de Masa Corporal. Categorías bajo las que se clasifica el índice de masa corporal.

El diagnóstico radiológico el cuál se determinó. de acuerdo a los hallazgos encontrados en la imagen ultrasonográfica, a cada grupo se les asignaron abreviaturas para distinguirlos entre ellos: a) Con Ovarios poliquísticos (COP), b) Sin Alteraciones Ultrasonográficas morfológicas en útero y ovarios (SAU) y por último c) Otro tipo de Alteraciones Ultrasonográficas (morfológicas en útero y anexos) (CAU) Como se muestra a continuación (Figura 6).

<b>Categorías</b>
Con Alteraciones por Ultrasonido CAU
Sin Alteraciones por Ultrasonido SAU
Con Ovarios Poli quísticos COP

Figura 6. Categorías de hallazgos por Ultrasonido, de acuerdo con lo que se observó en el diagnóstico por imagen de cada participante.

La prevalencia de Síndrome Metabólico se clasificó asignándole un número para identificar a aquellos quienes NO tenían criterios diagnósticos (cero). Quienes presentaron tres criterios, diagnóstico (uno). Los que tenían 4 criterios diagnósticos (dos) y por último quienes cumplieron con la presencia de 5 criterios (tres), como se muestra a continuación (Figura 7):

Criterios de diagnóstico		
<b>ASM</b>	Ausencia de criterios dx	0
<b>SM1</b>	Presencia de 3 criterios dx	1
<b>SM2</b>	Presencia de 4 criterios dx	2
<b>SM3</b>	Presencia de 5 criterios dx	3

Figura 7. Prevalencia de SM. Siglas que se usaron para codificar, la ausencia y/o el número de criterios de diagnóstico que presentó cada participante y así poder trabajar con esta información para el análisis de resultados.

## IX. Resultados

### Ultrasonido pélvico

Se obtuvieron las imágenes por ultrasonido pélvico de 39 mujeres jóvenes, las cuales se dividieron en tres categorías según los hallazgos en cada una de las jóvenes, si presentaban múltiples quistes en ambas gónadas; Con Ovario Poliquístico (COP). Sin Alteraciones por Ultrasonido (SAU) y Con otras Alteraciones Ultrasonográficas (CAU) fueron las siglas incorporadas para definir hallazgos distintos a ovario poliquístico, como fue el caso donde se identificó el quiste único de ovario en dos mujeres, o el caso de otra mujer con imágenes sugerentes de miomatosis uterina intramural y por último reitero que las jóvenes en quienes no se encontraron alteraciones en sus imágenes ultrasonográficas, fueron incluidas en el grupo de siglas (SAU) ver Figura 8.

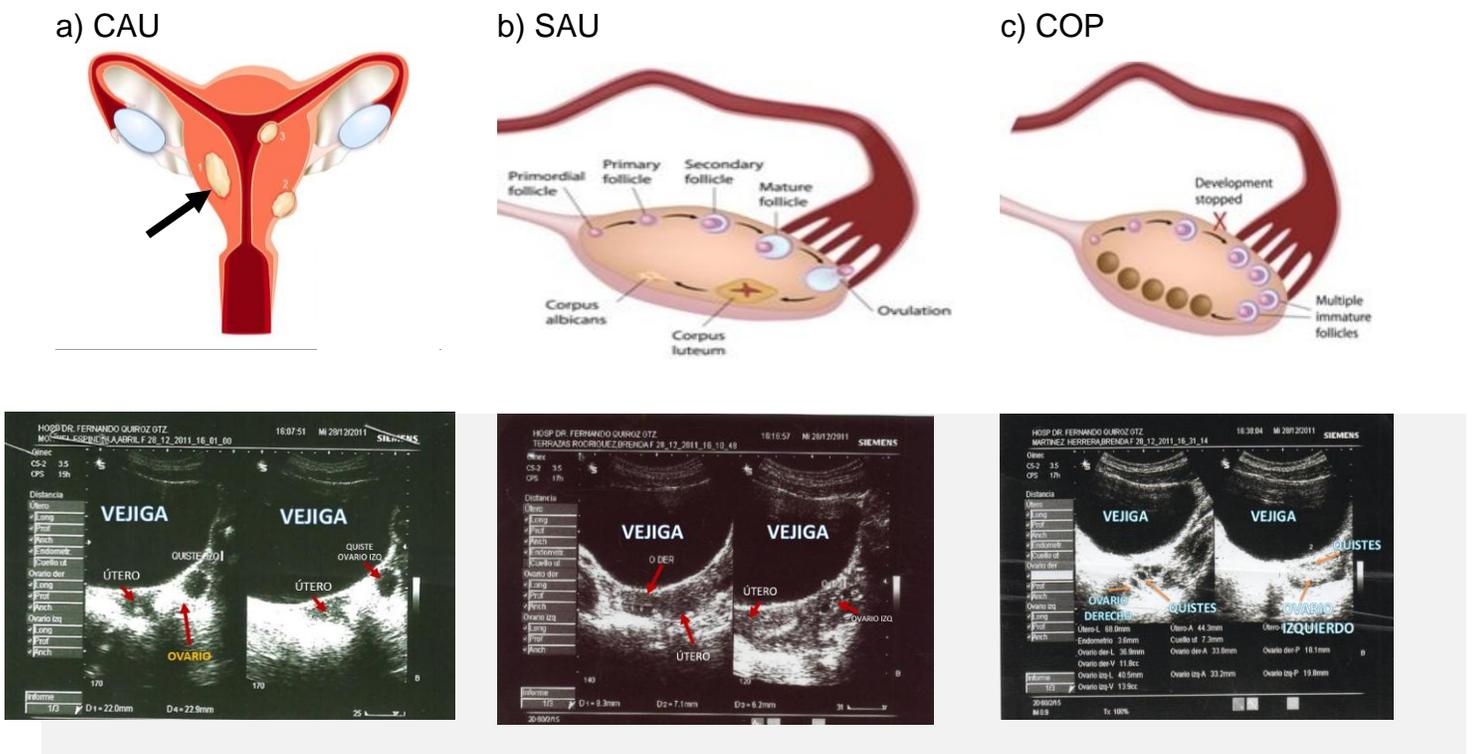


Figura 8. Imágenes de ultrasonido pélvico más representativas para cada grupo. A) Con otras alteraciones por Ultrasonido (CAU), B) Sin Alteraciones por Ultrasonido (SAU), y C) Con ovario poliquístico (COP).

La figura 9 muestra el número de participantes correspondientes a cada uno de los grupos estudiados 29 participantes presentaron Ovarios Poliquísticos, 7 tuvieron ultrasonidos pélvicos sin alteraciones y 3 participantes presentaron Otras Alteraciones diferentes de ovario poliquístico.

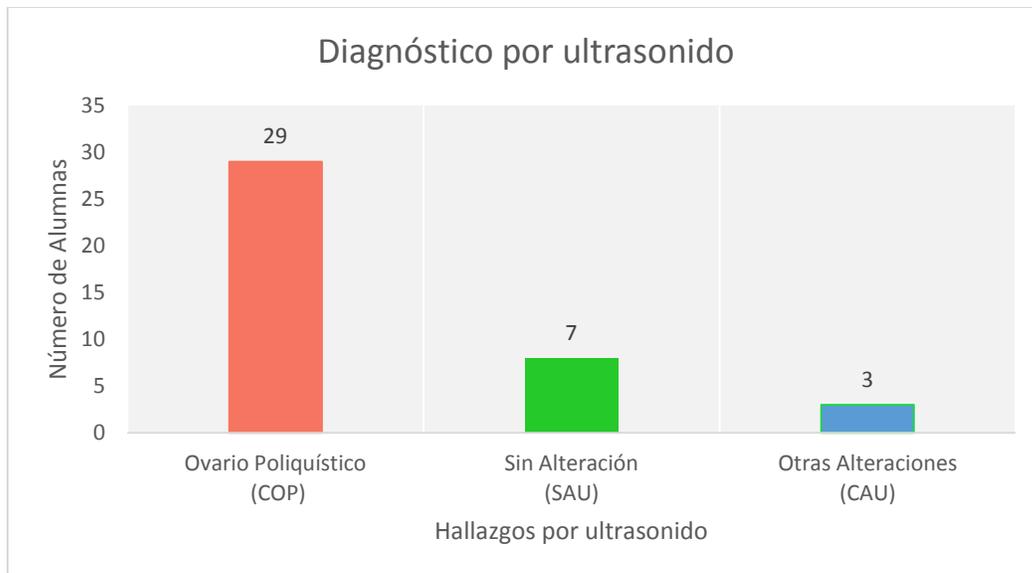


Figura 9. Número de participantes por grupos obtenidos a partir de la información que arrojaron, las imágenes del ultrasonido pélvico.

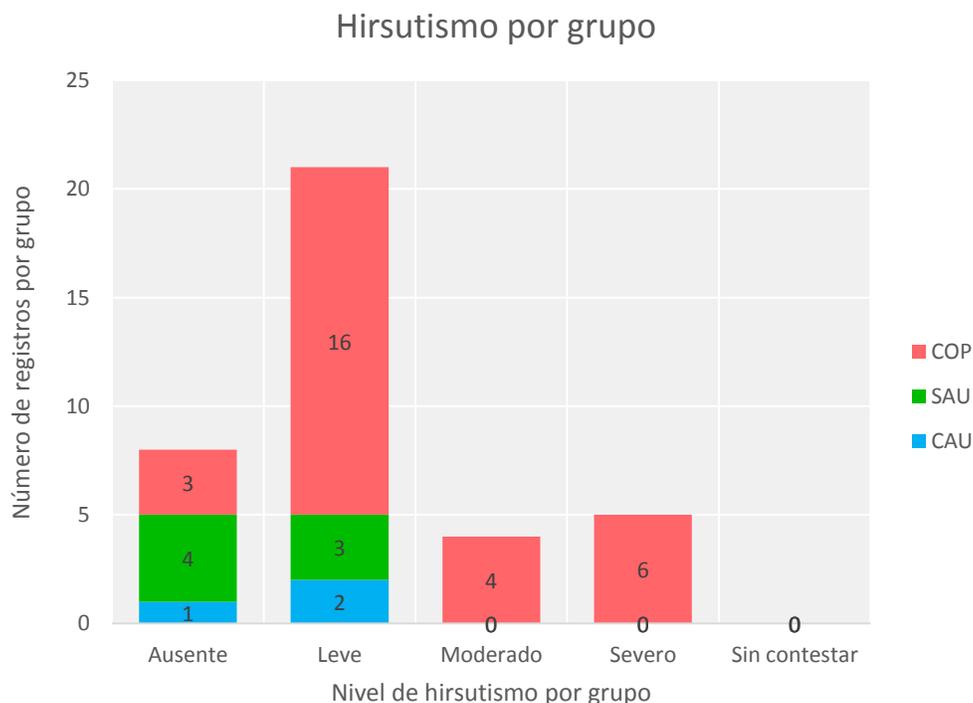
De la convocatoria para conocer el estado de salud de los alumnos de primer ingreso en la FES-Iztacala, que fue realizada en los años del 2011 y 2012, en la FES-Iztacala, UNAM, fue posible reunir a un subgrupo de 135 mujeres jóvenes de entre 18 y 23 años, quienes resolvieron una encuesta, que se encuentra descrita en la metodología del presente trabajo, permitió ir preseleccionando por fenotipo.

Con la finalidad de correlacionar las respuestas de las encuestas con las imágenes de ultrasonido pélvico, sólo se tomaron en cuenta las respuestas de las 39 mujeres que asistieron a la toma de ultrasonido. Es de considerar, de que esta acción representa un sesgo para el análisis estadístico de prevalencia, pero no se puede obligar a las participantes a asistir a la realización del ultrasonido.

## Encuesta de hirsutismo, alteraciones menstruales y antecedentes familiares.

Por otra parte, y con la finalidad de integrar los resultados para su análisis, en primer lugar, se correlacionó el grado de hirsutismo por cada una de las categorías de imágenes por ultrasonido. Aun cuando en la encuesta se preguntó sobre la cantidad de vello en la cara, axilas, pelvis, brazos y piernas, en las encuestadas o bien nivel de hirsutismo en sus diferentes partes del cuerpo, decidimos mostrar aquí una sola gráfica referente al grado de hirsutismo (figura 10).

En la figura 10 podemos, observar el grado de hirsutismo asociado a cada una de las categorías de las imágenes por ultrasonido (CAU, SAU y COP). Cabe resaltar que aun cuando las pacientes con ovario poliquístico se encuentran distribuidas en todas las categorías de hirsutismo, la mayoría presentan un grado de hirsutismo leve (16), aunque las jóvenes con COP son las únicas quienes presentan hirsutismo de grados moderado y severo.



*Figura 10. Grado de hirsutismo por grupo, de acuerdo a las categorías encontradas en el ultrasonido pélvico, las participantes del grupo COP fueron las únicas que manifestaron tener una presencia moderada y severa en comparación con las otras dos categorías (SAU y CAU).*

En lo que respecta a las irregularidades en el ciclo menstrual, la figura 7, nos muestra que 29 de las pacientes con COP afirman tener ciclos menstruales irregulares, a diferencia de aquellas pacientes con SAU y CAU donde no presentan irregularidades del ciclo (Figura 11).

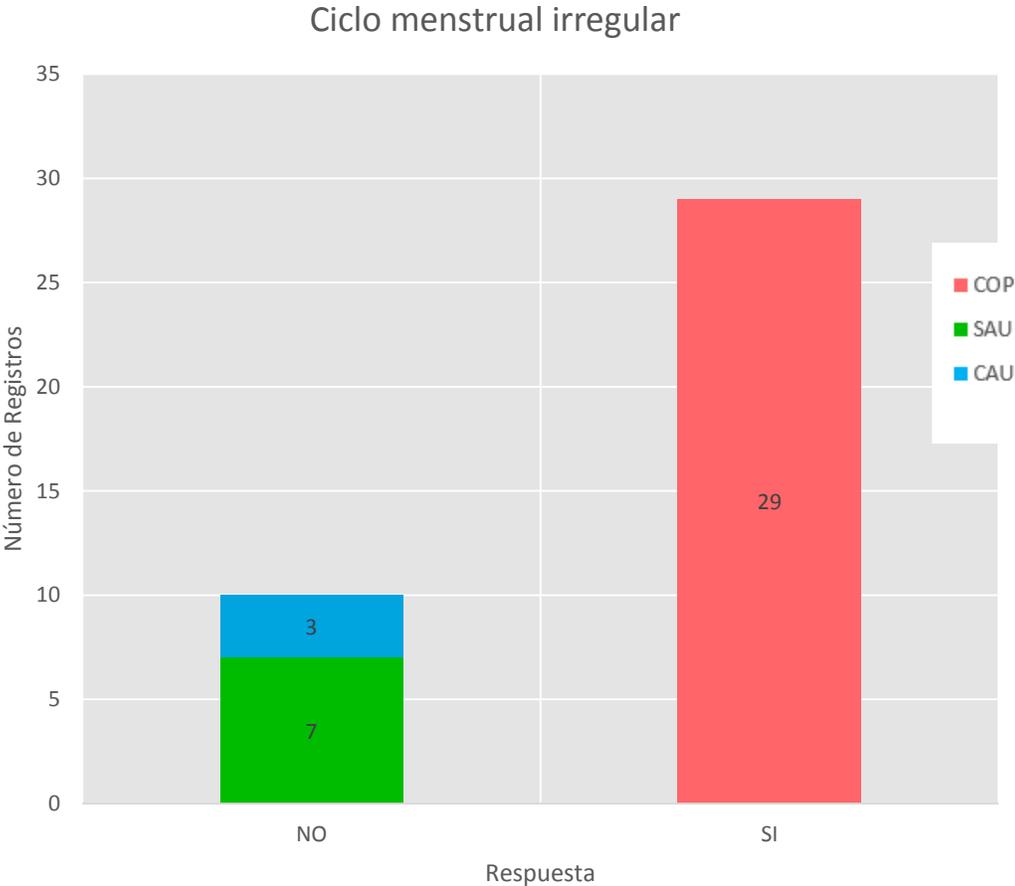
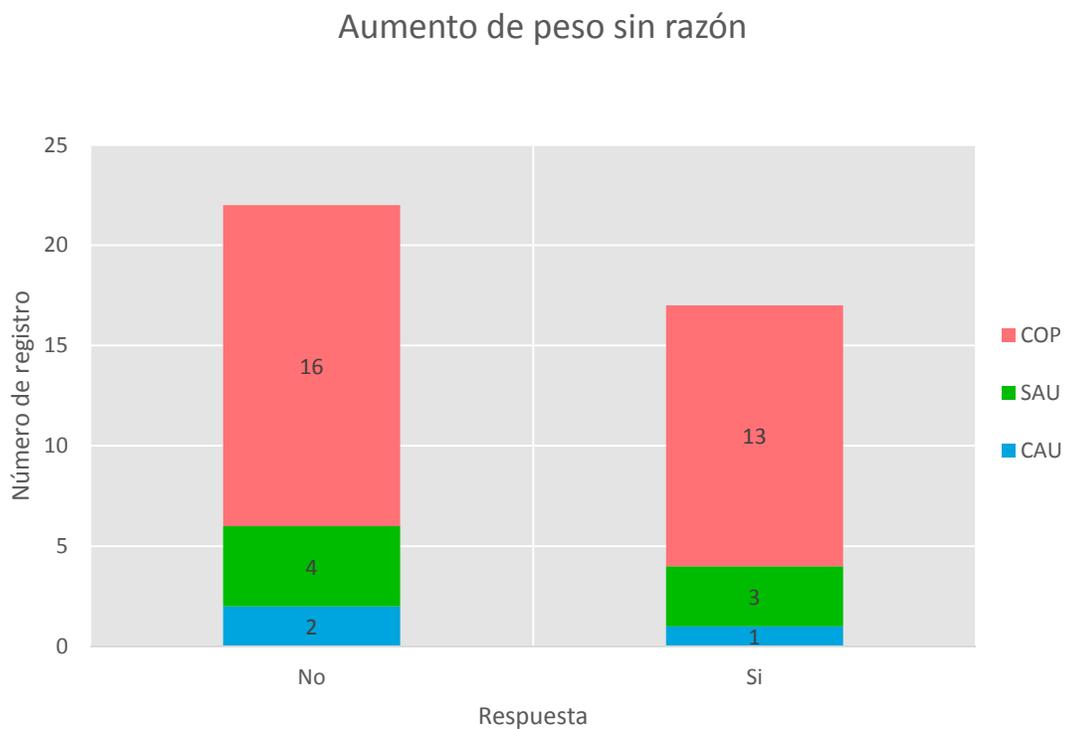


Figura 11. Irregularidades en el ciclo menstrual. Número de participantes para cada categoría del ultrasonido que afirmaron tener ciclos menstruales irregulares todas ellas de categoría COP, en comparación con las otras dos categorías (SAU y CAU) que negaron esta característica.

En cuanto al aumento de peso sin razón aparente (Figura 12), 13 de las jóvenes que presentaron ovario poliquístico afirman tener un “aumento de peso sin razón aparente”, mientras que 16 de ellas afirmaron lo contrario, (Figura 8) por lo que no todas las jóvenes que presentan ovario poliquístico, tienen esta modificación de su peso.



*Figura 12. Aumento de peso sin razón aparente. De acuerdo a las categorías de las imágenes por ultrasonido, observándose un mayor número de mujeres de categoría COP que presentaron esta característica en comparación con las otras dos categorías (SAU y CAU).*

En lo que respecta a la presencia de acné (Figura 13) se observó que 14 mujeres del grupo COP indicaron la presencia de acné leve, ocho mujeres moderada y siete mujeres con acné severo. En cuanto a la categoría SAU: una de ellas presentó ausencia, otras dos más leve presencia de acné, una más moderada, dos participantes más severos y una más sin contestar la respuesta. Para la categoría CAU sólo una participante manifestó acné leve y dos más con acné moderado.

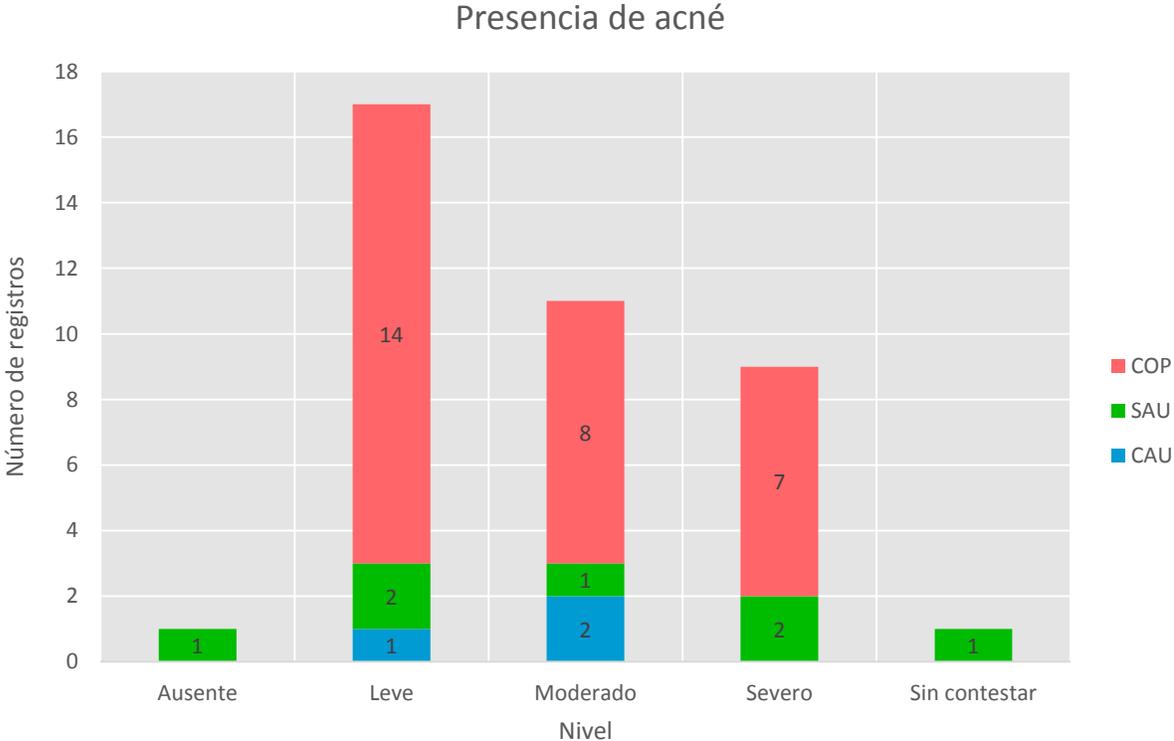


Figura 13. Presencia y nivel de acné por cada categoría de imagen por ultrasonido se observó que para el caso de la categoría SAU hubo mujeres que manifestaron desde ausencia hasta una severa presencia de acné, en la categoría COP las participantes se ubicaron entre una presencia leve, moderada a severa y las participantes de categoría CAU solo manifestaron una, presencia de leve a moderada de acné.

La presencia de vello púbico antes de los ocho años de edad (Figura 14), es considerada uno de los síntomas del síndrome de ovario poliquístico, en el caso de las 29 jóvenes que presentaron ovarios poliquísticos 24 de ellas afirmaron haber tenido vello púbico antes de los 8 años, no podremos corroborar la veracidad de esta afirmación, pero sería indicativa y congruente con el síndrome de ovario poliquístico. Para la categoría SAU. 4 participantes y de la categoría CAU solo 1 participante respondió positivamente a esta presencia de vello púbico antes de los 8 años.

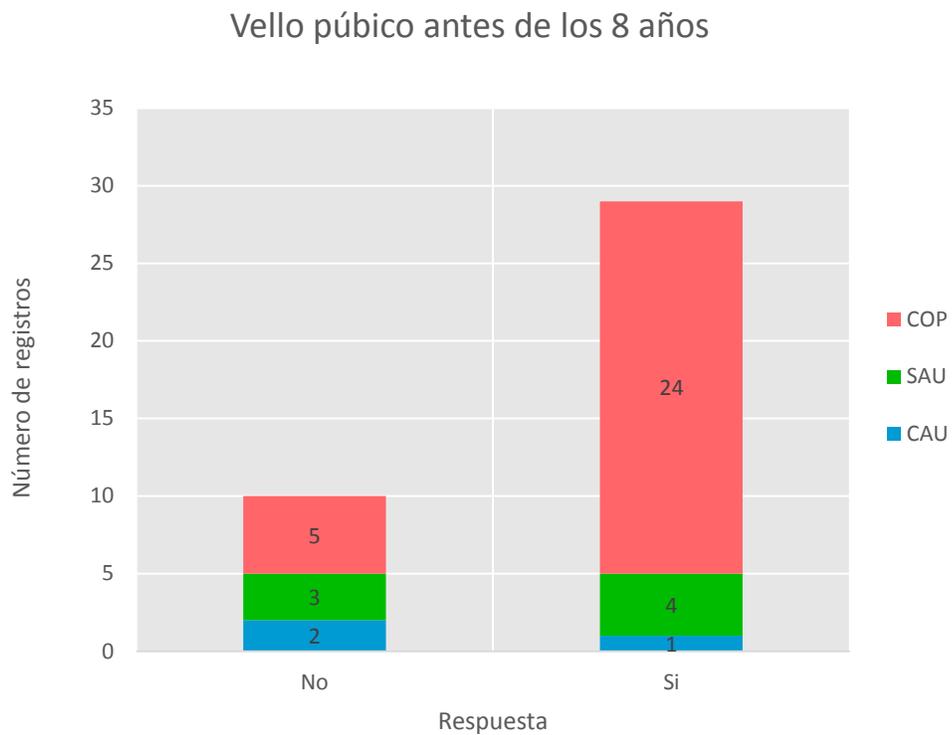
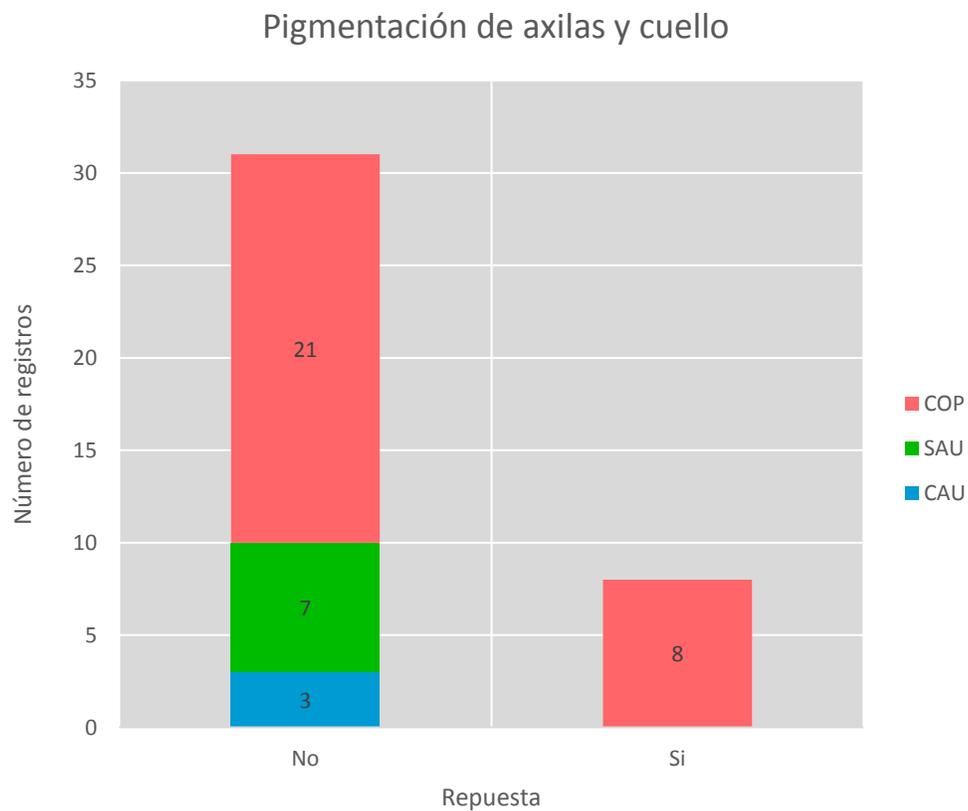


Figura 14. Presencia de vello púbico antes de los 8 años. En esta figura se aprecia una total presencia de esta característica entre las participantes de la categoría COP que fueron la mayoría de este grupo, en contraste con las demás participantes de las categorías SAU y CAU.

Un síntoma del SOP que lo correlaciona con SM es la acantosis nigricans, por lo que es importante para nosotros identificar su presencia en las mujeres jóvenes, principalmente entre aquellas quienes presentan ovarios poliquísticos, según los reportes de las encuestas 31 de las participantes afirmaron no presentar acantosis, de estas 21 son jóvenes que presentaron ovarios poliquísticos por ultrasonido, sin embargo, aun cuando es la mayoría de las 29 mujeres de categoría COP, ocho de ellas declararon tener acantosis y ninguna de las participantes pertenecientes a las otras dos categorías (Figura 15).

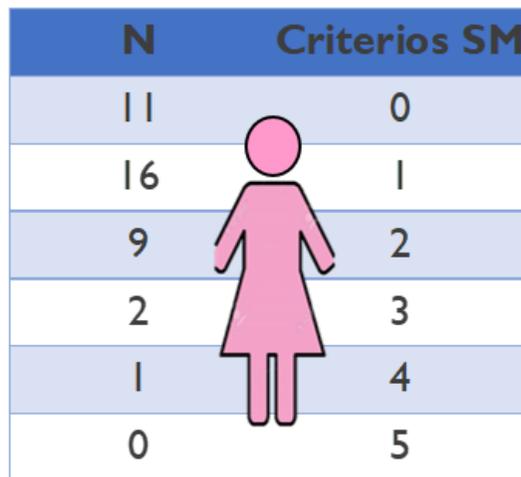


*Figura 15. Acantosis en axilas y cuello por categoría de imagen por ultrasonido. Esta figura nos permite apreciar que solo participantes de la categoría COP manifestaron tener esta característica de acantosis, en comparación con las otras dos categorías SAU y CAU que negaron tener esta característica.*

### Criterios de Diagnósticos para el Síndrome Metabólico.

Para poder relacionar el síndrome metabólico con SOP, utilizamos los siguientes parámetros clínicos y de laboratorio: edad, peso, talla, índice de masa corporal, colesterol LDL, insulina sérica, cálculo de índice HOMA-IR, circunferencia de la cintura, presión arterial diastólica, presión arterial sistólica, glucosa, triglicéridos y colesterol HDL en sangre (61).

Los últimos 5 parámetros antes señalados son criterios diagnóstico de Síndrome Metabólico y existe el acuerdo internacional donde; presentar 3, 4 o 5 de 5, establece el diagnóstico (62), en la figura 16, se muestra una tabla con el número de mujeres jóvenes que presentan cero, uno, dos, tres, cuatro y cinco criterios con anomalías, encontrando que 36 de las participantes No tuvieron SM, que dos mujeres presentaron 3/5 y que solo una mujer presentó 4/5 criterios, totalizando 3 mujeres con SM. Además, podemos observar en esta tabla que, en 28 mujeres del total de las participantes, presentan al menos un criterio diagnóstico de SM, como se muestra en la Figura 16:



N	Criterios SM
11	0
16	1
9	2
2	3
1	4
0	5

Figura 16. Prevalencia de criterios de diagnóstico de SM en alumnas con ultrasonido pélvico. N: número de mujeres que presentaron los criterios de diagnóstico para SM, Criterios que otorgan el diagnóstico síndrome metabólico, cuyo acuerdo internacional indica, que tres de cinco criterios o más de tres establece el diagnóstico de SM.

Con el fin de averiguar si existe relación entre la resistencia a la insulina (índice de HOMA-IR) y los hallazgos de los análisis de ultrasonido, se realizó un análisis de correlación lineal, sin embargo, no se encontró una relación proporcional entre el índice de HOMA-IR y las imágenes de ultrasonido, a pesar de que no se encontró ninguna relación directa, en la figura 13 se puede observar que la mayoría de las jóvenes con hiperinsulinemia, son aquellas en las cuales se detectó ovario poliquístico por ultrasonido. Si trazáramos una línea horizontal que corresponda al valor de HOMA-IR (referencia abajo citada) de 2.9 se aprecia que solo hay 2 personas quienes tienen CAU y una en SAU comparado con las 7 jóvenes quienes tienen SOP y evidencias de resistencia a insulina (62).

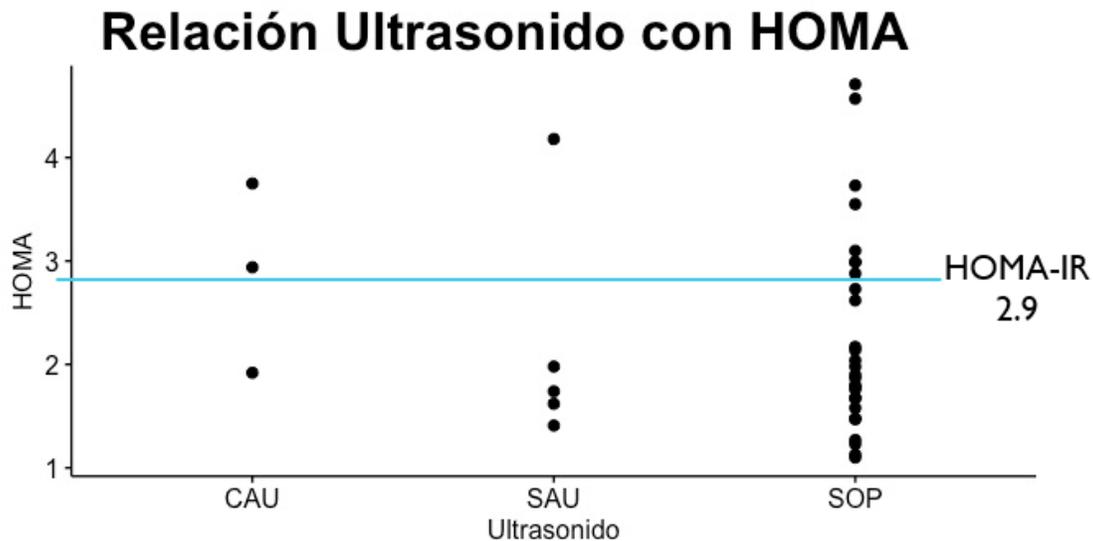


Figura 17. Relación entre la resistencia a insulina (índice de HOMA-IR) y las imágenes de ultrasonido: Con alteraciones diferentes al ultrasonido (CAU), sin alteraciones en el ultrasonido (SAU) y con ovario poliquístico (SOP).

### Análisis multivariado

Pretendiendo lograr una explicación, de la influencia de cada variable, en la generación de SOP, decidimos utilizar los parámetros obtenidos: de ultrasonografía, de la encuesta, de la antropometría, de la evaluación de los datos clínicos, los resultados de los estudios bioquímicos en sangre e inclusive los cálculos matemáticos para obtener el índice de resistencia a insulina (HOMA-IR), e índice de masa corporal (IMC), para generar un análisis estadístico multivariado, utilizando la estrategia de análisis de componentes

principales (PCA). Esta metodología nos permite integrar los componentes y nos muestra de manera organizada, por su importancia la participación en el proceso biológico analizado a manera de dimensiones, con su respectivo respaldo estadístico. Este tipo de análisis multivariado permite una mejor comprensión de enfermedades complejas como el SOP (Figura 18). En este gráfico se distinguen fácilmente los componentes de cada dimensión, pero no solo eso, además el tamaño de cada circunferencia nos traduce la contribución y la intensidad del color nos informa la magnitud o importancia en esta dimensión, de tal forma que este análisis gráfico es más objetivo porque dimensionamos la importancia de cada componente.

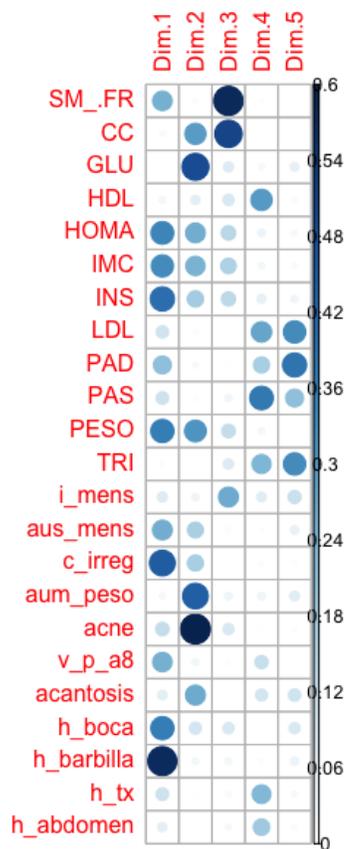


Figura 18. Porcentaje de explicación de cada una de las variables involucradas. La línea vertical derecha muestra según la intensidad de color el porcentaje de explicación de la variable (círculos) en cada una de las dimensiones (eje X), en el eje Y se encuentra cada una de las variables que se sometió al análisis.

A continuación, observamos, la gráfica de barras que nos demostró cuales de las variables son más relevantes en las dimensiones 1 y 2 (Figura 19).

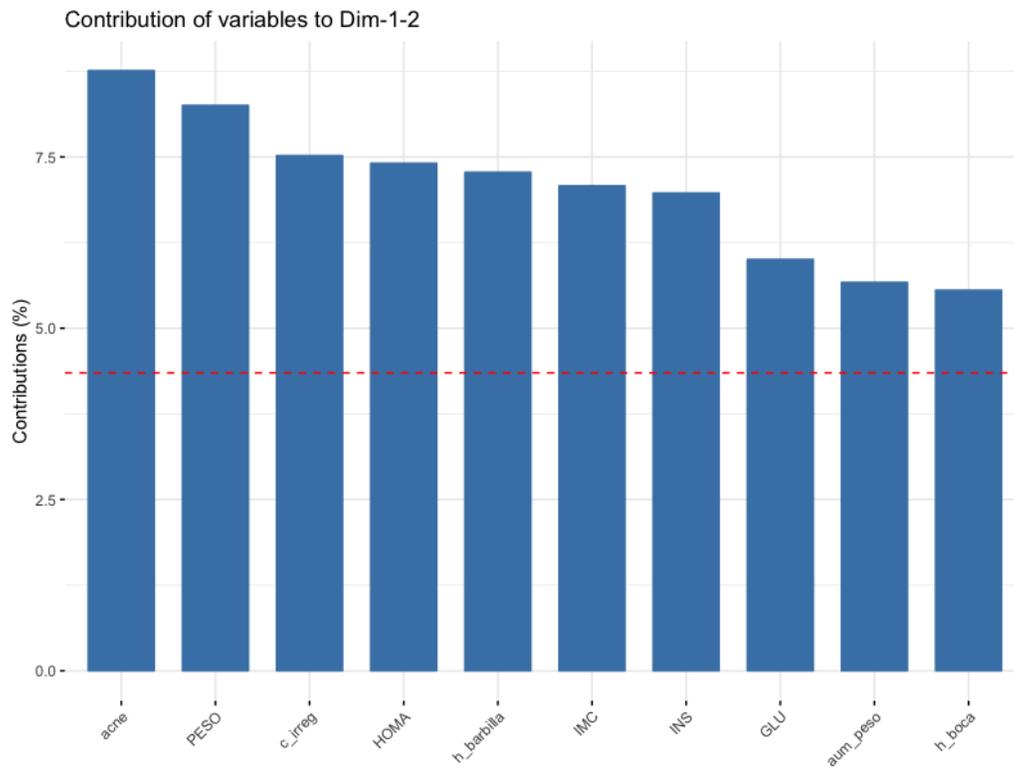
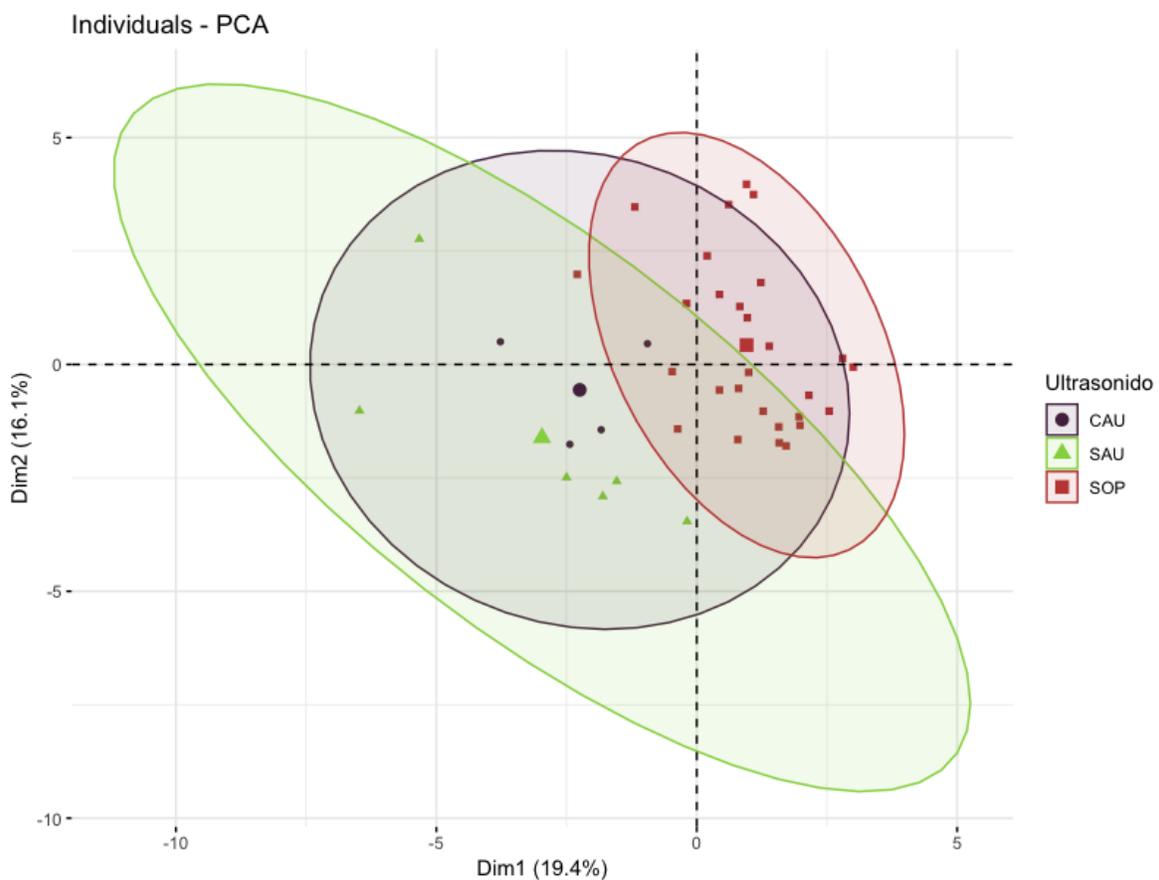


Figura 19. Porcentaje de contribución de cada una de las variables. En esta figura se representan las variables que tuvieron un mayor impacto o porcentaje de contribución lo que corrobora de acuerdo a la literatura, que son rasgos clínicos distintivos de este síndrome SOP.



El análisis multivariado de los componentes principales individuales, de la figura 21, nos permite distinguir agrupaciones en forma de elipses observando tres grupos entre los individuos participantes, las que presentaron ovario poliquístico en color rojo (COP), las que no presentan alteraciones morfológicas en su ultrasonido (SAU) en color verde, y en color morado aquellas que tuvieron otro tipo de hallazgos en sus ultrasonidos (CAU), se puede apreciar una tendencia a agruparse por zonas preferentemente el grupo (COP), pero sí existen personas que salen de esta zona (figura 21). Así es como el análisis de los componentes principales de los individuos permite ubicar a los individuos como coordenadas, esto es posible gracias a la base de datos al proyectar la distribución de los individuos en un plano de 3 dimensiones donde el objetivo es abarcar la mayor parte de los individuos y así poder generar grupos de puntos, donde estas agrupaciones nos indican las similitudes que hay entre los individuos es decir sí tienen características en común.



*Figura 21. Análisis de componentes principales (PCA) donde se muestra la distribución de los individuos en este caso, de cada una de las jóvenes participantes. Lo que confirma, la formación de tres grupos diferentes.*

## **X. Discusión**

Este proyecto fue realizado en un ámbito académico Universitario y es posible que haya diferencias con otros reportes que provengan de ambientes hospitalarios, consultas especializadas o población abierta. También debe de considerarse que el proyecto estaba enfocado en el síndrome metabólico y que utilizamos todas las herramientas disponibles para identificar ovarios poliquísticos, privilegiando el ultrasonido pélvico por vía abdominal y prescindiendo del “standard de oro” para este trastorno, que se considera el ultrasonido transvaginal.

Con la realización de los ultrasonidos abdominales observamos que 29 de las participantes presentaron ovarios poliquísticos (COP), siete de ellas no presentaron alteraciones en útero y ovarios (SAU), y tres de ellas presentaron otro tipo de alteraciones diferentes a ovarios poliquísticos (CAU). Es pertinente establecer las siguientes consideraciones; La convocatoria a contestar la encuesta se hizo de manera abierta, así como a participar en las pruebas ya comentadas previamente. Hasta este punto se contaba con 300 alumnas, posteriormente seleccionamos mediante una apreciación del fenotipo (sobrepeso aparente y acné) a las jóvenes quienes aceptaron realizarse el ultrasonido pélvico abdominal y cumplían los requisitos establecidos (fuera de período menstrual, vejiga urinaria llena y/o tiempo disponible para la ingesta de agua). De ésta, manera se completaron 39 personas con ultrasonido y todos los demás parámetros cubiertos. Los resultados mostrados en la tabla de la figura 17, demuestran una elevada prevalencia de SOP (74%), 29 mujeres con este hallazgo. Tomando en consideración el universo inicial, correspondería a un 9.6% que debe ser dimensionado en el marco de las consideraciones previamente señaladas, pero congruente con (Casarini, et al,2014). Es necesario destacar que en solo siete de 39 mujeres no se presentan alteraciones por ultrasonido, es decir hay una alta tendencia a encontrar hallazgos de anormalidades en el ultrasonido pélvico de mujeres jóvenes que se asumen sanas.

Con el propósito de incorporar todos los resultados y de manera significativa, consideramos: 1.- las encuestas figuras 10 a 15: 10 (grado de hirsutismo), 11(ciclos menstruales irregulares), 12 (aumento de peso sin razón aparente), 13 (presencia de

acné), 14 (presencia de vello púbico antes de los 8 años) y 15 (pigmentación más oscura en axilas y cuello).

2.- antropometría y toma de presión arterial. 3.- laboratorio clínico (glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, Insulina sérica y cálculo de índice HOMA-IR.

Como se señaló en la sección de resultados, realizamos diferentes opciones estadísticas y finalmente se decidió por un análisis multivariado, utilizando la estrategia de análisis de componentes principales (PCA). Esta metodología nos permite integrar los componentes y nos muestra de manera organizada, por su importancia la participación en el proceso biológico analizado, en la figura 18 podemos observar a manera de dimensiones y con su respectivo respaldo estadístico como están asociadas, la importancia de cada parámetro y su magnitud de asociación, de tal manera que en las cinco dimensiones que se observan en el gráfico se establece la mejor asociación de cada dimensión. En el gráfico 20 nos muestra una forma vectorial, donde se agrupan en cuadrantes y reitera los hallazgos identificados en la figura que considera las dimensiones. Finalmente en la figura 20 se corrobora la distribución por áreas predominando el cuadrante superior derecho que hace congruencia con las figuras previas porque se destacan aquellos parámetros que correlacionan con el aumento de perímetro abdominal, es obvio que este cambio implica aumento de peso, su origen está estrechamente relacionado con aumento de insulina sérica y una tendencia a mostrar resistencia a la acción biológica de ésta hormona, lo cual va a provocar aumento de triglicéridos, disminución del colesterol de alta densidad y favorece el hiperandrogenismo.

En relación a la asociación de SOP en mujeres con SM, se puede señalar una baja correlación, en apego a los criterios establecidos, solamente 3 mujeres con SM, presentan SOP una con 4 criterios y 2 con tres criterios, llama la atención que no se haya identificado alguna persona con 5 de 5 criterios para SM y tenga SOP. Sin embargo, considerando a las 16 mujeres quienes tienen SOP y solo presentan un criterio de SM y sumadas las 9 con 2 criterios de SM que tienen SOP, integran un grupo de 25 mujeres, jóvenes todas (18 a 23 años) quienes muy probablemente van a evolucionar a SM de acuerdo a la siguiente progresión: HDL bajo, seguidos por incrementos en; la CC, Triglicéridos, glucosa y en último lugar la presión arterial. Es obvio que esta predicción requiere ser comprobada y ameritaría un estudio longitudinal para hacer el seguimiento por varios años que esta fuera del alcance de este proyecto. Por otra parte, nuestros

resultados permitieron comprobar la correlación de mujeres categoría COP asociada a criterios diagnóstico para SM quedo así: 21 mujeres de categoría COP presentaron al menos un criterio diagnóstico de SM y que solo en ocho mujeres de esta categoría COP no hubo presencia de ningún criterio diagnóstico de SM.

Las figuras 19,20 y 21, obtenidas en nuestros resultados y correspondientes al análisis multivariado ponen de manifiesto que las variables de mayor importancia, fueron: la presencia de acné, los ciclos menstruales irregulares, la presencia de hirsutismo en la barbilla, el peso, el IMC, la insulina, el aumento de peso sin razón aparente, el nivel de glucosa en sangre, el parámetro de la relación cintura cadera, la presencia de acantosis, la ausencia de menstruaciones, la presencia de vello púbico antes de los 8 años, la presión arterial, y que de acuerdo con la bibliografía son congruentes ya que todas estas variables se identifican, como factores de riesgo para presentar SOP.

En la figura 21, pudimos observar que las tres elipses donde cada una corresponde a los grupos de mujeres con diferentes hallazgos en el ultrasonido hay una zona donde los tres grupos confluyen esto podría interpretarse como que hay una tendencia de algunas participantes a formar parte del grupo con SOP, pero la ubicación dispersa de pocas jóvenes, demuestra la complejidad de este trastorno.

## **XI. Conclusiones**

1. Hay una alta prevalencia de mujeres jóvenes cursando con al menos un criterio diagnóstico de SM, categóricamente no se puede establecer que presentan SM porque estaríamos violentando la normativa internacional, sin embargo, sí es posible elaborar las siguientes conclusiones:
  - a) La aplicación de la encuesta realizada por profesionales de la salud, para observar la presencia de antecedentes y datos clínicos de hiperandrogenismo, es muy útil y de bajo costo.
  - b) Aprovechar los resultados del Examen Médico Automatizado anual para la creación de una base de datos con esta finalidad.
  - c) Crear un grupo de Universitarios (alumnos, docentes y funcionarios) que promuevan un estilo de vida saludable, privilegiando fundamentalmente la actividad física y disminuir y/o evitar el consumo de dietas hipercalóricas.
  - d) En caso de lograr la propuesta de los incisos a) y b), sería factible con la base de datos, realizar su análisis y definir la población de riesgo que pueda ser canalizada al servicio médico.
  - e) En la población de riesgo se sugiere la realización de Ultrasonido abdominal y vaginal para corroborar la patología.
3. En el presente trabajo, se planteó, seleccionar los estudios más trascendentes, de fácil acceso y bajo costo, para identificar tempranamente el SM y el SOP en mujeres jóvenes, lo cual nos permitió demostrar en esta investigación que sí son herramientas que aportan la suficiente información para un diagnóstico preventivo.
4. Hay que difundir la información y concientizar la realización de, un análisis de resistencia a la insulina como examen de rutina para prevenir este tipo de síndromes SM y SOP, resaltando la importancia del procedimiento clínico que ofrece el HOMA-IR que es una prueba confiable y de bajo costo comparada con otras pruebas de resistencia a la insulina.

## XII. Referencias

1. Sir-Petermann Teresa, Preisler, R. J., & Magendzo, N. A. (2013). Síndrome de ovario poliquístico. Diagnóstico y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 818–826.
2. Pérez León Ultimino. (2007). *Frecuencia de Síndrome metabólico en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquísticos en el hospital de la mujer*. UNAM, Facultad de medicina, 34.
3. Fauser, B., Tarlatzis, B., Chang, J., Azziz, R., Legro, R., Dewailly, D., ... Dahlgren, E. (2004). The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 19(1), 41–47.
4. Flores, M. R. (2012). Síndrome de ovario poliquístico: el enfoque del internista. *Medicina Interna de México*, 28(1), 47–56.
5. Diamanti-Kandarakis, E., Spina, G., Kouli, C., & Migdalis, I. (2002). Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 57(3), 160–162.
6. Berek, J. (2014). Berek & Novak: tratado de ginecología. In *Berek & Novak: tratado de ginecología*.
7. Builes, C. A., Diaz, I., Castañeda, J., & Pérez, L. E. (2016). Caracterización clínica y bioquímica de la mujer con Síndrome de Ovario Poliquístico. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 57(1), 36–44.
8. Aedo, S., Villa, K., & Apará, J. (2010). Evaluación clínica de la paciente con anovulación crónica. *Rev Obs Ginecol*, 5(2), 175–188.
9. Amer, S., Li, T. C., Bygrave, C., Sprigg, A., Saravelos, H., & Cooke, I. D. (2002). An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Human Reproduction*, 17(6), 1616–1622.
10. Yen, S. S. C., Jaffe, R. B., & Barbieri, R. L. (2001). *Endocrinología de la reproducción: fisiología, fisiopatología y manejo clínico*. Ed. Médica Panamericana.
11. Núñez, D. A. O., Marín, I. H., & Ayala, A. R. (2005). Sensibilizantes de la insulina en el tratamiento del ovario poliquístico. *Ginecología y Obstetricia de México*, 73(06), 315–327.
12. Conway, G. S., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., escobar Morreale, H., Franks, S., Gambineri, A., ... Pasquali, R. (2014). The polycystic ovary syndrome: an endocrinological perspective from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology*, EJE-14.
13. Tsilchorozidou, T., Overton, C., & Conway, G. S. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 60(1), 1–17.
14. Sharpless, J. L. (2003). Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. *Clinical Diabetes*, 21(4), 154–161.
15. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., ... Taylor, A. E. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*, 91(2), 456–488.
16. MacDonald, P. C., ROMBAUT, R. P., & SIITERI, P. K. (1967). Plasma precursors of estrogen. I. Extent of conversion of plasma  $\Delta 4$ -androstenedione to estrone in normal males and nonpregnant normal, castrate and adrenalectomized females. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(8), 1103–1111.
17. Mason, H., Colao, A., Blume-Peytavi, U., Rice, S., Qureshi, A., Pellatt, L., ... Atkin, S. L. (2008). Polycystic ovary syndrome (PCOS) trilogy: a translational and clinical review. *Clinical Endocrinology*, 69(6), 831–844.

18. McKenna, T. J. (1988). Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 318(9), 558–562.
19. Bhasin, S., Cunningham, G. R., Hayes, F. J., Matsumoto, A. M., Snyder, P. J., Swerdloff, R. S., & Montori, V. M. (2010). Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 2536–2559.
20. Sir-Petermann, T., Maliqueo, M., Codner, E., Echiburú, B., Crisosto, N., Pérez, V., Cassorla, F. (2007). Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(12), 4637–4642
21. Dunaif, A., Wu, X., Lee, A., & Diamanti-Kandarakis, E. (2001). Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 281(2), E392–E399.
22. Tott, L. (2008). The Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2007 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 19(1), 41.
23. Benavides Quiñonez, A. M., Botero Barreneche, E., Marin Henao, E., & Rico Rico, L. M. (2015). El síndrome de ovario poliquístico y su relación con el ciclo vital de la mujer.
24. Collet, C., Lecomte, P., Guilloteau, D., Lejeune, B., Lecomte, C., & Besnard, J.-C. (1999). Luteinizing hormone measurement in polycystic ovary syndrome: a practical approach. *European Journal of Endocrinology*, 141(3), 225–230.
25. Snyder, P. J. (2001). The role of androgens in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(3), 1006–1007.
26. Pasquali, R., & Gambineri, A. (2006). Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092(1), 158–174.
27. Téllez, T., & Frenkel, R. (1995). Evaluación clínica del vello corporal en mujeres sanas. *Rev. Méd. Chile*, 123(11), 1349–1354.
28. Deligeoroglou, E., Athanasopoulos, N., Tsimaris, P., Dimopoulos, K. D., Vrachnis, N., & Creatsas, G. (2010). Evaluation and management of adolescent amenorrhea. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1205(1), 23–32.
29. Ming-I, H., Tsan-Hon, L., So-Jung, L., Hung-Wen, S., Chien-Hua, W., & Chun-Sen, H. (2009). Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 91(4), 1168–1174.
30. Laaksonen, D. E., Niskanen, L., Punnonen, K., Nyyssonen, K., Tuomainen, T.-P., Salonen, R., ... Salonen, J. T. (2003). Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *European Journal of Endocrinology*, 149(6), 601–608.
31. Morales, A. J., Laughlin, G. A., Bützow, T., Maheshwari, H., Baumann, G., & Yen, S. S. (1996). Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(8), 2854–2864.
32. Tsai, E. C., Matsumoto, A. M., Fujimoto, W. Y., & Boyko, E. J. (2004). Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care*, 27(4), 861–868.
33. Berneis, K., Rizzo, M., Hersberger, M., Rini, G. B., Di Fede, G., Pepe, I., ... Carmina, E. (2009). Atherogenic forms of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Clinical Practice*, 63(1), 56–62.
34. Goh, H. H., Loke, D. F. M., & Ratnam, S. S. (1995). The impact of long-term testosterone replacement therapy on lipid and lipoprotein profiles in women. *Maturitas*,

- 21(1), 65–70.
35. Cussons, A. J., Watts, G. F., Burke, V., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., & Stuckey, B. G. A. (2008). Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Human Reproduction*, 23(10), 2352–2358.
  36. Kissebah, A. H., Vydellingum, N., Murray, R., Evans, D. J., Kalkhoff, R. K., & Adams, P. W. (1982). Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 54(2), 254–260.
  37. Ladson, G., Dodson, W. C., Sweet, S. D., Archibong, A. E., Kunselman, A. R., Demers, L. M., ... Legro, R. S. (2011). The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. *Fertility and Sterility*, 95(3), 1059–1066.
  38. Holte, J., Bergh, T., Berne, C., & Lithell, H. (1994). Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clinical Endocrinology*, 41(4), 463–471.
  39. Bergman, R. N., Finegood, D. T., & Ader, M. (1985). Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Reviews*, 6(1), 45–86.
  40. Ciaraldi, T. P., el-Roeiy, A., Madar, Z., Reichart, D., Olefsky, J. M., & Yen, S. S. (1992). Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(2), 577–583.
  41. Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799.
  42. Ullrich, A., & Schlessinger, J. (1990). Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell*, 61(2), 203–212.
  43. Kasuga, M., Karlsson, F. A., & Kahn, C. R. (1982). Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. *Science*, 215(4529), 185–187.
  44. Flier, J. S., Moller, D. E., Moses, A. C., O'Rahilly, S., Chaiken, R. L., Grigorescu, F., ... Eastman, R. (1993). Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterization of a syndrome of selective insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76(6), 1533–1541.
  45. Park, H. R., Choi, Y., Lee, H.-J., Oh, J.-Y., Hong, Y. S., & Sung, Y.-A. (2007). Phenotypic characteristics according to insulin sensitivity in non-obese Korean women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77(3), S233–S237.
  46. Zhang, L.-H., Rodriguez, H., Ohno, S., & Miller, W. L. (1995). Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17, 20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(23), 10619–10623.
  47. Legro, R. S., Bentley-Lewis, R., Driscoll, D., Wang, S. C., & Dunaif, A. (2002). Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(5), 2128–2133.
  48. Urbanek, M. (2007). The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 3(2), 103.
  49. Maliqueo, M., Echiburú, B., Crisosto, N., Amigo, P., Aranda, P., Sánchez, F., & Sir-Petermann, T. (2009). Metabolic parameters in cord blood of newborns of women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 92(1), 277–282.
  50. Yildiz, B. O., Yarali, H., Oguz, H., & Bayraktar, M. (2003). Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 2031–

- 2036.
51. Sam, S., Sung, Y.-A., Legro, R. S., & Dunaif, A. (2008). Evidence for pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction in brothers of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, *57*(1), 84–89.
  52. Franks, S., Webber, L. J., Goh, M., Valentine, A., White, D. M., Conway, G. S., ... McCarthy, M. I. (2008). Ovarian morphology is a marker of heritable biochemical traits in sisters with polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(9), 3396–3402.
  53. Simmons, R. (2005). Developmental origins of adult metabolic disease: concepts and controversies. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *16*(8), 390–394.
  54. Pigny, P., Merlen, E., Robert, Y., Cortet-Rudelli, C., Decanter, C., Jonard, S., & Dewailly, D. (2003). Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(12), 5957–5962.
  55. Silverman, B. L., Rizzo, T., Green, O. C., Cho, N. H., Winter, R. J., Ogata, E. S., Metzger, B. E. (1991). Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes*, *40*(Supplement 2), 121–125.
  56. Huber-Buchholz, M.-M., Carey, D. G. P., & Norman, R. J. (1999). Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *84*(4), 1470–1474.
  57. Ehrmann, D. A., Barnes, R. B., Rosenfield, R. L., Cavaghan, M. K., & Imperial, J. (1999). Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, *22*(1), 141–146.
  58. Barth, J. H., Catalan, J., Cherry, C. A., & Day, A. (1993). Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. *Journal of Psychosomatic Research*, *37*(6), 615–619.
  59. Aguirre, M. A., Rojas, J., Cano, R., Villalobos, M., Paoli, M., & Berrueta, L. (2012). Diabetes mellitus tipo 1 y factores ambientales: la gran emboscada. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, *10*(3), 122–134.
  60. Hatch, R., Rosenfield, R. L., Kim, M. H., & Tredway, D. (1981). Hirsutism: implications, etiology, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *140*(7), 815–830.
  61. Alberti, K. G., R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet, J. I. Cleeman, K. A. Donato, J. C. Fruchart, W. P. James, C. M. Loria, S. C. Smith, Jr., et al. 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. *120*: 1640 – 1645.
  62. M. Murguía-Romero, M. I. Mendoza-Ramos, S. Sigrist-Flores, N. Y. Rodríguez-Soriano, L. I. Ramírez-García, R. Jesús-Sandoval, M. A. Álvarez-Gasca, E. Orozco, R. Villalobos-Molina, et al. 2012. Metabolic syndrome occurrence in university students from México City: the binomium low HDL/waist circumference is the major prevalence factor. *Open J. Prev. Med.* *2*:177 – 182
  63. M Murguía-Romero, J. R. Jiménez-Flores, S. C. Sigrist-Flores, M. A. Espinoza-Camacho, M. Jiménez-Morales, E. Piña, A. R. Méndez-Cruz, R. Villalobos-Molina, Gerald M. Reaven Plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, insulin resistance, and cardio-metabolic risk in young men and women. *J Lipid Res.* 2013 oct;*54*(10):2795-9.