

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**Programa Profesional de Medicina Humana**



“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

**Autor:**

**Stephannie Johanna Coacalla Guerra**

Trabajo de Investigación para optar el Título Profesional  
de Médico Cirujano

**AREQUIPA – PERÚ**

2014

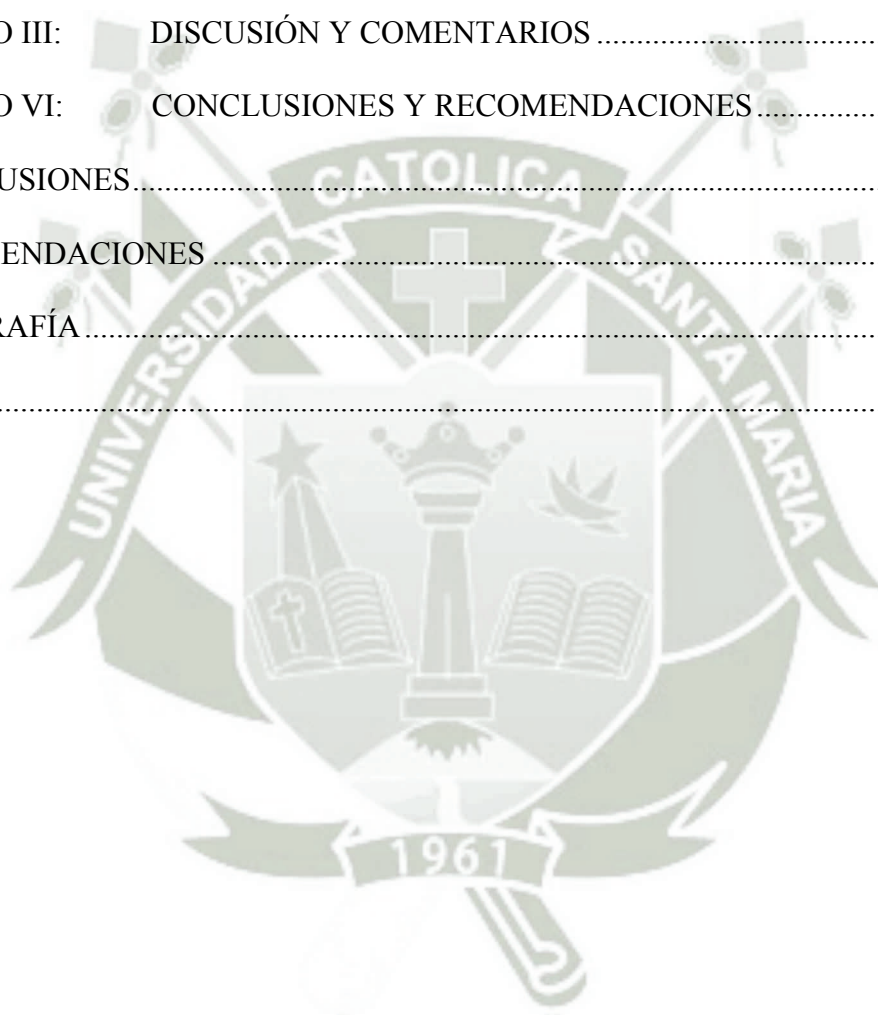


*Quien mira el exterior, Sueña;  
Quien mira su interior, DESPIERTA.*

**Carl Jung.**

## ÍNDICE

RESUMEN .....	3
INTRODUCCION .....	7
CAPITULO I :       MATERIALES Y MÉTODOS .....	9
CAPITULO II :       RESULTADOS.....	17
CAPITULO III:       DISCUSIÓN Y COMENTARIOS .....	37
CAPITULO VI:       CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	46
CONCLUSIONES.....	47
RECOMENDACIONES .....	48
BIBLIOGRAFÍA.....	49
ANEXOS.....	51



## RESUMEN

El Síndrome de Ovario Poliquístico es el trastorno endocrino - metabólico más frecuente en mujeres en edad fértil a nivel mundial y la primera causa de infertilidad anovulatoria, con una prevalencia estimada entre el 5- 10 %<sup>(2)</sup>, representa un trastorno heterogéneo que se distingue por una combinación de irregularidades menstruales, hirsutismo o acné y obesidad. Se asocia con insulino- resistencia (40%) hiperandrogenemia (75%) y síndrome metabólico que condicionan a que la causa sea heterogénea.<sup>(1)</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar el grado de resistencia a la insulina en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico y ver si esta tienen relación con el hiperandrogenismo presente en este síndrome.

Para ello se realizó un estudio retrospectivo efectuado con base en información de Historias Clínicas del servicio de Endocrinología y Ginecología del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo de Arequipa , Se incluyeron 40 pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico con criterios de Rotterdam y glucosa – insulina.

Dentro de los resultados obtenidos se encontró que 70.0 % del total de pacientes presentaron resistencia a la insulina, de estas el 35 % presento bajo grado de resistencia y el 35 % alto grado de resistencia a la insulina. Se determinó Insulino-resistencia por HOMA –IR en el 45.0% de las pacientes, por pruebas de tolerancia oral a la glucosa en el 32.5 % de pacientes. La frecuencia de Acantosis Nigricans fue de 42.5%.

El 57.5 % de las pacientes presentó características de hiperandrogenismo, del total de estas pacientes con hiperandrogenismo el 82.6 % presentó resistencia a la insulina, 52.2% presentaron bajo grado de resistencia a la insulina, y un 30.4 % presentaron alto grado de resistencia a la insulina, de las pacientes que no presentaron hiperandrogenismo un 52.9% de pacientes tuvo algún grado de resistencia a la insulina, lo que según la prueba de Chi cuadrado ( $X^2=4.09$ ) muestra que la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo tienen una relación estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ).

Concluyéndose que la insulino – resistencia está presente en un 70%, Hiperandrogenismo en un 57.5% y que ambas variables tienen una relación estadísticamente significativa.

**PALABRAS CLAVE:** Resistencia a la insulina, ovario poliquístico, hiperandrogenismo.

## ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome is the endocrine disorder more common in women of childbearing age worldwide and the first metabolic cause of anovulatory infertility, with an estimated prevalence between 5 - 10% <sup>(2)</sup>. It represents a heterogeneous disorder characterized by a combination of menstrual irregularities, hirsutism or acne, and obesity. It is associated with insulin resistance (40 %) hyperandrogenemia (75%) and metabolic syndrome to determine the cause is heterogeneous.<sup>(1)</sup>

The aim of this study was to determine the degree of insulin resistance in patients with Polycystic Ovary Syndrome and see if this relate to the present hyperandrogenism in this syndrome.

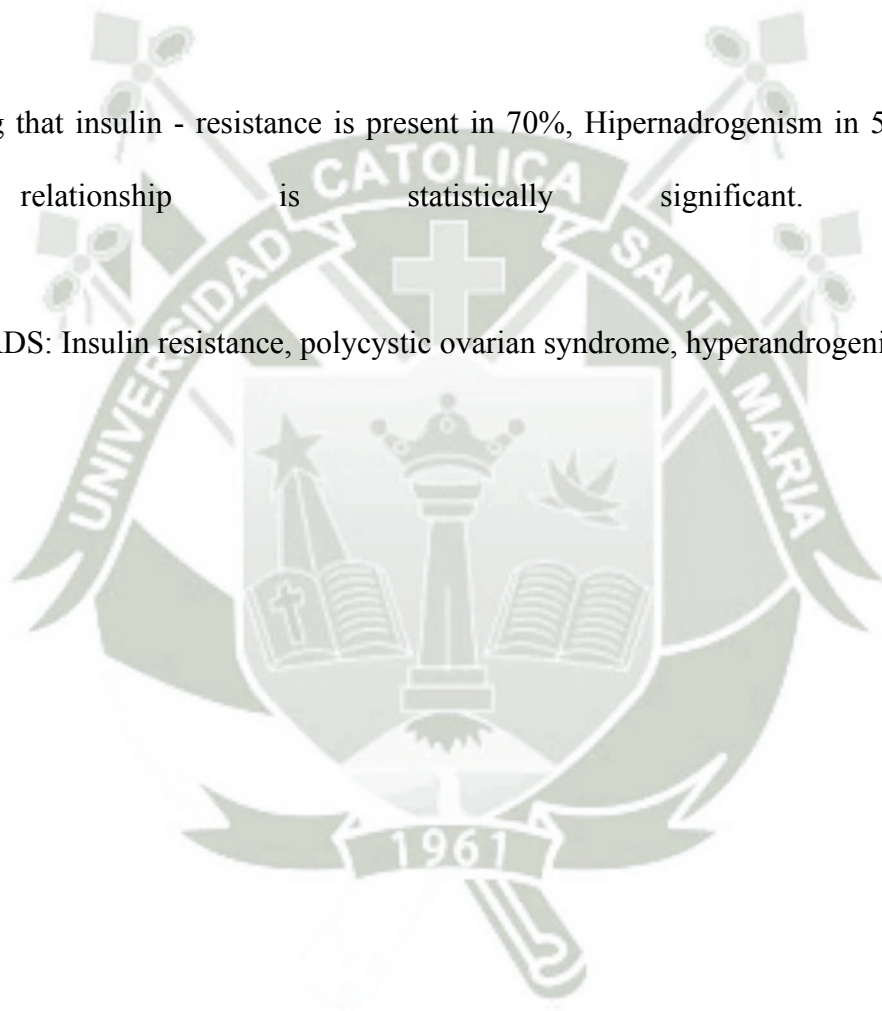
For this, a retrospective study based on information from Medical Records Service of Endocrinology and Gynecology Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo of Arequipa was performed 40 patients with PCOS with Rotterdam criteria and glucose - insulin.

Among the results obtained it was found that 70.0 % of patients had insulin resistance , 35% of these present a low degree, 35 high degree of insulin resistance . Insulin-resistance was determined by HOMA- IR in 45% of patients, by oral glucose tolerance in 32.5% of patients, constituting a statistically significant difference between the two variables ( $p < 0.05\%$ ). Acanthosis Nigricans frequency was 42.5 %.

The 57.5% of the patients showed features of hyperandrogenism, of these patients with hyperandrogenism 82.6 % showed resistance to insulin, 52.2 % had low degree of insulin resistance, and 30.4% had high degree of insulin resistance; of the patients without hyperandrogenism as 52.2 % had some degree of insulin resistance , which according to the chi-square test (  $X^2 = 4.09$  ) shows that insulin resistance and hyperandrogenism have a relationship statistics significant (P < 0.05).

Concluding that insulin - resistance is present in 70%, Hipernadrogenism in 57.5 % and their relationship is statistically significant. ..

KEY WORDS: Insulin resistance, polycystic ovarian syndrome, hyperandrogenism .



## INTRODUCCIÓN

El presente estudio está dirigido a determinar cuál es el grado de resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y ver si esta se relaciona con el hiperandrogenismo presente en este síndrome.

Dentro de la Medicina Humana el campo a investigar es amplio, en nuestra rotación por endocrinología y ginecología nos llamó la atención una patología que en ese momento y que actualmente sigue en estudio como es el Síndrome de Ovario Poliquístico, que constituye el trastorno endocrino - metabólico más frecuente en mujeres en edad fértil a nivel mundial y la primera causa de infertilidad anovulatoria, con una prevalencia estimada entre el 5- 10 % <sup>(2)</sup>, representa un trastorno heterogéneo que se distingue por una combinación de irregularidades menstruales, hirsutismo o acné y obesidad que suele diagnosticarse en la adolescencia, pero que aparentemente tiene sus orígenes desde la vida intrauterina. <sup>(18)</sup>

Es un trastorno que se describió hace muchos años, cuando se consideraba una rareza, posteriormente se vio que sus límites no eran tan claros; por lo que, en 1990, el consenso del NIH-NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*) definiera este síndrome como “la presencia de hiperandrogenismo junto con anovulación crónica, sin otra causa específica de enfermedad adrenal o hipofisaria”, concepto que fue parcialmente modificada en el consenso de Rotterdam en el año 2003, donde se designaron criterios diagnósticos actualmente aceptados. <sup>(1)</sup>



El síndrome de ovario poliquístico además se ha relacionado con una mayor prevalencia de resistencia a la insulina, intolerancia a los carbohidratos, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia, así como de varios otros factores de riesgo cardiovascular, por lo que ahora este síndrome se considera un complejo desajuste metabólico, con repercusiones significativas en salud pública.

Es esta relación entre la resistencia a la insulina y el Síndrome de Ovario Poliquístico lo que nos atrajo ya que precisamente la “resistencia a la insulina” y por ende la hiperinsulinemia es de donde derivarían las complicaciones con las que se asocia este Síndrome, las cuales tienen alta repercusión en la salud y la economía de la población mundial; surgiendo la duda de si la resistencia a la insulina sería el trastorno primario de todo este cortejo metabólico representando de ser así un blanco terapéutico efectivo; y al revisar la bibliografía no se encontraron trabajos que hayan determinado el grado de resistencia a la insulina en pacientes portadoras de SOPQ en nuestra localidad, y que hayan visto o no su relación con el hiperandrogenismo presente en este síndrome por lo que se decidió realizar un estudio descriptivo, relacional.



# **CAPITULO I**

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

## 1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN:

- 1.1. **Técnica** : Observación Documentada
- 1.2. **Instrumento** : Ficha de recolección de datos (Anexo 1)  
Historias clínicas
- 1.3. **Materiales** :
- Ficha de recolección de datos.
  - Material de escritorio
  - Computadora Intel Core i5, Microsoft Office XP profesional 2007, paquetes estadísticos.

## 2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

- 2.1. **Ubicación espacial** : La ubicación geográfica corresponde a la ciudad de Arequipa del departamento del mismo nombre ubicada en la región Quechua, a 2335 m.s.n.m., en Perú.
- 2.2. **Ubicación de estudio** : El ámbito del área de investigación corresponde al Servicio de Endocrinología y Ginecología del Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo.
- 2.3. **Ubicación temporal** : De Enero 2013 a Diciembre 2013
- 2.4. **Unidades de estudio** : Historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de Síndrome De Ovario Poliquístico que fueron atendidas en el Servicio de Endocrinología y Ginecología del Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el periodo comprendido entre Enero 2013 a Diciembre 2013

- A. **UNIVERSO:** Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico atendidas en el Servicio de Endocrinología y Ginecología del Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el periodo comprendido entre Enero 2013 a Diciembre 2013
- B. **POBLACIÓN.-** Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico atendidas en el Servicio de Endocrinología y Ginecología del Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo durante el periodo comprendido entre Enero 2013 a Diciembre 2013 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión de la investigación.
- C. **MUESTRA.-** No se consideró un tamaño de muestra ya que se estudiaron a todas las unidades que cumplieron los criterios señalados .

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **1. Criterios de inclusión del estudio:**

- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico según los criterios de Rotterdam en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2013.

### **2. Criterios de exclusión del estudio:**

- Diagnostico de Síndrome de Cushing, Hiperplasia Suprarrenal Congénita , hiperprolactinemia .
- Se exclúran a las pacientes que consuman Ac.Valproico, Ciclosporina , Anticonceptivos previos al diagnostico de SOPQ , Corticoides.

- Historias clínicas extraviadas o incompletas.
- Historias clínicas que no cumplan con los datos esenciales requeridos en la ficha de recolección de datos.

## **2. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

El tipo de investigación corresponde a un estudio descriptivo retrospectivo.

## **3. NIVEL DE INVESTIGACION**

El nivel de investigación corresponde a un estudio descriptivo relacional.

## **4. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **4.1. Organización**

- Planteamiento y solicitud de aprobación al Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María.
- Planteamiento y solicitud de Permiso al director y al Jefe de la Oficina de Capacitación y Docencia del Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo.
- Presentación del proyecto ante el Comité de la Red de Investigación Científica del Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo.

#### 4.2. Criterios o estrategias para el manejo de resultados

- A. **Validación de instrumentos** : Por ser una ficha de recolección de datos no requiere validación.
- B. **Plan de procesamiento** : Los datos registrados en el Anexo 1 fueron codificados y tabulados para su análisis e interpretación.
- C. **Plan de Clasificación** : Se empleo una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada ficha de recolección de datos para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2003-2007)
- D. **Plan de codificación** : Se procedió a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala nominal y de intervalo para facilitar el ingreso de datos.
- E. **Plan de Recuento** : El recuento de datos fue electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo, teniendo en cuenta la operacionalización de variables:

**OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

VARIABLES	INDICADOR	VALORES CATEGORÍAS	ESCALA DE MEDICION
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE:</b>		<b>SIN resistencia a la insulina</b>	<b>Catagórica Nominal</b>
<b>GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA</b>	$[(\text{Insulina (mUI/dl)} \times \text{glucosa(mg/dl)}) / 18] / 2.5$	<b>BAJO grado de resistencia a la insulina</b>	
	<b>Test Tolerancia la glucosa</b>	<b>ALTO grado de reistencia a la insulina</b>	
	<b>Acantosis Nigricans</b>		
<b>VARIABLE DEPENDIENTE:</b>		<b>POSITIVO</b>	<b>Catagórica Nominal</b>
<b>HIPERANDROGENISMO</b>	<b>HIRSUTISMO</b>		
	<b>ACNE</b>		
	<b>DHEA</b>		
	<b>TESTOSTERONA</b>	<b>NEGATIVO</b>	

**VARIABLE 1: GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA**

Se identificara el grado de resistencia a la insulina a través de la asociación entre:

**Método HOMA - IR** (The homeostatic model assessment – evaluación del modelo homeostatico): el cual será calculado según el criterio estandarizado<sup>4, 34</sup> considerandose CON resistencia a la insulina cuando el valor sea > 2,5 y SIN resistencia a la insulina cuando el valor sea < 2.5.

**Acantosis Nigricans:** Sera determinado de acuerdo a lo consignado en la Historia Clínica según evaluación médica como presente o ausente.<sup>32</sup>

**Test Tolerancia a la glucosa :** Se determinará de acuerdo al resultado de Laboratorio consignado en mg/dl tomado de la Historia Clínica considerando como valor normal glucosa basal : 70- 110 mg/dl, a los 30 min: 110 – 170 mg/dl , a los 60 min: 120- 170 mg/dl, a los 120 min. 70 -120 mg/dl. Insulina a los 120 min: >60 mUI/ml

La resistencia a la insulina se graduara:

HOMA – IR	Acantosis Nigricans	Test Tolernacia a la glucosa	Resistencia a la Insulina (RI)
< 2.5 : sin RI	Presente	Normal	Bajo grado RI
		Patológico	Alto grado RI
	Ausente	Normal	Sin RI
		Patológico	Bajo grado RI
>2.5 : con RI	Presente	Normal	Alto grado de RI
		Patológico	Alto grado de RI
	Ausente	Normal	Bajo grado RI
		Patológico	Alto grado de RI

## VARIABLE 2: HIPERANDROGENISMO

Se expresará como presente o ausente dependiendo de los siguientes indicadores:

**Hirsutismo:** Sera determinado de acuerdo a lo consignado en la Historia Clínica según evaluación médica como presente o Ausente.

**Acné:** Sera determinado de acuerdo a lo consignado en la Historia Clínica según evaluación médica como presente o ausente.

**Testosterona:** Se determinará de acuerdo al resultado de Laboratorio consignado en ng/dl tomado de la Historia Clínica considerando como valor normal < 400 ng/dl y como valor Patológico > 400 ng/dl

**Dehidroepiandrosterona:** Se determinará de acuerdo al resultado de Laboratorio consignado en ng/dl tomado de la Historia Clínica considerando como valor normal < 340 ug/dl y como valor Patológico > 340 ug/dl.



Hirsutismo	Acné	Testosterona	DHEA	HIPERANDROGENISMO
PRESENTE	PRESENTE	Normal	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE
		Patológico	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE
	AUSENTE	Normal	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE
		Patológico	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE
AUSENTE	PRESENTE	Normal	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE
		Patológico	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE
	AUSENTE	Normal	Normal	AUSENTE
			Patológico	PRESENTE
		Patológico	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE

- F. **Plan de análisis** : Se empleo estadística descriptiva con distribución de frecuencias (absoluta y relativa), para variables numéricas; las variables categóricas se presentan como proporciones. Para el análisis de datos se empleó la hoja de cálculo de Excel 2007 con su complemento analítico y el paquete estadístico SPSS.



# **CAPITULO II**

# **RESULTADOS**

“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

**TABLA N° 1**

**DISTRIBUCION DE PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO SEDUN EDAD**

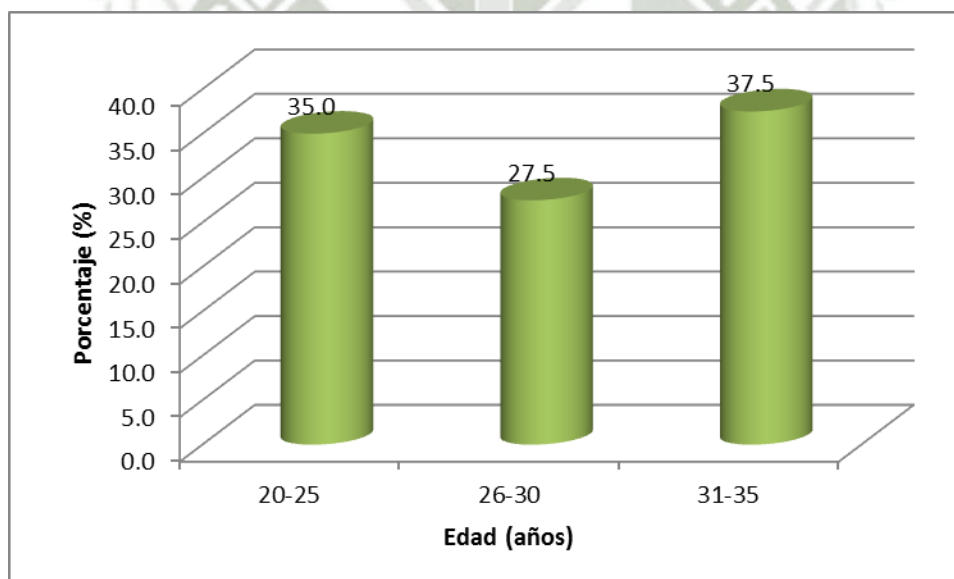
EDAD(años)	N°	%
20-25	14	35.0
26-30	11	27.5
31-35	15	37.5
TOTAL	40	100

La tabla N°. 1, Se observa que el mayor porcentaje de pacientes estuvieron entre las edades de 31 a 35 años.

“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

GRÁFICO N.º. 1

**DISTRIBUCION DE PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO SEDUN EDAD**



**“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”**

**CUADRO N° 1**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LAS PACIENTES**

Variable	Promedio (IC 95%)	Mediana	Límites
Edad (años)	28.41	28.00	21-35
IMC	27.25	26.95	20.44-35.37
Glucosa	88.70	83.00	62-239
Insulina	18.16	13.80	3.03-112

En el cuadro N°1 se observa que el promedio de edad de las pacientes fue 28.4 años.

“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

**TABLA N°. 2**

**DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN RESISTENCIA A LA INSULINA DE ACUERDO AL METODO HOMA- IR (*homeostatic model ssssmrnt*)**

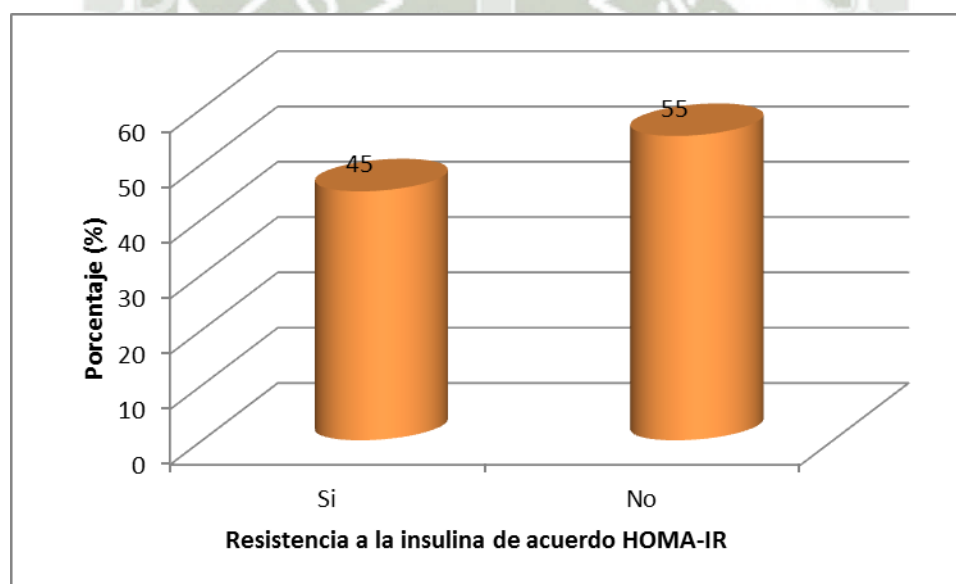
Resistencia a la insulina según HOMA	N°.	%
Si	18	45.0
No	22	55.0
TOTAL	40	100

La tabla N°. 2 muestra que el 45 % de las pacientes presentaron resistencia a la insulina según HOMA-IR.

“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

GRAFICO N°. 2

DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN RESISTENCIA A LA INSULINA DE ACUERDO AL METODO HOMA- IR (*homeostatic model ssssmrnt*)



“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

**TABLA N°. 3**

**DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN RESISTENCIA A LA INSULINA DE ACUERDO LA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA**

Resistencia a la insulina	N°.	%
Si	13	32.5
No	27	67.5
TOTAL	40	100

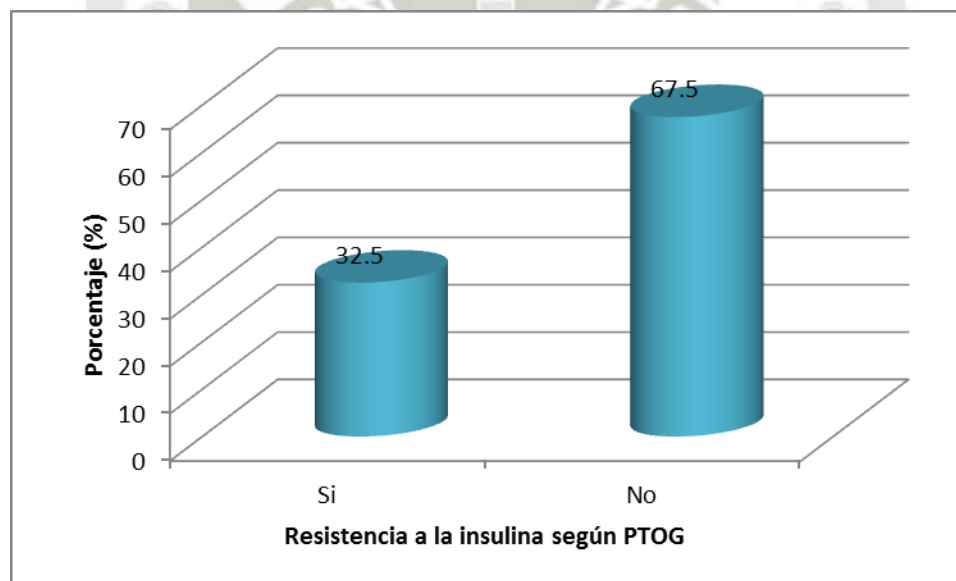
En la tabla N°3 se observa que el 32.5 % de las pacientes presentaron resistencia a la insulina de acuerdo al prueba de tolerancia a la glucosa.



“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

**GRAFICO N°. 3**

**DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN RESISTENCIA A LA INSULINA DE ACUERDO LA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA**



“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

**TABLA N° 4**

**PRESENCIA DE ACANTOSIS NIGRICANS EN LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO**

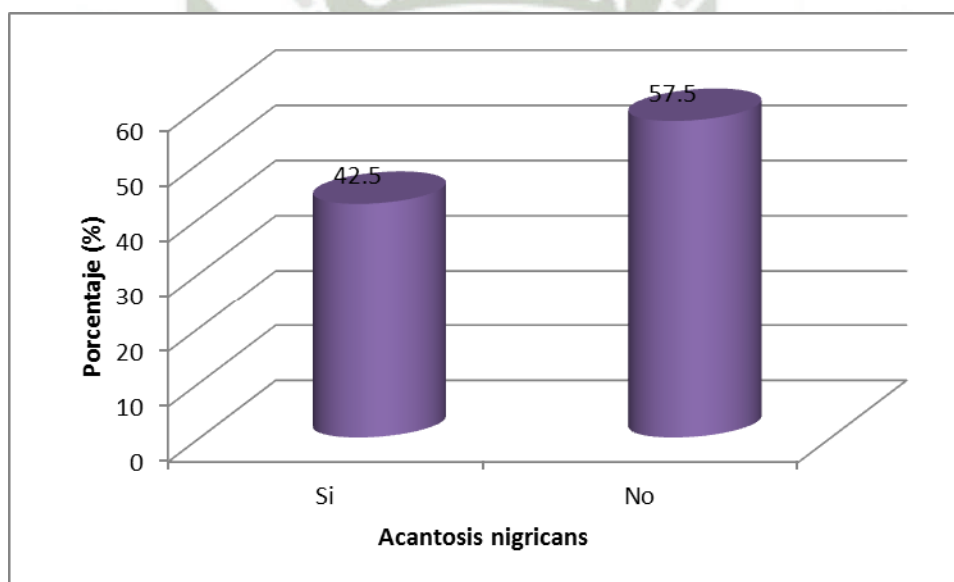
Acantosis nigricans	N°.	%
Si	17	42.5
No	23	57.5
TOTAL	40	100

La tabla N°. 4, muestra que el 42.5% de las pacientes tenían Acantosis Nigricans.

"DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013"

GRAFICO N° 4

**PRESENCIA DE ACANTOSIS NIGRICANS EN LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO**



“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

**TABLA N° 5**

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA**

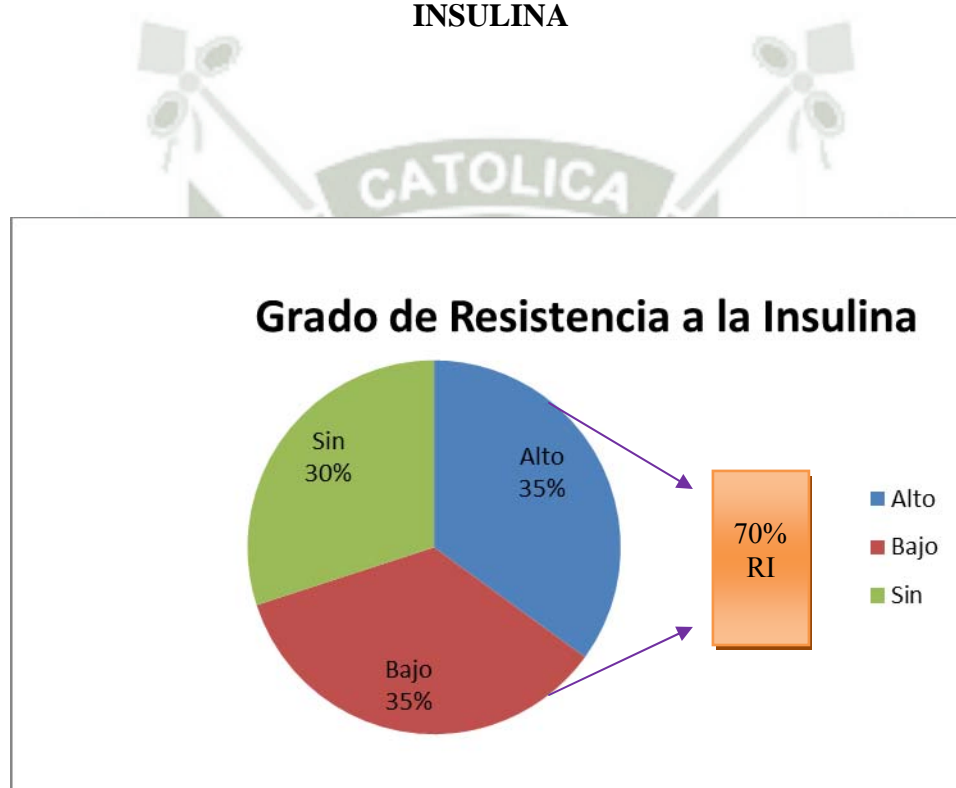
Grado de resistencia	N°	%
Alto	14	35.0
Bajo	14	35.0
Sin	12	30.0
TOTAL	40	100

La tabla N°5 muestra que el 35 % de pacientes presentaron alto y bajo grado de resistencia a la insulina.

“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

GRAFICO N°. 5

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA



El grafico N°5 nos muestra que el 70% de las pacientes presento resistencia a la insulina.

“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

**TABLA N°. 6**

**DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN LA PRESENCIA DE HIPERANDROGENISMO**

Hiperandrogenismo	N°.	%
Si	23	57.5
No	17	42.5
TOTAL	40	100

La tabla N°. 6 muestra que el 57.5% de las pacientes presentaron hiperandrogenismo.

**Cuadro N°2**

**Distribución de hiperandrogenismo de acuerdo a indicadores**

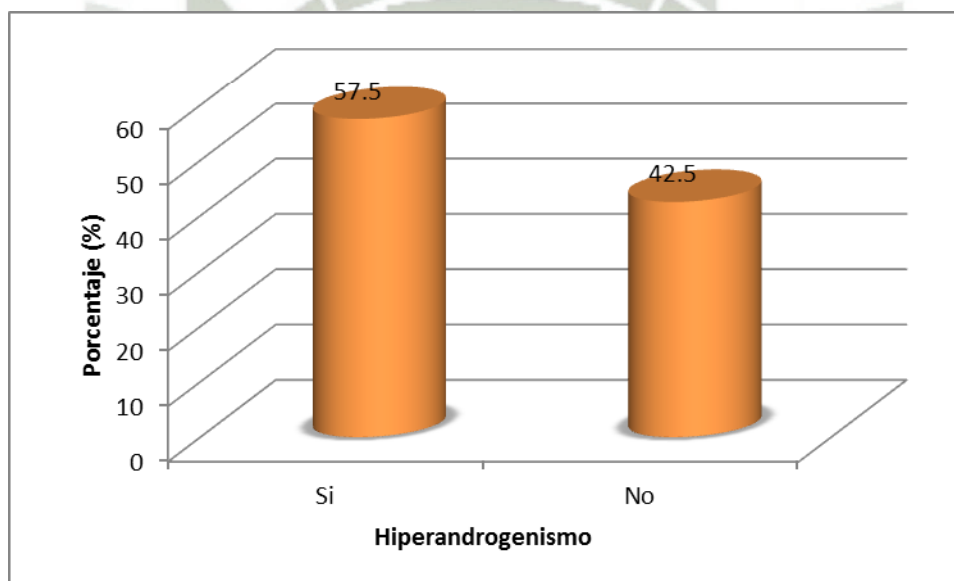
INDICADOR	HIRSUTISMO	ACNE	TESTOSTERONA	S-DHEA
N° (%)	15 (62.2%)	16 (69.5%)	2 (8.6%)	1 (4.3%)

n=23

“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

GRAFICO N°. 6

**DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN LA PRESENCIA DE HIPERANDROGENISMO**



“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

**TABLA N° 7**

**RELACION ENTRE HIPERANDROGENISMO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LAS PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO**

RESISTENCIA A LA INSULINA	HIPERANDROGENISMO				TOTAL	
	Si		No		N°.	%
	N°.	%	N°.	%		
CON	19	82.6	9	52.9	28	70.0
SIN	4	17.4	8	47.1	12	30.0
TOTAL	23	100	17	100	40	100

$\chi^2=4.09$

$P<0.05$

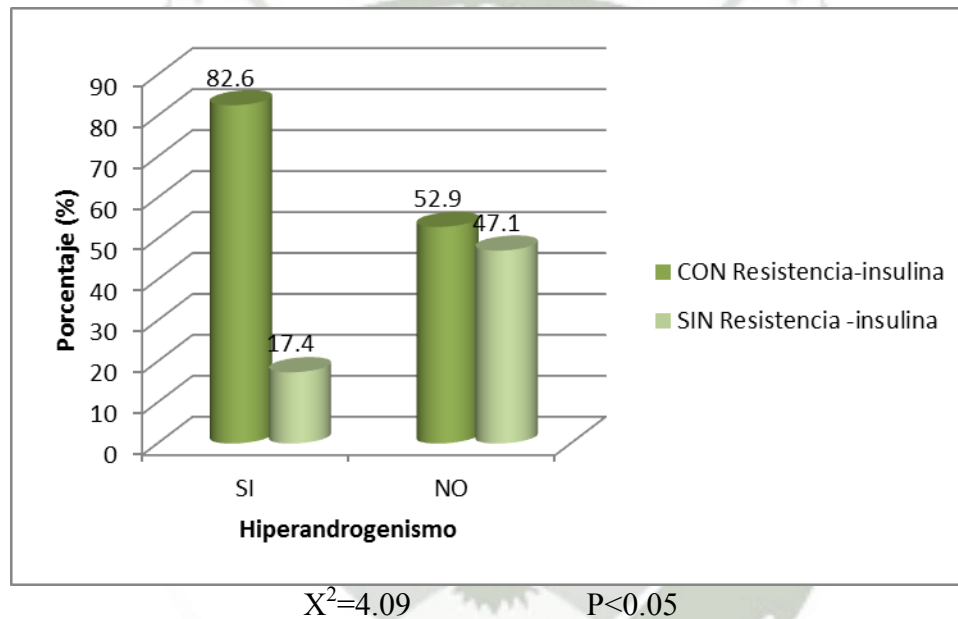
Existe relación entre resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo



“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

GRAFICO N°. 7

**RELACION ENTRE HIPERANDROGENISMO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LAS PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO**



En el grafico N° 7 se observa que el 82.6% de las pacientes con hiperandrogenismo presenta resistencia a la insulina

“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

**TABLA N° 8**

**RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO**

HIPERANDROGENISMO	RESISTENCIA A LA INSULINA				TOTAL	
	CON		SIN		N°.	%
	N°.	%	N°.	%		
Si	19	67.9	4	33.3	23	57.5
No	9	32.1	8	66.7	17	42.5
TOTAL	28	100	12	100	40	100

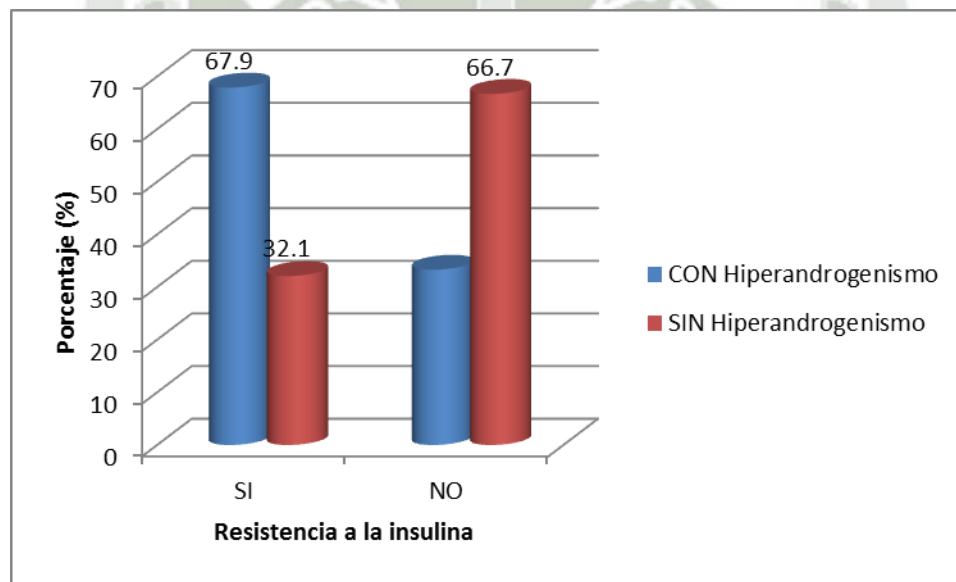
$X^2=4.09$        $P<0.05$

Existe relación entre resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo

“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

GRAFICO N°. 8

**RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO**



$X^2=4.09$   $P<0.05$

En el grafico N° 8 se observa que el 67.9 % de las pacientes con resistencia a la insulina presentan hiperandrogenismo.

“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

**TABLA N°. 9**

**RELACION ENTRE HIPERANDROGENISMO Y GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA**

Resistencia a la insulina	HIPERANDROGENISMO				TOTAL	
	SI		NO		N°.	%
	N°.	%	N°.	%		
Alto	7	30.4	7	41.2	14	35.0
<b>Bajo</b>	12	<b>52.2</b>	2	11.8	14	35.0
Sin	4	17.4	8	47.0	12	30.0
TOTAL	23	100	17	100	40	100

$X^2=6.04$

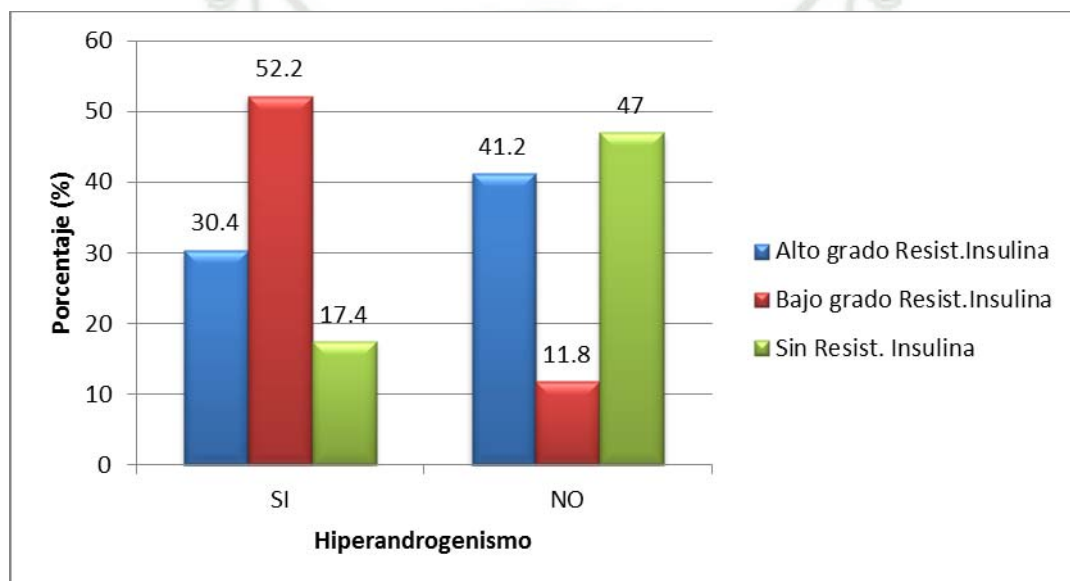
$P<0.05$

En la tabla N°9 se observa que el 52.2 % de las pacientes con hiperandrogenismo presento bajo grado de resistencia a la insulina.

“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -2013”

GRAFICO N°. 9

RELACION ENTRE HIPERANDROGENISMO Y GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA



El gráfico N° 9 muestra que de las pacientes con hiperandrogenismo el 30.4% tiene alto grado de resistencia a la insulina.



# **CAPITULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS**

## DISCUSIÓN

En cuanto a la **edad** (Tabla N° 1, Grafico N° 1, Cuadro N° 1) de las pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico atendidas en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo podemos observar que el mayor porcentaje 37.5% tenía una edad entre 31 a 35 años, el 35% entre 20 a 25 años y el 27.5% de ellas presentaron edades entre 26 y 30 años. Además el promedio de edad de nuestras pacientes fue 28.4 años, hallazgos que no concuerdan con lo encontrado por López Rivero y Hernandez Marin <sup>(1)</sup> en que la edad promedio fue 26.1 años, con rangos que van desde los 15 a los 41 años, al igual que sucede con lo hallado por Bullent y Olcay <sup>(2)</sup> en que el promedio de edad fue de 24,1 +- 4,2 años.

Dentro de las **características clínicas y bioquímicas** (cuadro N°1) de nuestra población; el promedio de Índice de Masa Corporal fue de 27.5 Kg/m<sup>2</sup> SC con rangos entre 20.4 y 35.3, el promedio de los valores de Glucosa fue de 88.7 mg/dl con rangos entre 62 a 236, el de insulina de 18.16 mU/ml con rangos entre 3.03 y 112, hallazgos que concuerdan parcialmente con lo encontrado por López Rivero <sup>(1)</sup> cuya población obtuvo un promedio de valores de glucosa de 93.5 mg/dl y de insulina de 19.21 mU/ml de, además de un promedio de IMC que se encuentra dentro del rango de obesidad de 30.2 Kg/m<sup>2</sup> SC con rangos entre 19.1 y 46.2.

En lo que respecta a la positividad de **Resistencia a la insulina** de acuerdo al método **HOMA-IR (homeostatic model sssesmrrnt)** (Tabla N° 2 y Grafico N° 2) el 45.0% de las

pacientes con síndrome de ovario poliquístico presentaron resistencia a la insulina frente al 55.0% de las pacientes que no presentaron resistencia a la insulina de acuerdo a esta prueba. Este resultado concuerda con lo encontrado por Lopez Rivero y Hernandez Marin<sup>(1)</sup> quienes detectaron resistencia a la insulina en 52 de 95 (48%) pacientes a través de HOMA-IR con un punto de corte  $\geq 3.8$ , habiendo que resaltar que ellos compararon estos resultados con el índice QUICKY el cual detectó resistencia a la insulina en 90% de su población, el cual no ha sido utilizado en nuestro estudio.

Así mismo al evaluar **resistencia a la insulina** a través de la prueba de **tolerancia a la glucosa** (Tabla N° 3 y Grafico N° 3) se encontró que solo 32.5% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico presentes en el estudio presentaron resistencia a la insulina según esta prueba, Estos resultados concuerdan parcialmente con los resultados encontrados por Legro<sup>(13)</sup> quien demostró que entre el 25% y el 30% de las mujeres con el SOP tienen intolerancia a la glucosa a los 30 años y el 8% desarrollarán franca *DM2*, anualmente. Además Legro<sup>(13)</sup> expone en este estudio que la glicemia en ayunas por sí sola no valora adecuadamente la prevalencia de diabetes, en comparación con la curva de tolerancia a la glucosa con 75 gramos (3.2% y 7.5%, respectivamente) y debido a la alta prevalencia de deterioro de la tolerancia a la glucosa y *DM2*, pareciera prudente solicitar una prueba oral de tolerancia a la glucosa con 75 gramos, en todas las mujeres obesas ( $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ ) con SPO.

Estos resultados difieren de lo encontrado por Bulent y Olcay<sup>(2)</sup> quienes trabajaron con 2 grupos de pacientes con SOPQ: hiperandrogenicas y normoandrogenicas encontrando en ambos grupos valores de glucosa normales después de la PTOG. De manera similar ocurre



con lo encontrado por Norman RJ <sup>(12)</sup> quien realizó un estudio que demostró que las alteraciones del metabolismo de la glucosa y de la insulina en la PTGO eran igualmente prevalentes en mujeres diagnosticadas de Ovario Poliquístico (es decir solo con patrón ecográfico, sin el síndrome) que en aquellas con el Síndrome de Ovario Poliquístico.

En cuanto a nuestro tercer indicador de resistencia a la insulina: **Acantosis Nigricans** (Tabla N° 4 y Grafico N° 4) que de acuerdo a lo mencionado por Dunaif <sup>(8)</sup> es evidencia clínica de resistencia a la insulina, pero no todas las mujeres con esta patología la tienen, en nuestro estudio estuvo presente en 42.5% de las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico. Lo que no concuerda con lo que mencionado por Llançapi V <sup>(16)</sup> que reporta un 2% de frecuencia en pacientes con SOPQ.

Al hacer comparaciones entre los indicadores de resistencia a la insulina observamos que si utilizamos test de tolerancia a la glucosa se detecta un 32.5 % de resistencia a la insulina en nuestra población estudiada; mientras que un 45% de pacientes fueron detectadas con resistencia a la insulina a través de HOMA-IR; por lo que el diagnóstico se incrementa al utilizar HOMA –IR en un 12.5% con respecto al test de tolerancia. Entonces sería importante agregar este cálculo HOMA –IR a la práctica diaria con la finalidad de incrementar el diagnóstico oportuno de insulino – resistencia y evitar complicaciones a largo plazo inherentes a la misma, como diabetes mellitus, dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular.

En cuanto al **Grado de Resistencia a la Insulina** (Tabla N° 5 y Grafico N° 5) al operacionalizar los indicadores de resistencia a la insulina de acuerdo a lo consignado en el

proyecto de investigación se encontró que un total de 70% de pacientes CON resistencia a la insulina dentro de la población en estudio, 35 % de las cuales presentaron un grado alto a la resistencia a la insulina y el otro 35 % de las pacientes presentaron un bajo grado de resistencia a la insulina. Es decir si se toman en cuenta todos estos indicadores planteados aumenta la sensibilidad para detectar resistencia a la insulina, por lo que deberían ser utilizados en la consulta médica. Estos hallazgos concuerdan con lo encontrado por Del Rio MJ <sup>(6)</sup> quien reporto un 70 % de resistencia a la insulina en su población y dista de lo encontrado por Calderón BR. <sup>(3)</sup> quien encontró 40% de resistencia a la insulina en pacientes con SOPQ.

En cuanto a Resistencia a la Insulina y Síndrome de Ovario Poliquístico Dunaf <sup>(7,8)</sup> refiere que las mujeres con SOP son hiperinsulinémicas y resistentes a insulina, independientes de obesidad, comparadas con mujeres normales.

En un estudio de Conway <sup>(14)</sup> en el que estudiaron a pacientes diabéticas premenopáusicas para determinar la prevalencia de ovario poliquístico, se encontró 82% de imágenes tipo SOP, lo que es muy alto, y 52% de SOP clínico. O sea, entre las mujeres diabéticas premenopáusicas, la probabilidad de tener SOP es mucho más frecuente que en la población general.

Además Legro <sup>(13)</sup> en 254 casos y el de Erhman <sup>(15)</sup> en 122 casos, demuestran que entre 31% y 45% de las mujeres con SOP y obesas tienen intolerancia a la glucosa (lo que es bastante alto) y que 7,5% a 10% de ellas tienen diabetes. Las mujeres con SOP no obesas tienen intolerancia en 10,3% y diabetes mellitus en 1,5% de los casos, es decir, tienen

menos intolerancia y menos diabetes, pero, desde un punto de vista global, el riesgo es mayor que en la población general.

En lo que se refiere al **Hiperandrogenismo** (Tabla N° 6 y Grafico N° 6) se encontró que un 57.5% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico presentaron características clínicas y/o bioquímicas de hiperandrogenismo y el 42.5% de las pacientes no lo presentaron. Este resultado nos muestra que las pacientes con hiperandrogenismo en nuestro estudio es menor a lo reportado por López Rivero <sup>(1)</sup> quienes encontraron una frecuencia de alrededor del 90 % de hiperandrogenismo en su población de estudio; pero concuerda con lo encontrado por Bulent <sup>(2)</sup> quien reporto un 54.8% de hiperandrogenismo en su población en estudio.

En cuanto a la **relación entre resistencia a la insulina e hiperandrogenismo** la describieron por primera vez Achard y Thiers en 1921. En 1980 Burghen y colaboradores reportaron una asociación entre mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico y estados de resistencia a la insulina, ya que en este estudio las pacientes con SOPQ tenían hiperinsulinemia basal y estimulada por glucosa en comparación con las mujeres control equiparadas en peso. Posteriormente, Dunaif y sus colaboradores, en 1987, encontraron en su estudio que la insulino- resistencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico era un hallazgo independiente de la obesidad. Hughesdon también encontró aglomerados (islas) de hipertecosis asociados en pacientes con síndrome de ovario poliquístico e insulino resistencia. <sup>(5)</sup> Estudios in vitro han permitido establecer que altas concentraciones de insulina estimulan la producción de andrógenos a nivel de la teca y el estroma ováricos.<sup>10</sup>

En un estudio realizado por Sir Peterman <sup>(10)</sup> demostró que en mujeres obesas, hiperandrogénicas y sanas, se hizo un test de tolerancia a la insulina, durante el cual se determinó un índice de sensibilidad a la insulina, y se observó que las mujeres hiperandrogénicas eran más resistentes que las obesas y que las mujeres normales.

Sir T <sup>(10)</sup> demostró que los fármacos que disminuyen la secreción de insulina, como el Diazoxide, producen un descenso de la secreción de andrógenos ováricos en un estudio en que al administrar Diazoxide a estas pacientes frenó la secreción de insulina y conjuntamente disminuyó el nivel de andrógenos.

Givens JR, Burgen GA. <sup>(2.18)</sup> observaron correlaciones lineales positivas entre insulina y andrógenos. Además se ha demostrado que existe una correlación positiva y significativa entre la insulinemia en ayunas y la concentración plasmática de testosterona y androstenediona. Es decir, a mayor nivel de insulina, mayor nivel de andrógenos. <sup>10</sup>

Dunaif A, Segal KR <sup>(8)</sup> demostraron una asociación entre hiperinsulinemia basal y los niveles elevados de andrógenos de forma constante en mujeres obesas y no obesas con SOPQ.

En cuanto a esta **relación entre hiperandrogenismo y resistencia a la insulina en nuestro estudio** podemos ver que de las pacientes con hiperandrogenismo el 82.6 % (Tabla N° 7 y Grafico N° 7) tiene algún grado de resistencia a la insulina y solo el 17.4 de estas no

tiene resistencia a la insulina, de las pacientes que no presentaron hiperandrogenismo un 52.9 % de pacientes presento algún grado de resistencia a la insulina.

Del total de pacientes con resistencia a la insulina un 67.9 % (Tabla N° 8 y Grafico N° 8) tiene características de hiperandrogenismo, del total de pacientes que no presentaron resistencia a la insulina un 33.3 % tenía hiperandrogenismo.

Según la prueba Chi cuadrado ( $X^2=4.09$ ) esta relación entre resistencia a la insulina e hiperandrogenismo es estadística significativa ( $P < 0.05$ ).

Estos resultados concuerdan parcialmente con lo encontrado por Lopez Rivero <sup>(1)</sup> quien al aplicar la prueba de HOMA-IR fue  $>3.8$  en 52 pacientes (44 es decir el 84.6 % con hiperandrogenemia), mientras que tuvo un resultado  $<3.8$  en 43 (37 es decir el 86% con hiperandrogenemia). Aplicando fórmulas de predicción se obtuvo un valor predictivo positivo de 84.61% y un valor predictivo negativo de 13.95%. Del total de 95 pacientes la prueba de HOMA-IR fue  $>3.8$  en 50 pacientes con hiperandrogenismo (Ferriman Gallwey  $\geq 8$ ) es decir en un 52.6 %, Aplicando fórmulas de predicción, se establece que HOMA-IR tiene un valor predictivo positivo para hiperandrogenismo de 68% y un valor predictivo negativo de 44.44%. El coeficiente de correlación de Pearson sólo determinó una correlación significativa entre HOMA-IR y concentraciones de testosterona  $p: 0.049$  (IC 95%). Las demás correlaciones no mostraron significación.

Así mismo concuerda parcialmente con lo encontrado por Bulet y Olcay <sup>(2)</sup> quienes trabajaron con pacientes hipernadrogénicas y normoandrogénicas en las que todos los

sujetos tuvieron respuestas normales de la glucosa en sangre en la PTGO. La insulina en ayunas, la AUC insulina y el MHO-IR fueron más altos en el grupo HA ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ , respectivamente) hallándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.





**CAPITULO VI:  
CONCLUSIONES Y  
RECOMENDACIONES**

## CONCLUSIONES

- El 70 % de las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico presento Resistencia a la insulina, 35% alto grado y 35% bajo grado de resistencia a la insulina.
- El hiperandrogenismo estuvo presente en 57.5% de nuestra población.
- Existe relación entre hiperandrogenismo y resistencia a la insulina.





## RECOMENDACIONES

- Se recomienda al servicio de Ginecología del Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo solicitar Insulina y glucosa basales a toda paciente con características de Síndrome de Ovario Poliquístico independientemente de que su motivo de consulta no sea una alteración endocrino- metabólico.
- Se recomienda al servicio de Endocrinología realizar cálculo de resistencia a la insulina según método HOMA- IR en consulta para detectar resistencia a la insulina.
- Se recomienda al servicio de Ginecología y Endocrinología que en la evaluación médica así como se consignan los datos positivos de la evaluación se realice lo mismo con los datos negativos importantes de la evaluación, ya que nos dan certeza al afirmar que dichas características no estuvieron presentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **LÓPEZ-RIVERO LP, HERNÁNDEZ-MARÍN, PASCACÍO-SARMIENTO H, GORDILLO-MÉNDEZ K, CADENA-ALFARO GN, MADRID-ZAVALA RM:** Correlación insulino-resistencia e hiperandrogenismo, hiperandrogenemia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex* 2012.
2. **BÜLENT OKAN YILDIZ, OLCAY GEDIK:** *Resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico: hiperandrogenemia frente a normoandrogenemia.* *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* (Ed. Española) 2002.
3. **CALDERÓN BR, YANES QM, LUGONES BM:** Síndrome de insulinoresistencia y síndrome de ovarios poliquísticos: ¿existe relación entre ambos? *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2009.
4. **OKAN YB, GEDIK OL:** Resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico: hiperandrogenemia frente a normoandrogenemia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002.
5. **STANCZYK FZ:** Diagnosis of hyperandrogenism biochemical Criteria. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2(20):177-191,2006.
6. **DEL RÍO MJ, RAMÍREZ JP, CORTÉS ME, MARTÍ GE, GODOY RA, VIGIL PP:** Análisis de resistencia insulínica, tolerancia a la glucosa y testosterona en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico agrupadas por índice de masa corporal. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* 71(5):299-306, 2006.
7. **DUNAIF, A:** Hyperandrogenemia is necessary but not sufficient for polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 80: 262 – 263, 2003.
8. **DUNAIF, A. SEGAL, KR. FUTTERWEIT, W. DOBRJAOSKY, A:** Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38: 1165 – 1174, 1989.
9. **DUNAIF A:** *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis.* *Endocr Rev* 18(6):774-800, 1997.
10. **SIR PETERMAN:** *Polycystic ovarian syndrome, obesity and hyperinsulinemia: a path to diabetes.* *Medwave* 2002.

11. **SIR T, CASTILLO T, MUÑOZ S, LÓPEZ G, CALVILLÁN M:** Effects of metformin on insulin resistance in obese and hyperandrogenic women. *Rev Med Chil.* Dec;125(12):1457-63, 1997.
12. **NORMAN RJ, HAGUE WM, MASTERS SC, WANG XJ:** Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1995.
13. **LEGRO RS, KUNSELMAN AR, DODSON WC, DUNAIF A:** *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study in 254 affected women.* *J Clin Endocrinol Metab* 84:165- 9, 1999.
14. **CONWAY GS:** The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol.* Jan; 52(1):81-6, 2000.
15. **RITTMAN RS, DESHWAL N, LEHMAN L:** *The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome.* *J Clin Endocrinol Metab* 76:1295- 1300, 1993.
16. **LLANCAPI V:** *Síndrome de Ovario Poliquístico "Enfoque Dermatológico". Jefe Servicio Dermatología- Hospital Gmo. Grant Concepción.*
17. **BENÍTEZ R, SIR-PETERMANN T, PALOMINO A, ANGEL B, MALIQUEO M, PÁEZ F, et AL.** Prevalence of metabolic disorders among family members of patients with polycystic ovary syndrome. *Rev Med Chil.*, Jul;129(7):707-12, 2001.
18. **DE LA JARA-DÍAZ JF, ORTEGA-GONZÁLEZ C.** *Síndrome de ovario poliquístico.* *Rev Mex Reprod*, 4(2):51-62, 2011.



# ANEXOS

**ANEXO N°1.**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

N° de Ficha: \_\_\_\_\_

Apellidos y Nombres: \_\_\_\_\_

N° de H.Cl.: \_\_\_\_\_

Edad	< 20 años	( )
	20 a 25 ños	( )
	26 A 30 años	( )
	> ó = 30 años	( )

Peso	( )
Talla	( )
IMC	( )

Glucosa	( )
	( )

Insulina	( )
	( )

HOMA	( )
	( )

Hirsutismo	Si	( )
	No	( )

Acné	Si	( )
	No	( )

Testosterona	Si	( )
	No	( )

DHEAS	Si	( )
	No	( )

Hiperandrogenismo	Si	( )
	No	( )



## **ANEXO 2: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**“DETEMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA  
INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL  
HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME  
DE OVARIO POLIQUISTICO EN EL HOSPITAL BASE  
CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA -  
2013”**

**AUTORA: STEPHANNIE JOHANNA COACALLA GUERRA**

**AREQUIPA – PERÚ**

**2013**

## I. PREÁMBULO

Durante el transcurso de nuestra carrera tuvimos la oportunidad de conocer diferentes especialidades dentro de la Medicina Humana, siendo algunas más profundamente estudiadas que otras. En nuestras respectivas rotaciones pudimos ser testigos de patologías que son frecuentes en nuestro medio, dependiendo de la etapa de la vida, el género, entre otros; tal es así que en Cardiología pudimos observar el problema de salud que representa la hipertensión arterial sistémica, en Reumatología el gran incremento de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, en Nefrología la gran cantidad de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en terapia de reemplazo renal secundaria a Diabetes Mellitus o Hipertensión Arterial y el costo que representan para nuestra sociedad estos problemas de salud.

En Medicina el campo a estudiar es diverso es así que en nuestro paso por endocrinología y ginecología nos llamó la atención una patología que en ese momento y que actualmente sigue en estudio como es el Síndrome de Ovario Poliquístico, que constituye el trastorno endocrino - metabólico más frecuente en mujeres en edad fértil, y que además se ha relacionado con una mayor prevalencia de resistencia a la insulina, intolerancia a los carbohidratos, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia, así como de varios otros factores de riesgo cardiovascular, por lo que ahora este síndrome se considera un complejo desajuste metabólico, con repercusiones significativas en salud pública.

Es esta relación entre la resistencia a la insulina y el Síndrome de Ovario Poliquístico lo que más nos atrajo ya que precisamente la “resistencia a la insulina” y por ende la hiperinsulinemia es de donde derivarían las complicaciones con las que se asocia el Síndrome de Ovario Poliquístico y el hiperandrogenismo característico de este síndrome; surgiendo la duda de si la resistencia a la insulina sería el trastorno primario de todo este cortejo metabólico por lo que nuestra investigación se titula: “DETERMINACIÓN DEL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA - 2013”



## II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.

### 1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

#### 1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

“GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU RELACIÓN CON EL HIPERANDROGENISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN EL HOSPITAL BASE CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA - 2013”

#### 1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA:

##### A. ÁREA DEL CONOCIMIENTO

- General : Ciencias de la Salud
- Específica : Medicina Humana
- Especialidad : Endocrinología y ginecología
- Línea : Descriptiva Relacional

##### B. ANÁLISIS DE VARIABLES

- **Variable independiente :**
  - Resistencia a la insulina
- **Variable dependiente :**
  - Hiperandrogenismo

**OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

VARIABLES	INDICADOR	VALORES CATEGORÍAS	ESCALA DE MEDICION
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE:</b>		<b>SIN resistencia a la insulina</b>	<b>Categoría Nominal</b>
<b>GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA</b>	[(Insulina (mUI/dl)x glucosa(mg/dl)/18] /22.5  Test Tolerancia la glucosa  Acantosis Nigricans	<b>BAJO grado resistencia a la insulina</b>	
		<b>ALTO grado de resistencia a la insulina</b>	
<b>VARIABLE DEPENDIENTE:</b>		<b>POSITIVO</b>	<b>Categoría Nominal</b>
<b>HIPERANDROGENISMO</b>	<b>HIRSUTISMO</b>  <b>ACNE</b>  <b>DHEA</b>  <b>TESTOSTERONA</b>	<b>NEGATIVO</b>	

**VARIABLE 1: GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA**

Se identificara el grado de resistencia a la insulina a través de la asociación entre:

**Método HOMA - IR** (The homeostatic model assessment – evaluación del modelo homeostático): el cual será calculado según el criterio estandarizado<sup>4, 34</sup> considerandose CON resistencia a la insulina cuando el valor sea > 2,5 y SIN resistencia a la insulina cuando el valor sea < 2.5.

**Acantosis Nigricans:** Sera determinado de acuerdo a lo consignado en la Historia Clínica según evaluación médica como presente o ausente.<sup>32</sup>

**Test Tolerancia a la glucosa :** Se determinará de acuerdo al resultado de Laboratorio consignado en mg/dl tomado de la Historia Clínica considerando como valor normal glucosa basal : 70- 110 mg/dl, a los 30 min: 110 – 170 mg/dl , a los 60 min: 120- 170 mg/dl, a los 120 min. 70 -120 mg/dl. Insulina a los 120 min: >60 mUI/ml

La resistencia a la insulina se graduara:

HOMA – IR	Acantosis Nigricans	Test Tolernacia a la glucosa	Resistencia a la Insulina (RI)
< 2.5 : sin RI	Presente	Normal	Bajo grado RI
		Patológico	Alto grado RI
	Ausente	Normal	Sin RI
		Patológico	Bajo grado RI
>2.5 : con RI	Presente	Normal	Alto grado de RI
		Patológico	Alto grado de RI
	Ausente	Normal	Bajo grado RI
		Patológico	Alto grado de RI

**VARIABLE 2: HIPERANDROGENISMO** Se expresará como presente o ausente dependiendo de los siguientes indicadores:

Hirsutismo	Acné	Testosterona	DHEA	HIPERANDROGENISMO
PRESENTE	PRESENTE	Normal	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE
		Patológico	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE
	AUSENTE	Normal	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE
		Patológico	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE
AUSENTE	PRESENTE	Normal	Normal	AUSENTE
			Patológico	PRESENTE
		Patológico	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE
	AUSENTE	Normal	Normal	AUSENTE
			Patológico	PRESENTE

		Patológico	Normal	PRESENTE
			Patológico	PRESENTE

**Hirsutismo:** Sera determinado de acuerdo a lo consignado en la Historia Clínica según evaluación médica como presente o Ausente.

**Acné:** Sera determinado de acuerdo a lo consignado en la Historia Clínica según evaluación médica como presente o ausente.

**Testosterona:** Se determinará de acuerdo al resultado de Laboratorio consignado en ng/dl tomado de la Historia Clínica considerando como valor normal < 400 ng/dl y como valor Patológico > 400 ng/dl

**Dehidroepiandrosterona:** Se determinará de acuerdo al resultado de Laboratorio consignado en ng/dl tomado de la Historia Clínica considerando como valor normal < 340 ug/dl y como valor Patológico > 340 ug/dl .

### C. INTERROGANTES BÁSICAS

- ¿Cuál es el grado de resistencia a la insulina en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa - 2013?
- ¿Cuál es la frecuencia de hiperandrogenismo en pacientes con diagnostico de Síndrome de Ovario Poliquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa - 2013?
- ¿Cuál es el grado de resistencia a la insulina en pacientes con manifestaciones de hiperandrogenismo como parte del Síndrome de Ovario Poliquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa - 2013?
- ¿Cuál es el porcentaje de pacientes con diagnostico de Síndrome de Ovario Poliquístico con resistencia a la insulina que tienen manifestaciones de hiperandrogenismo en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa - 2013?
- ¿Cuál es la relación entre el grado de resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo en pacientes con diagnostico Síndrome de Ovario políquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa - 2013?

### A. TIPOS DE INVESTIGACIÓN

- Según la clasificación de Polit y Hungler

- **No experimental, descriptiva:** debido a que no manipulamos a las unidades de estudio y sólo describiremos el grado de resistencia a la insulina y su relación con el hiperandrogenismo en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa -2013 .
- **Investigación documental:** debido a que revisaremos las historias clínicas y documentos relacionados de las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa -2013.
- **Según la dirección temporal:**
  - **RETROSPECTIVO:** Porque revisaremos las historias clínicas y otros documentos relacionados; de las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa - 2013.
- **Según el tiempo en el que se toman los datos:**
  - **TRANSVERSAL:** Porque tomaremos los datos de las historias clínicas y documentos afines una sola vez durante la investigación.

## B. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

### ▪ **Descriptivo Relacional:**

- **Descriptivo** debido a que se describirá las características de las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico en cuanto a su grado de resistencia a la insulina y la presencia de hiperandrogenismo.
- **Relacional:** Porque busca determinar si existe relación entre la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.

## JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA:

### A. ORIGINALIDAD

Este trabajo es original ya que en nuestra búsqueda no se encontraron estudios actualizados que determinen el grado de resistencia a la insulina y su relación con hiperandrogenismo en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.

#### **B. RELEVANCIA CIENTÍFICA**

Este trabajo posibilitaría un mayor conocimiento del grado de resistencia a la insulina en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico y si se relaciona o no con el hiperandrogenismo presente en estos casos, siendo así una fuente de referencia para ampliar estudios y análisis para ver si medidas aplicadas sobre este factor serían efectivas en la prevención y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y sus complicaciones; al ser la resistencia a la insulina un factor determinante en gran variedad de patología ginecológica y endocrinológica.

#### **C. FACTIBILIDAD**

El presente estudio es factible ya que tenemos una buena accesibilidad a la documentación médica (historias clínicas, datos de laboratorio, entre otros documentos) en el Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa, además del apoyo del personal docente de la Universidad Católica de Santa María.

#### **D. PRÁCTICA SOCIAL**

Estamos seguros de que este trabajo tiene relevancia social ya que de demostrarse una alta frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, podría ser una línea intervención efectiva en el manejo de estas pacientes. Además apoyaría el concepto de que un buen control metabólico contribuye a disminuir la presentación de muchas enfermedades, entre ellas el síndrome de ovario poliquístico, y el problema reproductivo que conlleva, además de sus otras complicaciones.

## **2. MARCO CONCEPTUAL**

### **SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino - metabólico más frecuente en la mujer durante su etapa reproductiva, con una prevalencia de 5-10% ,<sup>4</sup>

Además tiene la particularidad de asociarse, en un alto porcentaje, a la insulino resistencia y a la diabetes tipo II, las cuales tienen alta prevalencia, que va en aumento a medida que transcurre el tiempo, al igual que sus complicaciones.

De hecho, sobre 40% de las mujeres portadoras de este síndrome presentan intolerancia a la glucosa y diabetes tipo II en la cuarta década de la vida<sup>2,4</sup>

El síndrome de ovario poliquístico representa un trastorno heterogéneo que se distingue por una combinación de irregularidades menstruales, hirsutismo o acné, obesidad y ovarios poliquísticos por ecografía que suele diagnosticarse en la adolescencia, pero que aparentemente tiene sus orígenes desde la vida intrauterina.

Asimismo, es la causa endocrina más común de infertilidad anovulatoria y representa un factor de riesgo mayor de síndrome metabólico y subsecuentemente de Diabetes Mellitus tipo 2 y de enfermedad cardiovascular.

Asimismo, se ha asociado también con un riesgo mayor de cáncer de endometrio y probablemente de glándula mamaria.<sup>6</sup> De tal manera que el síndrome de ovario poliquístico en la actualidad ha dejado de considerarse un trastorno meramente reproductivo y el abordaje y tratamiento de esta enfermedad también están enfocados en prevenir las alteraciones metabólicas y en corregirlas, así como sus complicaciones.

Si bien este síndrome se describió hace muchos años, cuando se consideraba una rareza, posteriormente se vio que sus límites no eran tan claros, porque había mujeres que tenían las manifestaciones clínicas y bioquímicas del SOP, pero cuyos ovarios parecían normales, y, por otro lado, había personas aparentemente normales que en la ecografía tenían imágenes indicativas de ovario poliquístico.

Todo esto llevó a que, en 1990, el consenso del NIH-NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*) definiera este síndrome como “la presencia de hiperandrogenismo junto con anovulación crónica, sin otra causa específica de enfermedad adrenal o hipofisaria.” O sea, el diagnóstico se hace por descarte de causas adrenales e hipofisarias y debe coexistir el hiperandrogenismo con la anovulación.

Posteriormente se llegó a otro consenso en Rotterdam en el año 2003 , este se realizó en forma conjunta la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM),<sup>7,8</sup> la principal diferencia entre ambos consensos fue la descripción morfológica de los ovarios mediante el uso del ultrasonido, la cual se agregó (en el criterio de 2003) a los trastornos ovulatorios y al hiperandrogenismo –clínico y bioquímico– utilizados desde 1990; el consenso más reciente, es el de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS), en el año 2009.<sup>15</sup>

En estos últimos consensos se llegó a la conclusión que el síndrome puede ser diagnosticado después de la exclusión de otras condiciones médicas que causan ciclos menstruales irregulares y exceso de andrógenos y la determinación de al menos dos de

los siguientes: 1) oligoovulation o anovulación 2) hiperandrogenemia o hiperandrogenismo y 3) ovarios poliquísticos según la definición de la ecografía.

A medida que transcurre el tiempo y la investigación avanza en este campo, nos damos cuenta lo amplio que puede abarcar este síndrome y las repercusiones que puede tener en la vida de la mujer.

### ***1. PATOGÉNESIS***

Al hablar de la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico debemos saber que ningún factor etiológico puede plenamente abarcar el espectro de anomalías presente este síndrome. La causa sigue sin esclarecerse, aunque existen evidencias de que es multifactorial y con una fuerte influencia genética multigénica.<sup>4</sup>

En respuesta a la estimulación por la hormona luteinizante (LH), las células de la teca del ovario sintetizan andrógenos (Fig. 2). La biosíntesis de andrógenos está mediada por el citocromo P-450c17, una enzima con actividades de 17-hidroxilasa y 17,20-liasa, las cuales se requieren para formar la androstenediona. Este esteroide androgénico es convertido entonces por la 17 hidroxisteroide  $\beta$  - deshidrogenasa (17 B-HSD) para formar la testosterona o es aromatizada por la enzima aromatasa (citocromo P-450arom) para formar estrona.

Estudios realizados tanto in vivo como in vitro (en células de la teca cultivadas) sugieren consistentemente que las células de la teca del ovario en mujeres afectadas con Síndrome de Ovario Poliquístico son más eficientes en la conversión de precursores androgénicos hacia testosterona que las células de la teca de mujeres no afectadas.<sup>37,38</sup>

Mientras que la hormona luteinizante (LH) regula la síntesis de andrógenos de las células de la teca, la hormona folículo estimulante (FSH) es responsable de la regulación de la actividad de la aromatasa de células de la granulosa, determinando de ese modo cómo se sintetizan estrógenos desde precursores androgénicos. Cuando la concentración de hormona luteinizante tiene un incremento relativo sobre la hormona estimulante del folículo, los ovarios sintetizan preferentemente andrógenos.

La frecuencia del estímulo hipotalámico de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) determina en parte la proporción relativa de hormona luteinizante y hormona folículo-estimulante sintetizadas dentro de las células gonadotropas (fig. 2). Aumentando la frecuencia de pulsos de GnRH hipotalámico favorece la transcripción de la subunidad  $\beta$  de la hormona luteinizante sobre la subunidad  $\beta$  de la hormona folículo estimulante; por el contrario, la disminución de la frecuencia de pulsación de GnRH aumenta la transcripción de la subunidad  $\beta$  de la hormona folículo estimulante, lo que disminuye la relación entre hormona luteinizante y hormona folículo estimulante.

Dado que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico parecen tener un aumento de la frecuencia de pulsos de hormona luteinizante (Fig. 2), se ha deducido que la frecuencia de pulso de la GnRH debe estar acelerada en el síndrome. No está claro si este aumento de frecuencia de impulsos es debido a una anomalía intrínseca en el generador de pulsos de GnRH o es causada por los niveles relativamente bajos de progesterona resultante de eventos ovulatorios infrecuentes. Dado que las progestinas



ralentizan el generador de pulsos de GnRH, niveles circulantes bajos de progesterina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico puede conducir a una aceleración en la pulsatilidad de la GnRH, lo que causa un aumento de los niveles de la hormona luteinizante, y la sobreproducción de andrógenos ováricos.

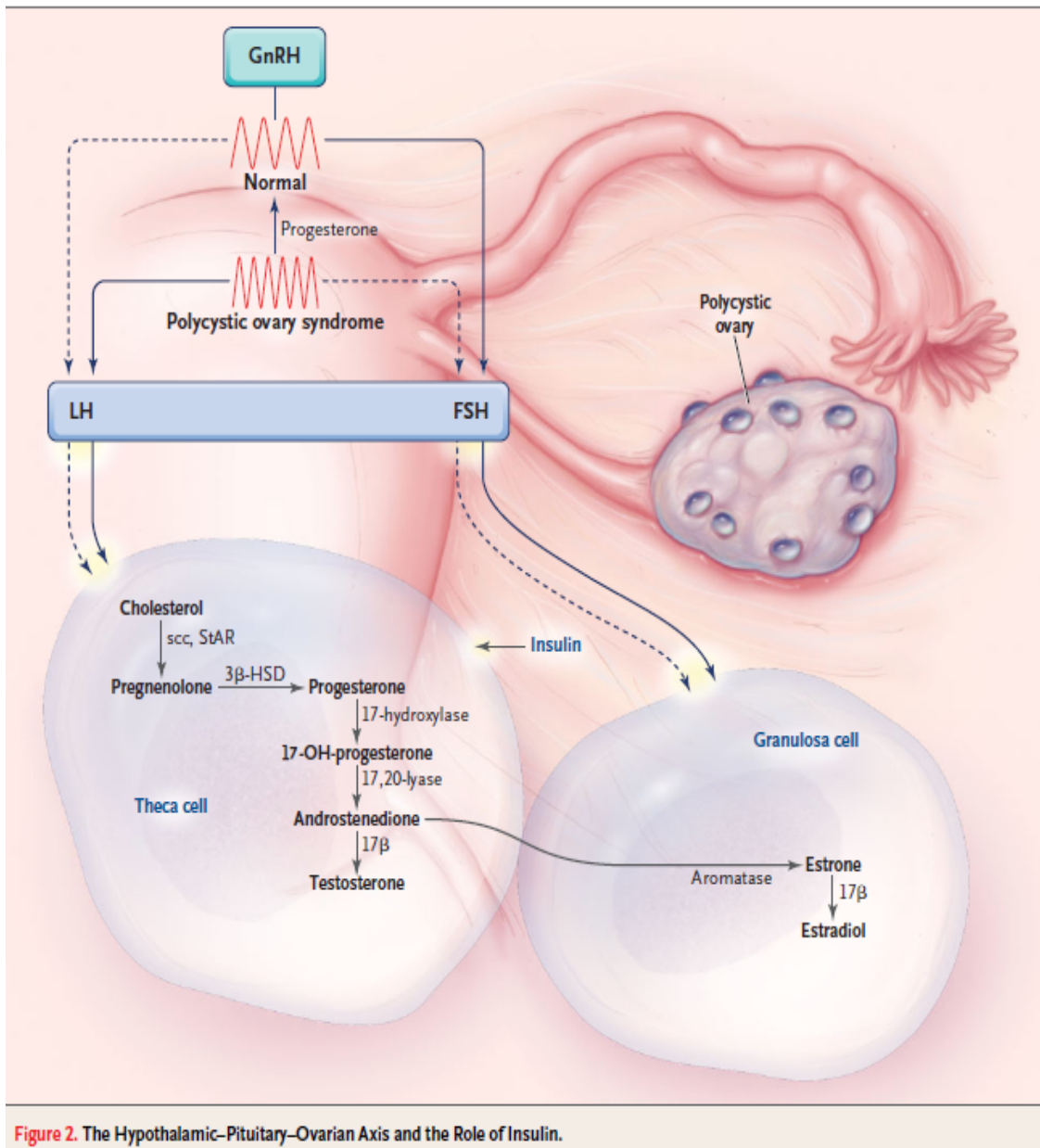


Figure 2. The Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis and the Role of Insulin.

La insulina juega ambos roles directos e indirectos en el patogénesis de hiperandrogenemia en el síndrome poliquístico de ovario (Fig. 2). La insulina actúa sinérgicamente con la hormona luteinizante para mejorar la producción de andrógenos por las células de la teca. La insulina también inhibe síntesis hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales, la proteína circulante clave que se une a la testosterona, lo que causa un incremento de la testosterona circulante libre, biodisponible. Dado que las mujeres con el síndrome de ovario poliquístico suelen tener hiperinsulinemia, la

concentración de testosterona libre con frecuencia es alta cuando la concentración total de testosterona está en el rango superior de la normalidad o sólo modestamente elevado.

## 2. **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:**

El síndrome de ovario poliquístico es un síndrome muy heterogéneo, cuyas manifestaciones clínicas varían, según las series comunicadas y la edad de las pacientes.

Por lo general, las primeras que consultan son las adolescentes y lo hacen por las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo que son hirsutismo, acné y seborrea. El acné postpuberal resistente al tratamiento, aunque sea aislado puede ser una manifestación de Síndrome de Ovario Poliúístico.<sup>5</sup>

El segundo motivo de consulta son los trastornos menstruales como la amenorrea y la oligomenorrea, aunque también suelen consultar por metrorragias disfuncionales, debido a la anovulación. . Las mujeres en edad reproductiva suelen consultar por infertilidad.<sup>5</sup>

Otro motivo de consulta frecuente es la obesidad, que puede estar acompañada de manifestaciones cutáneas e hiperandrogenismo, o puede ser una obesidad aislada.

Los síntomas del síndrome de ovario poliúístico suelen comenzar alrededor de la menarquia pero el inicio después de la pubertad también puede ocurrir como resultado de la modificadores ambientales como el aumento de peso. La pubarquia prematura, como resultado de la secreción temprana de esteroides adrenales, pueden ser un presagio del síndrome.<sup>36,37</sup>

En los últimos años se ha visto que el SOP no es exclusivo de la mujer postmenárgica, sino que también puede presentarse en la niña premenárgica como una adrenergia o pubarquia prematura, que se ha asociado a hiperinsulinismo y a antecedente de recién nacido pequeño para su edad gestacional (PEG). En un trabajo de una serie española de se demostró que muchas niñas con pubarquia prematura son hiperinsulinémicas y a veces dislipidémicas, y que es frecuente en ellas el antecedente de haber sido PEG.<sup>6</sup>

## DIAGNÓSTICO

Varios factores contribuyen a las dificultades en el diagnóstico del síndrome de ovario poliúístico. Los signos y síntomas son de presentación heterogénea y varían con el tiempo y, además, una definición precisa y uniforme del síndrome ha faltado.

Por eso ha sido necesario consensar los criterios diagnósticos. Los primeros que se establecieron fueron los del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) en 1994; posteriormente en Rotterdam 2003 y el más reciente, el de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliúístico (AE-PCOS), en el año 2009

En estos últimos consensos se llegó a la conclusión que el síndrome puede ser diagnosticado después de la exclusión de otras condiciones médicas que causan ciclos menstruales irregulares y exceso de andrógenos (Fig. 2 y Tabla 1) y la determinación

de al menos dos de los siguientes están presentes:

- 1) Oligoovulation o anovulación (por lo general se manifiesta como oligomenorrea o amenorrea),
- 2) Niveles elevados de andrógenos circulantes (hiperandrogenemia) o manifestaciones clínicas de exceso de andrógenos (hiperandrogenismo) y
- 3) Ovarios poliquísticos según la definición de la ecografía.

Cuadro 1. Criterios actuales para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico

Consenso	Criterios
NIH, 1990	Debe incluir todos los siguientes: Hiperandrogenismo, hiperandrogenemia o ambos Oligoovulación Exclusión de otras afecciones relacionadas
ESHRE/ASRM (Rotterdam, 2003)	Debe incluir dos de los siguientes, además de la exclusión de otras afecciones relacionadas Anovulación u oligoovulación Signos clínicos, bioquímicos o ambos de hiperandrogenismo Ovarios poliquísticos por ultrasonido

NIH: Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos; ESHRE: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología; ASRM: Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.

Estos criterios reconocen la condición funcional de este síndrome, es decir, ovarios poliquísticos no necesitan estar presentes para hacer un diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, y por el contrario, su sola presencia no establece el diagnóstico.

Es decir esta definición permitió que se llegara a un acuerdo, pero tiene el defecto de ser muy amplia, con lo que probablemente abarca una serie de subfenotipos de entidades que aún no se han reconocido.

Cuadro 2: Espectro Fenotípico del síndrome de Ovario Poliquístico. <sup>9</sup>

Criterios	A	B	C	D
Disfunción ovulatoria	X	X		X
Hirsutismo – Hiperandrogenismo	X	X	X	
Ovarios poliquísticos	X		X	X
NIH 1990	X	X		
Rotterdam 2003	X	X	X	X

**Table 1. Conditions for Exclusion in the Diagnosis of the Polycystic Ovary Syndrome.**

Condition	Hyperandrogenemia, Hyperandrogenism, or Both	Oligomenorrhea or Amenorrhea	Distinguishing Features	
			Clinical	Hormonal or Biochemical
Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to deficiency of 21-hydroxylase	Yes	Not often	Family history of infertility, hirsutism, or both; common in Ashkenazi Jews	Elevated (basal) level of 17-hydroxyprogesterone in the morning or on stimulation
Cushing's syndrome	Yes	Yes	Hypertension, striae, easy bruising	Elevated 24-hr urinary free cortisol level
Hyperprolactinemia or prolactinoma	None or mild	Yes	Galactorrhea	Elevated plasma prolactin level
Primary hypothyroidism	None or mild	May be present	Goiter may be present	Elevated plasma thyrotropin and subnormal plasma thyroxine level; prolactin level may also be increased
Acromegaly	None or mild	Often	Acral enlargement, coarse features, prognathism	Increased plasma insulin-like growth factor I
Premature ovarian failure	None	Yes	May be associated with other autoimmune endocrinopathies	Elevated plasma follicle-stimulating hormone and normal or subnormal estradiol level
Simple obesity	Often	Not often	Diagnosed by exclusion	None
Virilizing adrenal or ovarian neoplasm	Yes	Yes	Clitorimegaly, extreme hirsutism, or male-pattern alopecia	Extremely elevated plasma androgen level
Drug-related condition*	Often	Variably	Evidence provided by history	None

\* A drug-related condition is a condition due to the use of androgens, valproic acid, cyclosporine, or other drugs.

El síndrome de ovario poliquístico no tiene un perfil hormonal constante; la medición de las hormonas circulantes con los métodos analíticos actuales ofrece resultados muy variables, en muchos casos difíciles de interpretar.

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, casi siempre tienen alguna aberración en la secreción de gonadotropina en comparación con las mujeres que tienen ciclos menstruales normales.<sup>40</sup> Sin embargo, ya que las concentraciones de gonadotropina varían durante el ciclo menstrual y se liberan en una manera pulsátil en la circulación, una sola medición de hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo-estimulante (FSH) proporciona poca sensibilidad diagnóstica. Por lo tanto, en la práctica clínica habitual, los niveles de gonadotropina anormales (un nivel elevado de hormona luteinizante o una elevada de la hormona luteinizante en relación a la hormona estimulante del folículo) no tiene que ser documentado para diagnosticar el síndrome de ovario poliquístico.<sup>34</sup>

**La anovulación y la oligoovulación** crónicas se manifiestan como alteraciones menstruales; 76% de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos tienen oligomenorrea (menos de nueve menstruaciones por año) y solo 24% amenorrea.<sup>4,2</sup> Los ciclos anovulatorios pueden conducir a sangrado uterino disfuncional y la disminución

de la fertilidad.

**El hiperandrogenismo** se diagnostica con base en hallazgos clínicos como mediciones cutáneas dentro de las que se encuentran el hirsutismo, acné, y la pérdida de cabello de patrón masculino - alopecia androgénica y/o mediciones hormonales.

**Cuadro 2.** Origen y límites normales de andrógeno

Andrógeno	Origen ovárico	Origen suprarrenal	Origen periférico	Valor normal de referencia
Testosterona	25%	25%	50%	0.2-0.8 ng/mL 20-80 ng/dL
A 4 androstenediona	50%	40%	10%	0.2-2.5 ng/mL 20-250 ng/dL
DHEA	2%	98%	0	130-980 ng/dL
(De-hidro-epi-androsterona)				1.3-9.8 mcg/L
S-DHEA	2%	98%	0	50-2800 ng/mL
(Sulfato de De-hidro epi-androsterona)				*50-1000ng/mL
17 a OH progesterona	2%	98%	0	0.5-2 ng/mL
(17-alfa-hidroxiprogesterona)				50-200 ng/dL

Fuente: Stancsyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: Biochemical criteria. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2008;2 (20):177-191.

En cuanto a las manifestaciones cutáneas específicamente el **hirsutismo** (exceso de crecimiento de vello corporal en la mujer en zonas consideradas típicamente androgénicas: zona supralabial, mentón, pabellones auriculares, tórax, abdomen, espalda, glúteos, y cara interior y anterior de los muslos) debemos saber que no todas las mujeres con hirsutismo tienen exceso de andrógenos, ni todas las pacientes con exceso de andrógenos tienen hirsutismo. En el estudio más grande de síndrome de ovario poliquístico, efectuado con 400 mujeres identificadas con anovulación crónica hiperandrogénica, entre 50 y 60% no tuvieron evidencia de hirsutismo.<sup>31,32</sup>

El hirsutismo se califica con la escala de Ferriman-Gallwey que comprende nueve regiones (bigote, submandibular, interescapular, cara interna de antebrazos, tórax superior, abdomen, área genital, cara interna de los muslos y región lumbar corporales) con puntuación máxima de 36. El diagnóstico se realiza con calificación mayor de 8 puntos, en el SOP dicha puntuación suele estar alrededor de 12-15; una puntuación superior a 30 es sospechosa de tumor secretor de andrógenos (o de administración de derivados androgénicos), y suele acompañarse de otros signos de virilización.<sup>33</sup>



Fig.2. Escala visual semicuantitativa de Ferriman y Gallwey<sup>2</sup> modificada. Cada una de las 9 áreas representa diferentes grados de hirsutismo, desde 0 (ausencia de pelo terminal) hasta 4 (pelo terminal extenso). Se considera que la suma de la puntuación total mayor de 8 define el hirsutismo

En cuanto a la **Morfología ovárica** de acuerdo con el consenso de Rotterdam, el ultrasonido ovárico puede ser necesario para establecer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico; sin embargo, para poder sustentar su diagnóstico morfológico se requieren, por lo menos, 12 o más folículos en cada ovario, que midan entre 2 y 9 mm de diámetro cada uno de ellos o incremento en el volumen ovárico (< 10 mL).

El aspecto ultrasonográfico de ovario poliquístico puede observarse en mujeres sin anomalías endocrinas o metabólicas.

El hecho de agregar a los criterios diagnósticos la morfología ovárica ha incrementado la dificultad para distinguir a las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, ya que se incluyen dos nuevos fenotipos:

a) mujeres con hiperandrogenismo clínico, bioquímico (o ambos) y con ovario poliquístico demostrados por ultrasonido, sin trastornos ovulatorios, y

b) mujeres con anovulación u oligoovulación y con quistes ováricos, pero sin datos clínicos ni bioquímicos de hiperandrogenismo.

En cuanto a Síndrome de Ovario Poliquístico asociado con resistencia a la insulina, de acuerdo con el consenso de Rotterdam, no es necesario realizar pruebas de resistencia a la insulina para establecer el diagnóstico de síndrome de ovarios poliquístico ni para seleccionar el tratamiento adecuado.

### **RESISTENCIA A LA INSULINA**

(mientras que la acantosis nigricans es un marcador cutáneo de hiperinsulinemia),

El Síndrome de Ovario Poliquístico se acompaña con frecuencia, aun en ausencia de obesidad, de resistencia a la insulina, de un perfil lipídico aterogénico y de un aumento de grasa de disposición central.(32)

El conocimiento de la acción de la insulina y los factores de crecimiento insulinoideos en el ovario modificó el concepto de especificidad en la acción de la insulina que antes sólo se creía que afectaba al hígado, los músculos y el tejido adiposo

### **Insulina**

Insulina es una proteína formada por 2 cadenas peptídicas (A de 21 y B de 30 aminoácidos). Peso molecular de 5.700. Ambas cadenas unidas por 2 puentes disulfuros, sintetizada por las células Beta del páncreas como precursor (Preproinsulina-proinsulina-insulina), siendo llevada a su forma final por la acción de peptidasas microsomales.

Se secreta frente al estímulo de la glucosa sanguínea, pero también ante aminoácidos, lípidos y hormonas, ocurriendo en 2 fases una rápida, de minutos, y una lenta de horas de evolución. Su liberación ocurre mediante el transporte microtubular (vía AMP cíclico), que traslada los gránulos hacia la membrana celular para ser exocitados. Circula predominantemente en forma libre, presenta fenómeno de primer paso hepático (50%), filtra en glomérulos renales y es degradada por acción enzimática tubular. Alcanza concentraciones en ayuno de 10-20 uU/ml y postprandiales de 80 uU/ml en sangre periférica..

### **Receptor de insulina**

Corresponde a una familia de receptores vinculados al receptor para factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1) y un nuevo receptor cuyo ligando aún no ha sido identificado (orphan receptor).

El encargado de codificarlo corresponde al brazo corto del cromosoma 19.

Por cada receptor se unen una a dos moléculas de Insulina, específicamente en los primeros 500 aminoácidos de las subunidades Alfa, que poseen un alto porcentaje de residuos de Cisteína. Posterior a una serie de eventos celulares, el complejo Insulina-receptor es internalizado utilizando una vía aún funcional en la que el receptor se mantiene fosforilado y mantiene la señal, es saturable y requiere disponibilidad del sistema endocítico. Luego de lo cual permite la translocación de GLUT-4 a membrana celular (transportador de glucosa), síntesis de proteína, síntesis de glicógeno, depósito de lípidos, síntesis de óxido Nítrico, participando además en fenómenos de mitogénesis-oncogénesis.

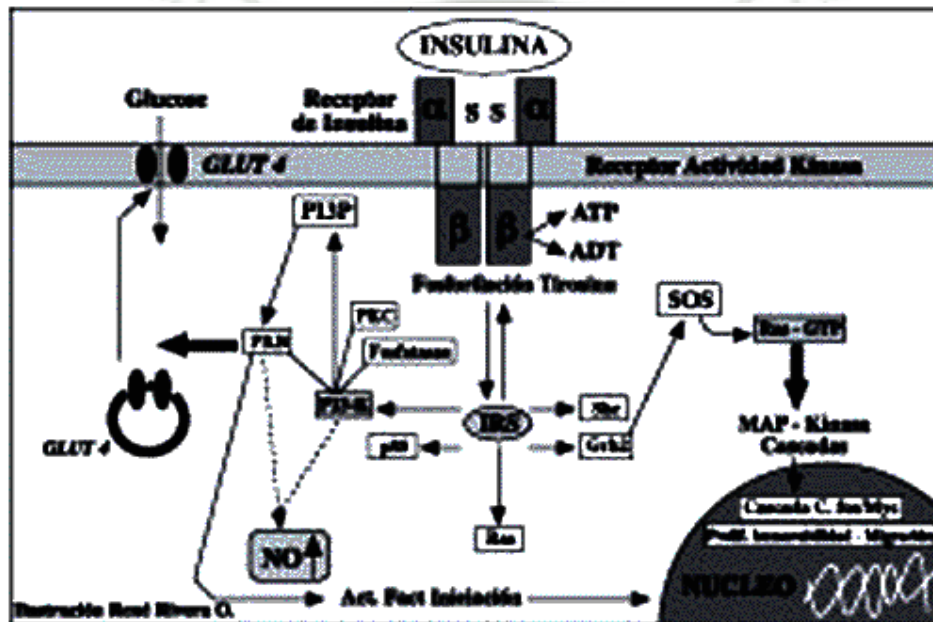


Figura 1 . RECEPTOR DE INSULINA Y MECANISMOS INTRACELULARES DE SU ACCION. Por cada receptor se unen una a dos moléculas de Insulina, específicamente en los primeros 500 aminoácidos de las subunidades Alfa, que poseen un alto porcentaje de residuos de Cisteína.

Las subunidades Beta presentan sitios de unión para ATP y sitios de autofosforilación en ocho residuos de Tirosina (residuos activadores números: 953, 960, 972. Residuos regulatorios números: 1146, 1150, 1151, 1316 y 1322, en dirección COOH terminal). Esta autofosforilación selectiva se inicia a través de la unión de Insulina a la subunidad Alfa provocando un cambio conformacional, activando de función Tirosina Kinasa de la subunidad Beta en 10 a 20 veces respecto del estado basal. El receptor en condiciones basales se encuentra fosforilado en Serina o Treonina lo cual regularía (inhibiría) la acción de Insulina. Los sitios demostrados son los residuos de Serina números: 1293, 1294 y Treonina 1336. Una vez que el receptor de Insulina se ha autofosforilado, fosforila diferentes proteínas celulares:

Sustrato del receptor de Insulina (IRS 1-4), Gab-1, Shc 1-3, P 62 dok.



*IRS-1 se ubica principalmente en Hígado y músculo (IRS-2 en hígado). El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 2 q 36-37. Contiene 21 sitios para fosforilación en Tirosina y 30 para fosforilación en Serina y Treonina. Presenta un dominio PTB (unión en fosfotirosina) que le permite interactuar con el receptor de Insulina, en la secuencia Asparaginina - Prolina - otro aminoácido, ubicado en la subunidad Beta. De esta forma IRS-1 es fosforilada en al menos 8 residuos de Tirosina, incluyendo residuos números 608, 628, 939 y 987. La activación de IRS-1 permite fosforilar un número de proteínas, siendo las más conocidas Fosfatidilinositol-3- kinasa y Grb 2.*

*Existen 3 isoformas de PI-3-Kinasa (clase 1A y 1B, clase 2 y clase 3). Solo la clase 1A participa en las señales intracelulares desencadenadas por Insulina, presentando varias isoformas con respectivas subunidades catalítica y regulatoria. La subunidad regulatoria es codificada por al menos 3 genes que generan las proteínas P 85 Alfa y P 85 Beta. P 85 Alfa sería la principal isoforma regulatoria involucrada en los mecanismos de acción insulínica. El dominio con actividad Tirosinakinasa se encuentra en el extremo COOH terminal, con su dominio para unir a las proteínas P 85 y Ras en el extremo NH2 terminal.*

*Una vez activada Fosfatidilinositol-3-kinasa, produce Fosfatidilinositol-3-fosfato derivado de fosfolípidos de membrana, el cual expone sitios para fosforilación de proteínas kinasas (PDK-1, proteína kinasa B, proteína kinasa C y fosfatasa regulatorias) permitiendo la translocación de GLUT-4 a membrana celular (transportador de glucosa), síntesis de proteína, síntesis de glicógeno, depósito de lípidos, síntesis de óxido Nítrico, participando además en fenómenos de mitogénesis-oncogénesis .*

*Grb-2 es una proteína de 27 Kda, se une a IRS-1 en residuo Tirosina 895, también liga Shc, permitiendo unir a SOS (factor que intercambia nucleótidos de Guanina) y activa finalmente a Ras (proteína de membrana que liga GTP). Ras activa kinasas (cascada MAPK), permitiendo finalmente que la señal se traslade desde la membrana celular al núcleo, desencadenando procesos de proliferación celular, oncogénesis y apoptosis . Posterior a los eventos celulares descritos, el complejo Insulina-receptor es internalizado utilizando una vía aún funcional en la que el receptor se mantiene fosforilado y mantiene la señal, es saturable y requiere disponibilidad del sistema endocítico. La segunda vía es constitutiva, no saturable, no requiere de fosforilación del receptor, no participa en la traducción de la señal al interior de la célula.*

### **Resistencia a la insulina**

La resistencia a la insulina es un factor importante en la aparición del síndrome de ovario poliquístico. El hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina los describieron por primera vez Achard y Thiers, en 1921. Muchas de las complicaciones tardías del síndrome de ovario poliquístico, como la diabetes, la dislipidemia y las enfermedades cardiovasculares están relacionadas con la resistencia a la insulina y se ha demostrado que en la cuarta década entre 20 y 40% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen alteración en las concentraciones de glucosa en ayuno y 10% manifestaciones de diabetes mellitus tipo 2. Entre 45 y 70% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen insulino resistencia.

En 1980 Burghen y colaboradores reportaron una asociación entre mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico con estados de resistencia a la insulina. Posteriormente, Dunaif y sus colaboradores, en 1987, encontraron en su estudio que la insulino resistencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico era un hallazgo independiente de la obesidad. Hughesdon también encontró aglomerados (islas) de hipertecosis asociados en pacientes con síndrome de ovario poliquístico e insulino resistencia.

### **Fisiopatología de la resistencia a la insulina**

Cuando existe resistencia a la acción de la insulina sobreviene el hiperinsulinismo compensatorio que trata de superar esa resistencia; sin embargo, posteriormente se expresa como una alteración de la esteroidogénesis ovárica debido al exceso en la estimulación de receptores en el ovario (en las células de la teca), marcada por una estimulación enérgica de la enzima citocromo P450c-17 dentro del ovario, con una desviación de la vía metabólica hacia la producción de andrógenos.

En algunos casos se alteran varios genes relacionados con las enzimas que conducen a la esteroidogénesis, como el gen CYP 11 alfa hidroxilasa y los efectos genéticos que aumentan la actividad de fosforilación de la serina que, a su vez, incrementa la actividad 17-20 liasas y, en consecuencia, produce hiperandrogenismo e hiperinsulinismo.

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

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

La resistencia a la insulina es un concepto, pues no existe alguna prueba de laboratorio que pueda aplicarse clínicamente para detectarla. La pinza “clamp” euglucémica y la prueba de tolerancia a la glucosa, tienen aplicación clínica limitada.

El modelo de la homeostasis, denominado como HOMAIR, estima la resistencia a la insulina y lo desarrolló Matthews. Se ha comparado con el patrón de referencia clamp euglucémico; sin embargo, el cálculo con HOMA-IR ha resultado más conveniente. Se calcula multiplicando la concentración de insulina (mUI/mL) por la de glucosa (mmol/mL), y el resultado se divide entre una constante de 22.5. El mejor punto de corte en la población México-Americana debe ser más o menos  $> 3.8$ , con una sensibilidad de 0.616 (61.6%) y especificidad de 0.778 (77.8%). Cuando el punto de corte disminuye se detecta a 44.8% de los pacientes con resistencia a la insulina.

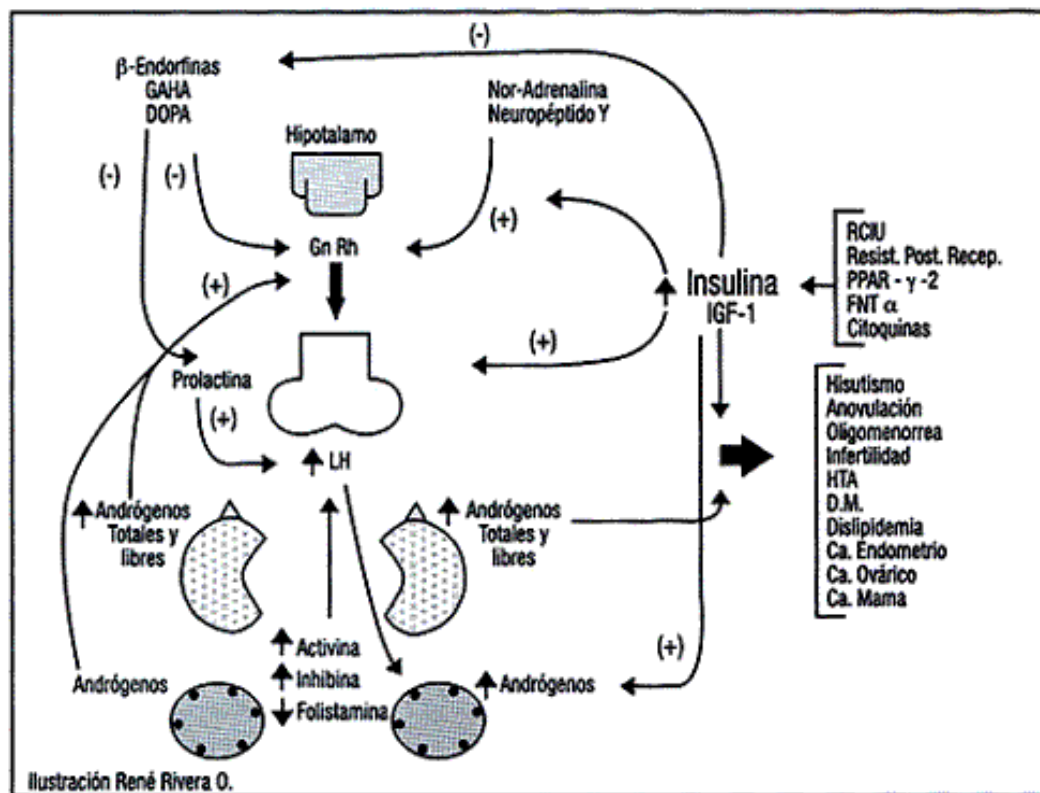
Por lo que se refiere al índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKY) se realiza con el modelo matemático:  $1/\log$  insulina (mUI/mL) más logaritmo de glucosa (mg/dL). La detección de insulino-resistencia es con cifras más o menos  $<$  de 0.357.

La resistencia a la insulina se relaciona con hiperandrogenemia por los siguientes mecanismos:

- Las altas concentraciones de insulina actúan en el sistema nervioso central con incremento de la secreción de hormona luteinizante (LH) por la adenohipofisis que, a su vez, favorece la secreción de andrógenos ováricos y el estímulo del apetito, además el hiperinsulinismo actúa como co-gonadotropina, sinérgicamente con la LH elevada y producen luteinización estromal, que lleva a un hiperandrogenismo leve, el cual, a su vez, conduce a la atresia folicular. Esta atresia resulta en la eliminación de la vía de producción de estrógeno y progesterona, o sea, las células

de la granulosa. Las células estromales luteinizadas continúan siendo estimuladas por la LH y la insulina, lo cual produce un exceso de andrógenos no opuestos por estrógenos y progesterona

- Da lugar al decremento de las concentraciones de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales), la principal proteína fijadora de la testosterona, y de proteína transportadora de factores de crecimiento insulinoide (IGF-I y II); aumentando la proporción de testosterona libre, que es la forma biológicamente activa y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). La globulina fijadora de las hormonas sexuales está disminuida en 50% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
- Unión al receptor del factor de crecimiento insulinoide (IGF) tipo I de las células del ovario. La activación de estos receptores por la insulina aumenta la producción de andrógenos por las células de la teca.



*Figura 2. Fisiopatología del SOP participación del hiperinsulinismo*

La resistencia a la insulina en sinergismo con el estímulo anticipado del exceso de LH estimulan el crecimiento ovárico y la formación de quistes, produciendo el cuadro morfológico del SOPQ el que impediría el desarrollo folicular de aquellos con un diámetro menor de 4

De lo anterior se desprende que Insulina participa en diferentes procesos fisiológicos: almacenamiento energético (glicógeno, lípidos), homeostasis de glicemia, contribuye a mantener normotensión (efecto vasodilatador vía óxido Nítrico), fenómenos de

crecimiento celular controlado, entre otros. Su efecto lo produce actuando prácticamente en todos los tejidos del organismo.

Al existir resistencia insulínica por alteración a nivel de receptor o postreceptor fundamentalmente en Hígado, tejido adiposo y músculo esquelético causado por alteración genética, ambiental (obesidad) o mixta, se produce sobreproducción compensatoria de Insulina por las células Beta del Páncreas, hiperinsulinismo, acción no controlada en otros parénquimas en los cuales Insulina desencadena los eventos celulares descritos sin restricción y eventualmente disfunción en las células Beta con una disminución final en la síntesis de la hormona. De esta forma contribuye a producir diferentes manifestaciones clínicas: Hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, así como también participaría en la génesis del síndrome de hipertensión del embarazo, incluyendo preeclampsias, retardo del crecimiento intrauterino, síndrome de ovario poliquístico, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon y recto, entre otros.

Es así que si se mejora la sensibilidad a la insulina (con cambios en el estilo de vida o con intervención farmacológica), se mejora la capacidad reproductiva en el caso del SOP.

En el SOP la resistencia a la insulina en tejidos como el adiposo, muscular y hepático estaría siendo producida por obesidad (60%), alteraciones a nivel de receptor (cambio de fosforilación de tirosina a serina o treonina), alteraciones de los sustratos subcelulares de insulina (IRS-1, Fosfatidilinositol-3-kinasa, proteína quinasa B (AKT)), así como alteraciones en los receptores activadores de la proliferación peroxisomal (PPAR) que participa en la transcripción de genes, en particular de aquellos vinculados a la adipogénesis (adipocitos que presentan mayor sensibilidad a insulina), a la acción insulínica (sustratos celulares de insulina), así como en la inhibición del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

## **Métodos diagnósticos de resistencia a la insulina**

### **Modelo homeostático con datos basales (*HOMA: Homeostasis model assessment*)**

Fue desarrollado por el grupo de Turner en la primera mitad de los años 80(20). Su base metodológica es un modelo matemático desarrollado a partir de datos conocidos en humanos en cuanto a la relación de interdependencia entre la glicemia y la insulinemia (homeostasis). Este modelo se basa en que cuando existe un déficit secretor de insulina, la insulinemia puede mantenerse cerca de lo normal a expensas de tener una glicemia basal elevada y viceversa, cuando existe resistencia a la insulina, la glucemia basal tiende a mantenerse cerca de lo normal gracias a una hiperinsulinemia compensadora(. Un complejo desarrollo matemático lleva al aspecto metodológico más importante de esta técnica: una determinada combinación de insulinoresistencia y defecto secretor de insulina se corresponde con una combinación única de glicemia e insulinemia, con lo que a partir de una muestra simultánea para glucosa e insulina plasmáticas se pueden estimar la resistencia a la insulina (HOMA-R) y la capacidad secretora del individuo(25).

Como es obvio, su gran sencillez (una extracción basal) es su ventaja más importante. Además, para calcular el índice de resistencia se pueden utilizar fórmulas relativamente

sencillas derivadas de la original más compleja (p. ej. insulinemia (mU/mL) x glicemia (mmol/L) / 22,5)(26). Sus resultados guardan una buena correlación con los del clamp, tanto en pacientes normotolerantes, como en diabéticos tipo 2 de edades y grados de obesidad diferentes (21,24-28). Además, ha demostrado capacidad predictiva en cuanto al desarrollo futuro de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en estudios prospectivos(29,30). Todo ello hace que sea un buen método para estudios epidemiológicos amplios.

Como inconveniente, es un método menos reproducible que los más complejos, alcanzando su variación intraindividual niveles del 30% debido a la pulsatilidad de la secreción de insulina y a la influencia del estrés o el ejercicio sobre la misma(20). A este respecto, aproximaciones determinando la media de tres muestras en 15 minutos no han mejorado mucho los resultados( 20). Otro punto en contra es que refleja fundamentalmente la resistencia a nivel hepático que es la que predomina en ayunas y no la muscular(24). Esto es perfectamente compatible con tener una buena correlación con la insulinoresistencia global determinada por el clamp, ya que habitualmente la resistencia hepática forma una importante parte del total; sin embargo, este aspecto se debe tener en cuenta, dado que la fisiopatología de la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2 es heterogénea y el grado de participación de la resistencia hepática a la insulina no es el mismo en todos los individuos y situaciones. Por último, los resultados entre los diferentes centros no son comparables por no estar estandarizado el ensayo de la insulina(26).

### ***Métodos basados en la tolerancia oral a la glucosa (TTOG)***

#### **Insulinemia estimulada**

La insulinemia a los 120 minutos del TTOG o bien el área bajo la curva reflejando su secreción integrada se ha utilizado como parámetro de resistencia a la insulina(18,22). Sin embargo, estos estudios reflejan utilidad de estos índices cuando la población estudiada es no diabética(22); al tener en cuenta pacientes con intolerancia a la glucosa o con diabetes, su utilidad decae por, que en estos pacientes, suele ponerse también de manifiesto un déficit secretor( 18). Por tanto, y sobre todo cuando la población incluye este tipo de pacientes, se prefiere la insulinemia basal.

#### **Otros índices**

Otros índices han sido propuestos a partir de los datos de la glicemia e insulinemia obtenidos mediante el TTOG. Responden matemáticamente a diversas fórmulas que tienen en común, al igual que pasaba con los basales, el producto de glicemia e insulinemia. De igual forma que ocurre con los últimos índices basales descritos, están apoyados por pocos estudios cada uno de ellos, y por tanto, su validez no está consolidada.

De hecho, recientemente se ha cuestionado que reflejen fidedignamente la resistencia a la insulina, ya que su relación con los índices que estiman la insulinsecreción no se ajusta a una función hiperbólica fisiológica . El índice de sensibilidad de Belfiore(34) se calcula multiplicando el área bajo la curva de glicemia e insulinemia durante el TTOG; el resultado es el denominador de una fracción que tiene como numerador al 2; su correlación con el clamp es, en el mejor de los casos, de alrededor de 0,4(24). El índice

de sensibilidad de Cederholm(35) se basa en una fracción que tiene como denominador al producto de la glicemia integrada del TTOG por el logaritmo de la insulinemia; su correlación con el clamp es similar al de Belfiore(24). El índice de sensibilidad de Matsuda(24) se basa en una fracción que tiene como denominador a la raíz cuadrada de un producto entre la glicemia e insulinemia basales e integradas a lo largo del TTOG y como numerador a la cifra 10.000; en su descripción, los autores reportan una correlación con los resultados del clamp superiores a los índices antes descritos y similar al HOMA.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico incluye otras causas de exceso de andrógenos

Para diagnosticar la causa subyacente de la oligoovulación, se requieren algunos componentes esenciales del historial clínico y del examen físico. El historial clínico debe enfocarse al inicio y duración de varios signos de exceso de andrógenos, al historial menstrual y a los tratamientos médicos concomitantes, incluida la administración de andrógenos exógenos. El antecedente familiar de diabetes y de enfermedades cardiovasculares, sobre todo en la primera línea, así como los datos relacionados con el estilo de vida (como el tabaquismo, el consumo de alcohol, la dieta y el ejercicio) son particularmente importantes en el síndrome de ovario poliquístico.

### Cuadro 6. Diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico

- Tumor secretor de andrógenos
- Andrógenos exógenos
- Síndrome de Cushing
- Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica
- Acromegalia
- Defectos genéticos de la acción de la insulina
- Amenorrea hipotalámica primaria
- Insuficiencia ovárica primaria
- Enfermedad tiroidea
- Trastornos hiperprolactinéMICOS

## TRATAMIENTO

El manejo del síndrome de ovario poliquístico debe ser integral

En caso de que exista asociación del SOP con obesidad y/o hiperinsulinismo, se recomienda previamente dirigir tratamientos enfocados hacia 2 situaciones:

1) Cambios en el estilo de vida. Está demostrado que la reducción del 5 % o más del peso corporal puede coadyuvar a la aparición de ovulaciones espontáneas.

2) Manejo del hiperinsulinismo. El uso de medicamentos para reducir la resistencia periférica a la insulina y sus efectos en mejorar la función ovulatoria han sido ampliamente descritos. El más usado es la metformina. Numerosas series han demostrado que dosis de 1 500 a 2 550 mg por día. han restablecido ciclos ovulatorios en el 78 % al 96 % de las pacientes en 6 meses . En la base de datos de Cochrane, encontramos que en el año 2003, el empleo de metformina como monoterapia en pacientes infértiles con SOP, reportó, en la mayoría de los estudios, una disminución de los niveles séricos de testosterona, un aumento en la frecuencia de ovulaciones hasta 3,9 veces mayor que comparada con placebo ( $P > 0.001$ ) y un incremento de 2,8 veces en la tasa de embarazo. También se señala como beneficios la prevención de diabetes gestacional y de pre-eclampsia en estas pacientes. En nuestro país, existen grupos pioneros en su empleo que avalan su uso que, además, han demostrado su efectividad en la reducción de las tasas de aborto.

Otros fármacos para mejorar la resistencia a la insulina como la rosiglitazona y pioglitazona no deben ser utilizados en pacientes infértiles por su potencial teratogenicidad, clasificadas como drogas clase C en el embarazo.

#### CITRATO DE CLOMIFENO

Considerado aún, como la primera elección terapéutica de inducción en SOP. Su acción de tipo antiestrogénica, se fundamenta en la unión a los receptores hipotalámicos estrogénicos, desplaza así al estrógeno endógeno del receptor. anula el "feed-back" e incrementa la secreción de GnRH y, con ello, la de LH y FSH. Esto estimula secundariamente el crecimiento folicular rumbo a la ovulación. Sin embargo, aunque el 90 % de las mujeres logran su ovulación con este medicamento, es bien conocido que tan solo un 15 % de ellas alcanza el embarazo, debido quizás, al efecto anti-estrogénico que empeora las condiciones para la implantación embrionaria, de allí que algunos autores sugieran la administración de estrógenos exógenos para contrarrestar este efecto.

La terapia con clomifeno se debe individualizar y se inicia entre el tercer o quinto día de cada ciclo, sea una menstruación espontánea o inducida, a dosis de 100 mg diarios durante 5 días continuos. Si no hay respuesta, se podrá elevar la dosis hasta un máximo de 200 mg diarios y hasta por 7 días, sin que esto influya en el incremento de los embarazos múltiples. Deberá realizarse un monitoreo del crecimiento folicular ecográfico transvaginal cada 3 ó 4 días para luego completar la estimulación ovárica con la administración de una dosis de hCG urinaria en presentación de 5 000 UI o recombinante 250 µg cuando los folículos alcancen un tamaño entre 18 a 20 mm y los niveles de estradiol sérico sean mayores de 250 pg/mL. 36 horas después de su aplicación se dará lugar a la ovulación. Es importante destacar que, en pacientes con hiperinsulinemia. la tasa de embarazo se incrementa al usar terapia combinada con metformina de 70 % vs. 30 % con el uso de clomifeno solo (6). Cuando se emplea el clomifeno como inductor de la ovulación, es recomendable el uso de progesterona micronizada vía vaginal (100 mg cada 12 horas) como soporte de la fase lútea.

Otro fármaco antiestrogénico es el tamoxi-feno, que se dosifica entre 20 a 80 mg diarios durante 7 días, se inicia siempre desde el tercer día de cada ciclo(13). Ha demostrado tasas de ovulación y embarazos similares al clomifeno en estudios comparativos(14).

Recientemente, se están empleando los inhibidores de la aromatasa (Letrozol®), como estimulante para la inducción de la ovulación(15). Su ventaja radica en que igualmente estimula el desarrollo folicular, pero sin los efectos adversos sobre el moco y el endometrio por no tener acción antiestrogénica. Su dosis es de 2.5 mg diarios entre los días 3 y 7 de cada ciclo.

### GONADOTROPINAS

Son el siguiente paso ante el fracaso de estimulación con clomifeno(16), aunque incrementa el desarrollo folicular múltiple mediante el reclutamiento de un mayor número de folículos antrales con el consiguiente aumento de ovocitos fertilizables. A pesar de este riesgo, algunos autores postulan que el uso de gonadotropinas se justifica cuando el clomifeno ha fallado a dosis de 100 a 150 mg diarios por 5 días, hasta 6 ciclos de estimulación

Son diversos los procedimientos asociados a los protocolos de inducción de la ovulación con gonadotropinas. Todo dependerá de la complejidad del tratamiento y del éxito o fracaso de cada uno. Se postulan niveles de baja complejidad, como el coito programado y la inseminación artificial, y de alta complejidad como la fertilización in vitro.

Clásicamente se han empleado 3 tipos de protocolos:

1. Inicio con dosis bajas y aumento progresivo ("Stop up").
2. Inicio con altas dosis y disminución progresiva ("Stop down").
3. Inicio con dosis bajas y fijas (pauta lenta). Todos estos protocolos ameritan un estricto seguimiento clínico (con control del inicio de síntomas y signos de la hiperestimulación ovárica), de laboratorio (mediante el monitoreo de los niveles de estradiol sérico y progesterona) y ecográfico (medición de crecimiento folicular). En nuestra práctica, empleamos el protocolo de pauta lenta a bajas dosis (37,5-50 UI/día) para pacientes con SOP, al igual que en grandes centros de fertilidad. Con esto, se persigue el desarrollo monofolicular, y se evita el SHO y el embarazo múltiple.

Al igual que sucede con el clomifeno, cuando se emplean las gonadotropinas como inductores de la ovulación, también es recomendable el uso de progesterona micronizada vía vaginal (100-200 mg cada 12 horas) como soporte de la fase lútea.

Otras hormonas empleadas en la inducción de la ovulación, son los agonistas (triptorelin, buserelin, goserelin, histrelin, nafarelin y leuprolide) y antagonistas (cetorelix y ganirelix) del factor de liberación de gonadotropinas (GnRH), que son sustancias que inhiben la producción de FSH y LH a nivel hipofisario, lo que indica su empleo en el SOP. Sin embargo, su aplicación práctica, está, generalmente, limitada a procedimientos de alta complejidad como la fertilización in vitro, y se administran en combinación con las gonadotropinas.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO COMO INDUCTOR DE OVULACIÓN

Han transcurrido varias décadas desde que por primera vez fuese propuesto el abordaje quirúrgico mediante la resección en cuña bilateral ovárica en pacientes con cuadros amenorreicos y SOP, y sin embargo, en la actualidad, con la variante de la perforación o



"drilling" ovárico por laparoscopia o guiado por ultrasonido pareciera que aún tiene vigencia.

Su práctica como única forma de tratamiento inductor de la ovulación crea controversias. Existen autores que describen tasas de embarazo cercanas al 58.8 % luego de su aplicación, mientras que sus retractoros enfatizan las consecuencias derivadas del abordaje quirúrgico, entre éstas las adherencias posoperatorias tubo-ováricas y el incremento del embarazo ectópico. A ciencia cierta, desconocemos el mecanismo de acción por el cual se logra el retorno de la ciclicidad menstrual con la técnica quirúrgica, pero no cabe duda, que con ello se incrementa la FSH y disminuye de LH aunque de una forma temporal

### 3. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

#### 3.1. *En el área local*

No se encontraron antecedentes investigativos acerca del tema en la búsqueda en:

- Biblioteca de la Universidad Nacional de San Agustín
- Biblioteca de la Universidad Católica De Santa María

#### 3.2. *En el área Nacional*

No se encontraron antecedentes investigativos acerca del tema en la búsqueda en:

- Revista Scielo - Perú
- Biblioteca por internet de la Universidad Mayor de San Marcos

#### 3.3 *En el área Internacional*

##### **TITULO: CORRELACIÓN ENTRE INSULINO-RESISTENCIA E HIPERANDROGENISMO**

*Autores:* Luis Pablo López Rivero, Imelda Hernández Marín, et al.

*Lugar:* México

Objetivo: Determinar la correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo-hiperandrogenemia.

Participantes y método: Por lo que los autores efectuaron un estudio retrospectivo con base en la información de expedientes del servicio de Ginecología-endocrina del Hospital Juárez de México. Se incluyeron 95 pacientes con síndrome de ovario poliquístico por criterios Rotterdam y glucosa-insulina.

Resultados: El promedio de edad de las pacientes fue de 26.1 años y el de las concentraciones de glucosa de 93.5 mg/dL, de insulina de 19.2 UI/mL, insulino-resistencia por HOMA-IR 48%, QUICKY 91 y 74%

tuvieron sobrepeso u obesidad o hiperandrogenemia-suprarrenal 46.3%. La correlación de Pearson HOMA-insulino resistencia-testosterona total tuvo una p de 0.049 (IC 95%), 58% fenotipo A y de Ferriman-Gallwey  $\geq 8$  en 59%.

Conclusión: La correlación entre insulino-resistencia y otros andrógenos no fue significativa.

**TITULO: RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: HIPERANDROGENEMIA FRENTE A NORMOANDROGENEMIA**

*Autores:* Bülent Okan Yildiz, Olcay Gedik.

*Lugar:* Turkia

Objetivo: Evaluar la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa en grupos de pacientes hiperandrogenémicas y normoandrogenémicas con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ).

Participantes y método: En este estudio transversal se estudiaron 17 pacientes hiperandrogenémicas y 14 normoandrogenémicas no obesas, de edades y pesos similares, con SOPQ. Todas las pacientes tenían hiperandrogenismo clínico y anovulación crónica y se observaban ovarios poliquísticos en la ecografía. Se determinaron la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa, midiendo las concentraciones de insulina y glucosa después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (PTGO). Se calcularon el cociente glucosa/insulina (G:I) en ayunas, el área bajo la curva de la insulina (AUCinsulina) durante la PTGO durante y se valoró el modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (MHO-RI).

Resultados: El grupo de pacientes hiperandrogenémicas tenía hiperinsulinemia en ayunas, un cociente G:I más bajo y una AUCinsulina y un HOMA-IR más altas que el grupo normoandrogenemia. Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas.

Conclusión: El SOPQ tiene características bioquímicas variables. La hiperandrogenemia asociada con la resistencia a la insulina difiere de la normoandrogenemia en este síndrome. El cociente G:I, la AUCinsulina y el HOMA-IR son marcadores adecuados para determinar la resistencia a la insulina en el SOPQ.

**TITULO: INSULINA, LEPTINA Y GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS ESCOLARES CON Y SIN OBESIDAD.**

AUTORES: María González, Miguel Madero, Verónica Martínez, Luis Serrano

Objetivo: Determinar las concentraciones séricas de insulina y leptina y la resistencia a la insulina en niños escolares con y sin obesidad.

Métodos: Se realizó un estudio transversal en niños de primaria (de seis a nueve años). De 282 escolares revisados se seleccionaron al azar 80 de los cuartiles extremos (primero y cuarto) según el percentil de índice de masa corporal (IMC). Se registraron el género, el peso, la estatura, la circunferencia de cintura, la presión arterial, el IMC, el percentil de IMC y Z score. Se midieron: plaquetas, leucocitos, hematocrito, hemoglobina, triglicéridos, colesterol, glucosa, HOMA (resistencia a la insulina), insulina, y leptina.

Resultados: Se incluyeron 37 y 43 niños de primer y cuarto cuartil, respectivamente. Las concentraciones (promedio  $\pm$  desviación estándar) de leptina fueron:  $3.34 \pm 2.74$  y  $26.14 \pm 18.17$  ( $p < 0.001$ ) y de insulina,  $10.74 \pm 15.31$  y  $24.37 \pm 28.57$  ( $p = 0.009$ ). Las categorías por cuartiles de leptina mostraron tendencia significativa en el peso ( $p < 0.001$ ), la estatura ( $p < 0.001$ ), la circunferencia de cintura ( $p < 0.001$ ), el IMC ( $p < 0.001$ ), el percentil de IMC ( $p < 0.001$ ), Z score ( $p < 0.001$ ), los triglicéridos ( $p < 0.001$ ), la insulina ( $p < 0.001$ ) y HOMA ( $p < 0.001$ ).

Conclusiones: existe diferencia en la medición de parámetros metabólicos y concentración de leptina entre ambos grupos, la leptina puede ser un marcador temprano de obesidad en niños.

**4. OBJETIVOS**

- Determinar el grado de resistencia a la insulina en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa -2013.
- Determinar la frecuencia de hiperandrogenismo en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa - 2013?
- Identificar el grado de resistencia a la insulina en pacientes con manifestaciones de hiperandrogenismo como parte del Síndrome de Ovario Poliquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa - 2013?
- Determinar que porcentaje de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico con resistencia a la insulina tiene

manifestaciones de hiperandrogenismo en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa - 2013?

- Identificar si hay relación o no entre resistencia a la insulina e hiperandrogenismo en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa -2013.

## 5. HIPÓTESIS

*Dado que la resistencia a la insulina produce hiperandrogenismo es probable que el hiperandrogenismo de las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico este en relación con el grado de resistencia a la insulina*

### III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

#### 1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN:

- **Técnica** : Observación Documentada
- **Instrumento** : Ficha de recolección de datos  
: Historia clínica

#### 2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

- **Ubicación espacial** : Servicio de Ginecología y Endocrinología del Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo en la ciudad de Arequipa, departamento de Arequipa.
- **Ubicación temporal** : Enero 2013 - Diciembre 2013
- **Unidades de estudio** : Pacientes con el diagnóstico Síndrome de Ovario Poliquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa -2013.

#### CRITERIOS DE SELECCIÓN

##### 1. Criterios de inclusión del estudio:

- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico según los criterios de Rotterdam en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2013.

## 2. Criterios de exclusión del estudio:

- Diagnostico de Síndrome de Cushing, Hiperplasia Suprarrenal Congénita , hiperprolactinemia ,
- Se excluiran a las pacientes que consuman Ac.Valproico , ciclosporina , Anticonceptivos previos AL diagnostico , corticoides.
- Historias clínicas extraviadas o incompletas
- Historias clínicas que no cumplan con los datos requeridos en la ficha de recolección de datos.

## 3. ESTRATEGIAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### 3.1. Organización

Planteamiento y solicitud de Permiso a la jefa de capacitación Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo.

### 3.2. Recursos

#### 3.2.1. Recursos Humanos

- Investigadores
  - Stephannie Johanna Coacalla Guerra
- Asesores:
  - Asesor de Investigación: Dr. José Luis Burga
  - Asesor temático: Dr José Luis Burga

#### 3.2.2. Recursos Físicos

- Servicio de Endocrinología del Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa
- Unidad de Estadística del Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo ,Arequipa

- Materiales:
  - \* Computadora core-i5, Microsoft Office XP profesional 2011, paquetes estadísticos y material de escritorio.
  - \* Ficha de recolección de datos.

### **3.2.3. Recursos Económicos**

- El estudio será autofinanciado por los investigadores.

### **3.3. Validación de Instrumentos**

La ficha de recolección de datos únicamente es una hoja de anotaciones por lo que no requiere validación, ya que no se realizará ningún diagnóstico.

### **3.4. Criterios o estrategias para el manejo de resultados**

Con el fin de conseguir los objetivos planteados se procederá a seguir las siguientes técnicas de recolección de datos.

#### **3.4.1. A nivel de la recolección**

- A partir del unidad de informática se obtendrá el número de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico en el Hospital Base Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa -2013, así como sus nombres y numero de historia clínica.
- Se acudirá a Archivo de dicho nosocomio para extraer las historias clínicas de dichas pacientes.
- Se considerará a todos las historias clínicas que cumplan con todos los criterios requeridos en la ficha de recolección de datos.
- Esta información será registrada en la ficha de recolección de datos, confeccionada y adecuada de acuerdo a los objetivos.

#### **3.4.2. A nivel de la sistematización**

- La información será organizada, tabulada y sistematizada en base de datos para su posterior análisis e interpretación.

### 3.4.3. A nivel del estudio de datos

- Para la elaboración y análisis de resultados se utilizará estadística analítica.

## IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

	NOV 13	DIC 13	ENERO 2014	Febrero 2014
Elección del tema	*			
Revisión bibliográfica	*			
Diseño del proyecto	*			
Aprobación del proyecto			*	
Ejecución del proyecto y Recolección de datos				*
Procesamiento de datos				*
Análisis e interpretación de resultados				*
Presentación del informe final del proyecto				*

## V. BIBLIOGRAFIA

1. **BEREK, Jonathan S.**, Ginecología de Novak. Decimotercera edición. Septiembre 2003. McGraw-Hill Interamericana Editores, Mexico. 2003.
2. **BÜLENT OKAN YILDIZ, OLCAY GEDIK.** *Resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico: hiperandrogenemia frente a normoandrogenemia.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (Ed. Española) 2002; 2: 114-118.
3. **LÓPEZ RIVERO, LUIS P., HERNÁNDEZ, IMELDA, ET AL.** *Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo.* Ginecol Obstet Mex 2012;80(1):30-35
4. **DE LA JARA-DÍAZ JF, ORTEGA-GONZÁLEZ C.** *Síndrome de ovario poliquístico.* Rev Mex Reprod 2011;4(2):51-62.
5. **Sir T.** *Polycystic ovarian syndrome, obesity and hyperinsulinemia: a path to diabetes.* Medwave 2002 Jun;2(5):e3187 doi: 10.5867/medwave.2002.05.3187
6. **IBÁÑEZ L, POTAU N, CHACON P, PASCUAL C, CARRASCOSA A.** *Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche.* Diabetologia 1998 Sep;41(9):1057-63.
7. **RIVERA Z. RENÉ, SANTIAGO H. CLAUDIA, MITELMAN M. GABRIEL, BAHAMONDES A. FRANCISCO, LARRAÍN H. ANGÉLICA.** *Hiperinsulinismo fisiopatología y manifestaciones clínicas en obstetricia y ginecología.* Rev. chil. obstet. ginecol. [revista en la Internet]. 2003 [citado 2013 Dic 21] ; 68(1): 58-64. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262003000100012&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262003000100012&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262003000100012>
8. **LÓPEZ A. JUAN CARLOS, GONZÁLEZ G. LIZCELLY THEREZA.** *Enfermedades asociadas a la obesidad:* Rev Endocrinol Nutr 2001; 9(2) : 77-85.
9. **MARÍA GONZÁLEZ Y., MIGUEL MADERO F., VERÓNICA MARTÍNEZ O., LUIS SERRANO G.** *Insulina, leptina y grado de resistencia a la insulina en niños escolares con y sin obesidad.* Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas 2010;15(4):196-203
10. **CARVAJAL RO, HERRERA CR, PORCILE AR.** *Espectro fenotípico del síndrome de ovario poliquístico.* Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia 2010;75(2):124-132.
11. **STANCZYK FZ.** *Diagnosis of hyperandrogenism biochemical Criteria.* Best Practice and Research Clinical Endocrinology. and Metabolism 2006;2(20):177-191.
12. **HERNÁNDEZ VM, ROSAS MH, ZÁRATE A.** *Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos.* Ginecol Obstet Mex 2010;78(11):612-616.
13. **ALCARAZ BETHENCOURT, AMELIA.** *Resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Asociación con riesgo cardiovascular: factores hormonales y estilo de vida.* Universidad Complutense de Madrid. Facultad de medicina. Memoria para optar al grado de doctor. 2006. ISBN: 978-84-669-2973-8
14. **CANOVA, CARLOS, CASTAÑEDA, OMAR, COLOMA, EMMANUEL, CRUZADO RUBÉN, DÍAZ EDGAR.** *Resistencia a la insulina.* Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo. 2002; 5 (1-2) : 23-32.
15. **\*KATSIKI N, HATZITOLIOS AI.** *Insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome: an update.* Curr Opin Obstet Gynecol 2010;22:466-476.
16. **AZZIZ R, CARMINA E, DEWAILLY D, DIAMANTI-KANDARAKIS E, ET AL.** *The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report.* Fertil Steril 2009;91:456-488.



17. **MENDOZA N.** *Common genetic aspects between polycystic ovary syndrome and diabetes mellitus.* Curr Diabetes Rev 2011;7:377-391.
18. **HURD WW, ABDEL-RAHMAN MY, ISMAIL SA, ABDELLAH MA, ET AL.** *Comparison of diabetes mellitus and insulin resistance screening methods for women with polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril 2011;96:1043-1047.
19. **ORTEGA-GONZÁLEZ C, LUNA S, HERNÁNDEZ L, CRESPO G, ET AL.** *Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1360-1365.
20. **SIR T, CASTILLO T, MUÑOZ S, LÓPEZ G, CALVILLÁN M.** *Effects of metformin on insulin resistance in obese and hyperandrogenic women.* Rev Med Chil. 1997 Dec;125(12):1457-63.
21. **VIRKAMÄKI A, UEKI K, KAHN R:** *Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance.* J Clin Investig 1999; 103(7): 931-43.
22. **FRANKS S, GILLING-SMITH C, WATSON H Y COLS:** *Insulin action in the normal and polycystic ovary.* Endocrinol Metabol Clin North Am 1999; 28(2): 361-78.
23. **DUNAIF A.** *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis.* Endocr Rev 1997; 18(6):774-800.
24. **RITTMASER RS, DESHWAL N, LEHMAN L.** *The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 1993;76:1295- 1300.
25. **LEGRO RS, KUNSELMAN AR, DODSON WC, DUNAIF A.** *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study in 254 affected women.* J Clin Endocrinol Metab 1999;84:165- 9.
26. **MOGHETTI P, TOSI F, CASTELLO R, ET AL.** *The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women.* J Clin Endocrinol Metab 1996;81:952-960.
27. **KE WX, SHAN GQ, HUA SY.** *Different responses of insulin, C-peptide, and testosterone to an oral glucose tolerance test in two groups of women with polycystic ovarian syndrome.* Acta Obstet Gynecol Stand 1996;75(2):166-9.
28. **SHARP PS, KIDDY DS, REED MJ, ANYAOKU V, JOHNSTON DG, FRANKS S.** *Correlation of plasma insulin and insulin-like growth factor-I with indices of androgen transport and metabolism in women with polycystic ovary syndrome.* Clin Endocrinol 1991;35:253-7.
29. **NORMAN RJ, HAGUE WM, MASTERS SC, WANG XJ.** *Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod 1995;10(9):2258-61.
30. **LOBO RA, GOEBELSMANN U, HORTAN R.** *Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 1983;57:393-7.
31. **FERRIMAN D, GAILWAY JD.** *Clinical assessment of body hair growth in women.* J Clin Endocrinol Metab. 1961;21:1440-7
32. **IBÁÑEZ L, DÍAZ R, LÓPEZ-BERMEJO A, MARCOS MV.** *Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism.* Rev Endocr

Metab Disord. 2009;10:63-76.

33. **GARCÍA BLANCO L, AZCONA SAN JULIÁN C** . Hiperandrogenismo: pubarquia precoz y síndrome de ovario Poliquístico. Etiología y posibilidades terapéuticas. Rev Pediatr Aten Primaria. 2012;14:61
34. **M. PÉREZ MARAVER, E. MONTANYA MIAS** Técnicas para el estudio de resistencia insulínica. Artículo de revisión. Servicio de Endocrinología. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge
35. **EHRMANN DA, BARNES RB, ROSENFELD RL, CAVAGHAN MK, IMPERIAL J**. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 1999;22:141-6.
36. **EISNER JR, DUMESIC DA, KEMNITZ JW, ABBOTT DH**. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1206-10.
37. **ABBOTT DH, DUMESIC DA, FRANKS S**. Developmental origin of polycystic ovary syndrome — a hypothesis. J Endocrinol 2002;174:1-5
38. **NELSON VL, LEGRO RS, STRAUSS JF III, MCALLISTER JM**. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. Mol Endocrinol 1999;13:946-57
39. **NELSON VL, QIN KN, ROSENFELD RL, ET AL**. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 5925-33.
40. **WALDSTREICHER J, SANTORO NF, HALL JE, FILICORI M, CROWLEY WF JR**. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. J Clin Endocrinol Metab 1988;66:165-72

