



UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

**« ASOCIACIÓN ENTRE EL HIPERINSULINISMO Y
EMBARAZO EN MUJERES CON SÍNDROME DE
OVARIO POLIQUÍSTICO: Revisión Sistemática y Meta-
Análisis »**

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

Kathleen Stefanie Esther Ríos Meléndez

Augusto Alonso Natividad Núñez

Guillermo Gerónimo Vilca Hau

ASESORES:

Dr. Adrian V. Hernandez

Dr. Herbert Lázaro Alcántara

LIMA – PERÚ

2017

DEDICATORIA

Dedicamos el presente estudio a nuestros padres por ser el pilar fundamental en todo lo que somos, en toda nuestra educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo; todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos. Finalmente a los maestros, aquellos que marcaron cada etapa de nuestro camino universitario, y que nos ayudaron en asesorías y dudas presentadas en la elaboración de la tesis.

AGRADECIMIENTOS

A nuestros padres, por mostrarnos el camino correcto y guiarnos siempre, porque con su comprensión, cariño y todo su amor desinteresado son nuestra gran fortaleza, por servirnos de apoyo y hacer el papel de mejores amigos, por darnos todo sin pedir nada, por su dedicación, por renunciar a todo a cambio de cuidarnos, porque siempre buscan lo mejor para nosotros, por disfrutar cada momento que pasamos en la vida, por formarnos como personas con carácter sólido, por ser un buen ejemplo, por compartir experiencias y vivencias única, porque gracias a ustedes todo lo que tenemos no hubiera sido posible.

Agradecemos también a todas aquellas personas que estuvieron presentes en la realización de esta meta, de este sueño que es tan importante para nosotros, agradecer todas sus ayudas, sus palabras motivadoras, sus conocimientos, sus consejos y su dedicación. Asimismo, nuestros más sinceros agradecimientos a nuestro asesor de tesis, quien con su conocimiento y su guía fue una pieza clave para que pudiéramos desarrollar una clave de hechos que fueron imprescindibles para cada etapa de desarrollo del trabajo.

¡Muchas gracias por todo!

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| MARCO TEORICO..... | 10 |
| OBJETIVOS | 12 |
| Objetivo general..... | 12 |
| Objetivos específicos | 12 |
| METODOLOGIA..... | 13 |
| Fuentes y Búsqueda de Datos | 13 |
| Desenlaces..... | 13 |
| Variable exposición | 14 |
| Selección de Estudios y Extracción de Datos..... | 14 |
| Evaluación del Riesgo de Sesgo | 15 |
| Síntesis y Análisis de Datos..... | 16 |
| RESULTADOS..... | 17 |
| Selección de Estudios | 17 |
| Características Generales de los Estudios..... | 18 |
| Riesgo de Sesgo | 21 |
| Meta-Análisis | 24 |
| DISCUSION | 27 |
| CONCLUSIONES | 30 |
| ANEXOS | 38 |
| ACTA DE SUSTENTACION | 38 |
| APROBACION DEL COMITÉ DE ETICA | 39 |
| INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS..... | 40 |
| CHECK LIST..... | 42 |

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre el hiperinsulinismo (HI) y embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Diseño: Revisión Sistemática y Meta-Análisis de estudios observacionales que evaluaron la asociación entre hiperinsulinismo y desenlaces obstétricos. Se realizó la búsqueda de la literatura a través de las bases PubMed-MEDLINE, Web of Science, Embase, Scopus y Cochrane hasta junio del 2015.

Paciente(s): Mujeres en edad reproductiva con síndrome de ovario poliquístico.

Principales medidas del resultado: El desenlace primario fue embarazo; los desenlaces secundarios fueron aborto espontáneo, diabetes gestacional y preeclampsia. Para el análisis del estudio se utilizó el modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Encontramos siete cohortes prospectivas y cuatro estudios de casos y control (n=711). La proporción de embarazo en las mujeres con hiperinsulinemia fue significativamente menor que en las mujeres sin hiperinsulinemia (45/213 [21.1%] vs 114/273 [41.8%], OR 0.36, IC 95% 0.21-0.62, P<0.001). No hubo diferencia en porcentaje de abortos entre aquellas con hiperinsulinemia y aquellas sin hiperinsulinemia (9/100 [9.0%] vs 15/147 [10.2%], OR 0.90, IC 95% 0.36-2.22, P>0.001). La información fue escasa respecto a los efectos de en diabetes gestacional y preeclampsia.

Conclusiones: Existe asociación significativa e inversa entre hiperinsulinismo y embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Asimismo, no se encontró diferencias entre pacientes

SOP con HI y pacientes SOP sin HI respecto al riesgo de aborto. Por otro lado, no hubo información suficiente para analizar los desenlaces diabetes gestacional y preeclampsia.

Palabras clave: Hiperinsulinismo, Embarazo, Síndrome del Ovario Poliquístico, Abortos espontáneos, Pre-eclampsia, Diabetes Gestacional.

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN HYPERINSULINISM AND PREGNANCY IN WOMEN WITH POLYQUISTIC OVARY SYNDROME: Systematic Review and Meta-Analysis

OBJECTIVE: To determine the association between hyperinsulinism (HI) and pregnancy in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS).

PATTERN: Systematic Review and Meta-Analysis of observational studies that evaluated the association between hyperinsulinism and obstetric outcomes. We searched the literature through the databases of PubMed-MEDLINE, Web of Science, Embase, Scopus and Cochrane databases until June 2015.

PATIENT(s): Women on reproductive age with polycystic ovarian syndrome.

MAIN EFFECTS OF RESULTS: The primary outcome was pregnancy; The secondary outcomes were miscarriage, gestational diabetes and preeclampsia. For the analysis of the study we used the random effects model.

RESULTS: We found 7 prospective cohorts and 4 case-control studies (n = 711). The percentage of pregnancy in women with hyperinsulinemia was significantly lower than in women without hyperinsulinemia (45/213 [21.1%] vs 114/273 [41.8%], or 0.36, 95% ci 0.21-0.62, p <0.001). There was no difference in the percentage of miscarriages between women with hyperinsulinemia and women without hyperinsulinemia (9/100 [9.0%] vs 15/147 [10.2%], or 0.90, 95% ci 0.36-2.22, p0.001). The information was scarce regarding the effects of gestational diabetes and pre-eclampsia.

Conclusions: There is a significant and inverse association between hyperinsulinism and pregnancy in women with PCOS. Likewise, we do not found differences between PCOS patients with HI and PCOS patients without HI regarding the risk of miscarriage. On the other hand, there was not enough information to analyze the results of gestational diabetes and preeclampsia.

KEYWORDS: Hyperinsulinism, Pregnancy, Polycystic Ovarian Syndrome, Miscarriage, Preeclampsia, Gestational Diabetes.

MARCO TEÓRICO

El Síndrome de Ovario de Poliquístico (SOP) se caracteriza por anovulación crónica, hiperandrogenismo y el aspecto poliquístico en los ovarios tras una ecografía diagnóstica ⁽¹⁾. En las mujeres en edad fértil tiene una prevalencia del cinco al diez por ciento; además se ha observado que no se presenta de manera exclusiva en esta etapa de la vida, también se observa en el período prepuberal e incluso antes ⁽²⁾. El 50% de abortos recurrentes se ha presentado en mujeres con SOP. Adicionalmente aquéllas que logran el embarazo tienen mayor riesgo de desarrollar patologías asociadas como diabetes e hipertensión gestacional, pre-eclampsia, parto prematuro y recién nacidos de bajo peso o pequeños para la edad gestacional, condicionando así un embarazo de riesgo que pudiera terminar en una pérdida ^(3,4).

Por otro lado, el hiperinsulinismo (HI) es una manifestación característica del SOP cuya prevalencia en mujeres es entre el 40-50%, quienes en su mayoría son obesas. El HI se asocia a una mayor producción de andrógenos por parte del ovario y de la glándula suprarrenal al aumentar la Hormona Luteinizante (HL) y disminuir la Globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS), así como su fracción libre. Asimismo, la actividad de la enzima citocromo P450c17 aumenta, y trae como consecuencia mayor síntesis de andrógenos causando manifestaciones cutáneas, principalmente el hirsutismo; y alteraciones menstruales, tales como oligomenorrea ⁽¹⁾.

Existen estudios que avalan la asociación entre el hiperinsulinismo y la pérdida del embarazo. Chakraborty y colaboradores reportaron que existe una asociación significativa entre la valoración del modelo homeostático para insulinoresistencia (Homeostatic model assessment 2 for insuline resistance: HOMA2-IR) y SOP (valores HOMA2-IR en SOP 2.39 +/- 0.91 vs no SOP 1.51 +/- 1.34, $p < 0.0001$) y el porcentaje de aborto espontaneo es mayor en pacientes con resistencia a insulina (37% con IR vs 31% sin IR) ⁽⁴⁾. Sin embargo, existen estudios que no encuentran esta asociación. En un estudio realizado por Fedorcsák y colaboradores se evaluó la asociación entre resistencia a insulina (valuado por prueba SIGMA) y embarazo; el porcentaje de embarazo por transferencia de embrión fue similar entre los pacientes SOP con y sin resistencia a la insulina (14/31 [43.8%] vs 22/47 [46.8%], respectivamente) ⁽⁶⁾. Además, Zhang y colaboradores describieron la asociación entre valores de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) que están asociados a resistencia a insulina y porcentaje de embarazo; encontrando que el porcentaje de embarazo fue de 36/54 [66.7%] en personas con niveles bajos de AACR ($\leq 239.1 \mu\text{M}$) y 18/40 [45%] en personas con niveles altos de AACR ($> 239.1 \mu\text{M}$), ($p = 0.036$) ⁽⁷⁾.

En el presente estudio se evaluó en una revisión sistemática de estudios observacionales si existe una asociación entre el hiperinsulinismo y el embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la asociación entre el hiperinsulinismo y embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Objetivos específicos

- Identificar la proporción de las mujeres con hiperinsulinismo que logran el embarazo versus las que no lo logran.
- Determinar el grado de heterogeneidad de las asociaciones entre hiperinsulinismo y embarazo en mujeres con SOP.

METODOLOGÍA

Para el reporte de este estudio se usaron las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) ⁽¹⁰⁾.

Fuentes y Búsqueda de Datos

La búsqueda de la literatura se realizó en 07/2015 a través de las bases PubMed-MEDLINE, Web of Science, Embase, Scopus y Cochrane. Se utilizaron las palabras clave: hyperinsulinemia, hyperinsulinism, insulin resistance, C-peptide, insulin, HOMA-IR, homeostatic model assessment, polycystic ovarian syndrome, polycystic ovary syndrome, hyperandrogenic anovulation, Stein-Leventhal syndrome; la estrategia de búsqueda de PubMed está detallada en el Apéndice. Se consideró como criterios de inclusión a todos los estudios de cohortes prospectivos y estudios caso-control que evalúen la asociación entre hiperinsulinemia y embarazo en mujeres en edad fértil con SOP; y se definieron como criterios de exclusión reportes de casos, resúmenes y/o editoriales; y estudios observacionales que evalúen el efecto de metformina en mujeres con SOP e hiperinsulinemia (es decir que todas las mujeres estudiadas tengan hiperinsulinemia).

Desenlaces

El desenlace primario fue embarazo, que es el período que transcurre entre la implantación del cigoto en el útero y el momento del parto. Los desenlaces secundarios fueron aborto espontáneo,

que se define como una pérdida del embarazo clínicamente reconocido antes de la semana veinte de la gestación; diabetes gestacional, definido como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se inicia o diagnostica por primera vez durante el embarazo; y pre-eclampsia que es un síndrome caracterizado por el inicio de la hipertensión y la proteinuria después de la semana veinte de gestación en una mujer previamente normotensa. Se usaron las definiciones de los estudios originales para todos los desenlaces.

Variable exposición

El hiperinsulinismo es una condición que se refiere a elevados niveles de insulina en la sangre, debido a una pérdida de sensibilidad de los receptores de insulina que se encuentran en la célula. Por otro lado para complementar se encuentra la insulino resistencia, que se define como una alteración de la respuesta tisular a la acción de la Insulina y que en términos fisiológicos se refiere a una inadecuada captación de la glucosa dependiente de insulina por parte de los tejidos; lo cual termina condicionando el desarrollo de Hiperinsulinismo ⁽¹¹⁾.

Selección de Estudios y Extracción de Datos

Tres autores (KRM, ANN y GVH) revisaron la lista de artículos obtenidos en base a todas las estrategias de búsqueda que se emplearon, la cual fue dividida en tres partes y revisada de manera independiente por cada uno. Posteriormente, cada uno de los revisores intercambió sus listas, de tal manera que los artículos fueron revisados al menos dos veces por revisores diferentes. Los desacuerdos fueron discutidos y resueltos por consenso con un cuarto revisor (AVH) para obtener la lista definitiva de artículos para la extracción de datos. Posteriormente, los tres autores (KRM,

ANN y GVH) extrajeron independientemente los siguientes datos de los estudios: país donde se realizó el estudio, diseño de estudio, muestra sanguínea en ayunas o no, tamaño de muestra, media de edad, media de Índice de Masa Corporal (IMC), media de nivel de insulina plasmática, técnica de dosaje de insulina, definición de hiperinsulinemia y desenlaces primarios y secundarios. Finalmente, uno de los autores (AVH) hizo la revisión de las inconsistencias en la extracción de datos y los tres autores (KRM, ANN y GVH) llegaron a un consenso final.

Evaluación del Riesgo de Sesgo

Consideramos a los estudios de cohorte como de menor riesgo de sesgo que los estudios de caso-control. Evaluamos el riesgo de sesgo con la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) ⁽¹²⁾. El NOS utiliza dos herramientas diferentes para los estudios de caso-control y de cohortes; consta de tres parámetros de calidad: la selección, la comparabilidad y la evaluación de la exposición/resultado. El NOS asigna un máximo de cuatro puntos para la selección, dos puntos para la comparabilidad y tres puntos para la exposición o el resultado. Se utilizó una escala NOS modificada con puntaje máximo posible de ocho pues consideramos solo un punto para comparabilidad. Los estudios que obtuvieron un puntaje en la escala NOS menor a seis fueron considerados de alto riesgo de sesgo, y los que obtuvieron de seis o más fueron considerados de bajo riesgo de sesgo. Las discrepancias fueron direccionadas hacia una nueva evaluación conjunta del artículo original. Se utilizó el Test de Egger para evaluar asimetría del funnel plot ⁽¹³⁾; así mismo, incluimos todos los estudios debido a la escasez de artículos, a pesar del riesgo de sesgo.

Síntesis y Análisis de Datos

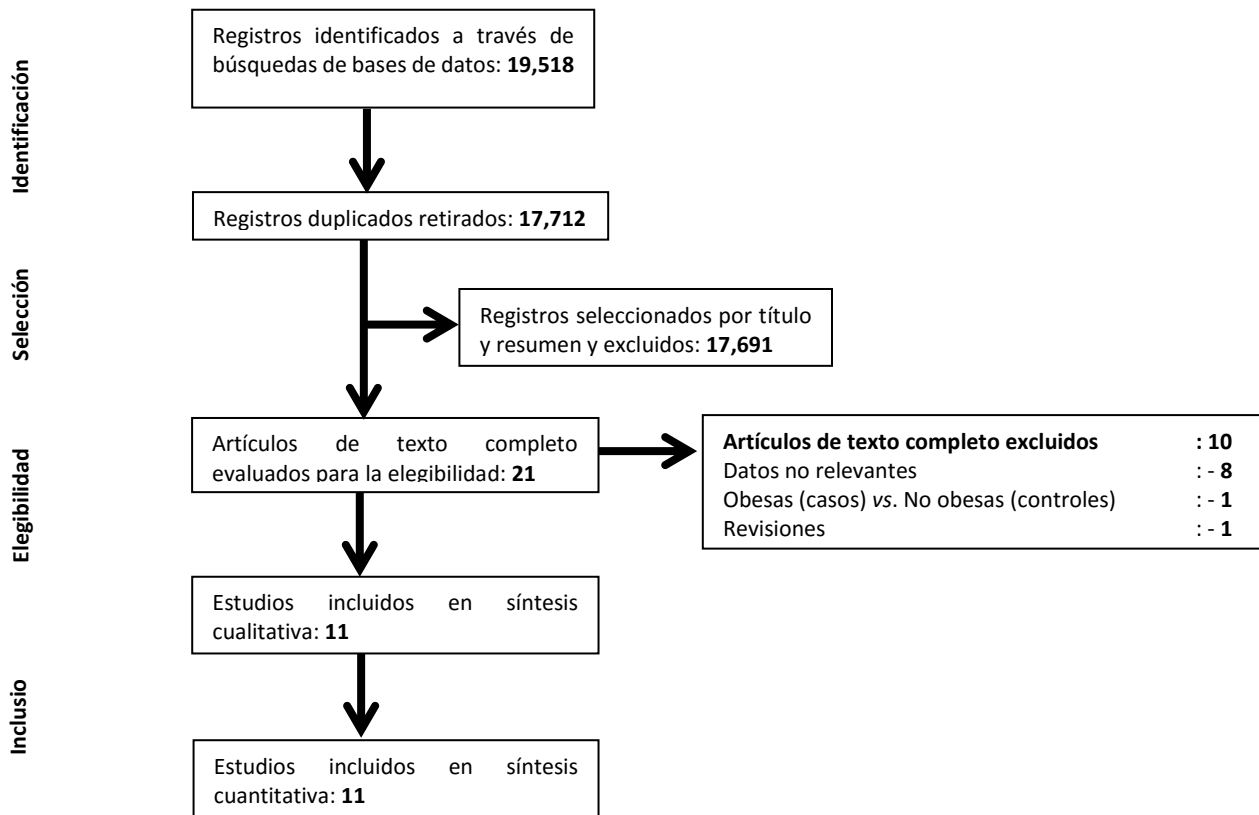
Usamos el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird ⁽¹⁸⁾ y el método de la varianza inversa (VI) para los meta-análisis. El método de Mantel-Haenzel se usó si los desenlaces fueron escasos (<10% del total de participantes en algún estudio). Los análisis fueron primariamente estratificados por diseño de estudio. Las asociaciones se describieron como odds ratio (OR) y diferencias de medias (DM) con sus intervalos de confianza del 95% (IC); se usó la diferencia de medias estandarizada (DME) si las unidades de los desenlaces numéricos fueron diferentes entre estudios. Se evaluó la heterogeneidad estadística usando las pruebas estadísticas I², Chi cuadrado (X²) y Tau cuadrado (Tau²) ⁽¹⁹⁾. Valores de I² de 30-60% son representativos de una heterogeneidad moderada. Un valor P<0,1 en la prueba X² indica presencia de heterogeneidad. Un valor menor a uno en la prueba de Tau² es sugestivo de heterogeneidad estadística sustancial entre los estudios. Realizamos análisis de subgrupos por año de realización o publicación del estudio (<2003 vs >=2003) pues los criterios diagnósticos de SOP fueron modificados en 2003 y potencialmente podría modificar a la población incluida.

RESULTADOS

Selección de Estudios

Se identificaron 19 518 registros, los cuales fueron sometidos a una primera exclusión por duplicados, quedando 17 712. Posteriormente, se hizo una segunda exclusión por títulos y resúmenes con la intervención de todos los revisores, de los cuales se excluyeron 17 691, quedando 21 estudios. Luego se procedió a obtener los textos completos de los que fueron seleccionados para una revisión más minuciosa. Se excluyeron ocho estudios por falta de los desenlaces, uno porque los casos fueron pacientes obesos vs controles no obesos y uno por ser un artículo revisión, quedando finalmente 11 estudios. Cada una de las etapas que conforman el proceso de selección de los estudios se realizó de manera independiente por cada uno de los autores y el número total de estudios para la extracción de datos fue determinado por el consenso de los mismos (Figura 1).

FIGURA 1 : Flujograma de los estudios seleccionados



Características Generales de los Estudios

Las características generales de los 11 estudios seleccionados se encuentran descritas en la **Tabla**

1. Las fechas de publicación de los estudios van desde el año 1997 hasta el año 2013. Siete estudios son europeos, tres asiáticos y uno americano; siete son cohortes prospectivas y cuatro son estudios de caso-control. El rango de edad estuvo entre 23 a 35 años para los casos y para los controles entre 20 a 35 años. Para IMC, los casos tuvieron un rango entre 19 a 42 kg/m² y para los controles fueron de 18 a 31 kg/m². Asimismo, para la media de insulina existió heterogeneidad entre las unidades de medición, por lo que se encontraron rangos entre 41 a 290 μUI/mL y 1 a 42 μUI/mL para los casos, mientras que los controles tenían rangos entre 28 a 230 pmol/L y 3 a 20 μUI/mL.

Las técnicas empleadas para dosificar la insulina en los estudios fueron: radioinmunoensayos (cuatro), ensayos inmunoradiométricos (uno), plataforma immulite (uno), ensayo inmunométrico de quimioluminiscencia (uno) y cuatro no lo especificaron. Para la definición de hiperinsulinemia, se usaron los siguientes parámetros: HOMA >2.4 (uno), HOMA >2.1 (uno), Test de Tolerancia a la Glucosa Oral (TTGO) >200 mg/dl (uno), prueba de SIGMA >4 (cuatro) y cuatro no especificaron.

Finalmente, respecto a los desenlaces de importancia para el estudio, siete evaluaron embarazo; siete, abortos espontáneos; dos, diabetes gestacional y uno, preeclampsia.

Solo se evaluó la variable hiperinsulinismo en el estudio de Fulghesu et al en 1997 en donde lo definían en base a el área bajo la curva (ABC) de la relación entre la respuesta de glucosa y la respuesta de insulina posterior al test de tolerancia a la glucosa (TTGO) con un punto de corte para el ABC de $>107,550$ pmol/L x 240 min para decir que tiene hiperinsulinismo. Por otro lado los demás estudios evaluaron la insulino resistencia, definiéndola con diferentes herramientas como se explica en el párrafo anterior cada una con un punto corte independiente de los otros; por ejemplo, Bjorck et al en 2002 o evalúa con el test de SIGMA con un valor >4 , Dale et al en 1998 con el test de SIGMA >4 , el mismo Dale et al en 2004 con el test de SIGMA >4 y Ferdcsák et al en 2001 con el test de SIGMA >4 . Asimismo, otros estudios como Amer et al en 2010 define la insulino resistencia basado en un HOMA >2.1 y en el estudio de Chang et al en 2013 con un HOMA >2.4 , mientras que otros cuatro estudios no especificaron a herramienta usada para su diagnóstico.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS

| REFERENCIA | PAÍS | DISEÑO DE ESTUDIO | MUESTRA DE SANGRE | TAMAÑO DE MUESTRA* | MEDIA (SD) EDAD* | MEDIA (SD) IMC* | MEDIA (SD) INSULINA (pmol/L) * | TECNICA DE DOSAJE DE INSULINA | DEFINICION DE HIPERINSULINEMIA | DESENLACES | CRITERIOS DIAGNOSTICOS | |
|------------------------------|--------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|--|-----------------|---------------------------------------|-----------|
| Fulghesu et al, 1997 | Italia | CohorteProspectivo | Ayunas/no ayunas | 20 | 14 | 28,1(4,4)/29,4(3,8) | 27,8(5,3)/23,3(4,1) | 93,8(65,2)/68,1(27,2) | Radioinmunoensayos | TTGO | Embarazo/Aborto | NIH |
| Dale et al, 1998 | Noruega | CohorteProspectivo | Ayunas | 17 | 25 | 29,6(3,3)/30,5(3,6) | 28,0(4,4)/23,9(3,9) | 190,98(102,09)/78,47(27,08) | Radioinmunoensayos | Prueba de SIGMA | Embarazo/Aborto | NIH |
| Fedorcsak et al, 2001 | Noruega | CohorteProspectivo | Ayunas/no ayunas | 26 | 30 | 30,0(NR)/31,0(NR) | 28,9(NR)/24,7(NR) | 150(NR)/102(NR) | NR | Prueba de SIGMA | Embarazo/Aborto | NIH |
| Bjercke et al, 2002 | Noruega | CohorteProspectivo | Ayunas | 23 | 29 | 31,1(4,0)/31,5(3,8) | 27,7(5,5)/25,2(3,9) | 150,9(82)/86,2(34) | Radioinmunoensayos | Prueba de SIGMA | Diabetes Gestacional/ Preeclampsia | NIH |
| Dale et al, 2004 | Noruega | CohorteProspectivo | Ayunas/no ayunas | 28 | 36 | 29,3(3,3)/30,0(3,6) | 27,3(4,0)/25,0(4,2) | 180(110)/102(42) | Radioinmunoensayos | Prueba de SIGMA | Embarazo/Aborto | Rotterdam |
| Vlaisavljevic et al, 2009 | EEUU | Caso-Control | Ayunas | 17 | 24 | NR | 38,8(4,9)/24,7(4,7) | 146,53(30,55)/45,83(23,61) | NR | NR | Embarazo/Aborto | Rotterdam |
| Veltman-Verhulst et al, 2010 | Países Bajos | Caso-Control | Ayunas | 21 | 29 | 26,6(3,5)/25,6(3,0) | 28,2(5,8)/24,7(5,7) | 79,86(43,05)/41,67(20,83) | PlataformaImmuliite | NR | Diabetes Gestacional | Rotterdam |
| Amer et al, 2010 | Reino Unido | CohorteProspectivo | Ayunas | 18 | 26 | 28,5(NR)/27,5(NR) | 29,0(NR)/26,0(NR) | 94,45(NR)/36,81(NR) | NR | HOMA>2.1 | Embarazo | Rotterdam |
| Kazerooni et al, 2013 | Irán | Caso-Control | Ayunas | 60 | 60 | 24,3(4,8)/25,1(5,6) | 28,3(2,1)/29,6(2,3) | 132,64(28,68)/119,45(25,07) | Ensayosinmunoradiométricos | NR | Aborto | Rotterdam |
| Chang et al, 2013 | Corea | CohorteProspectivo | Ayunas | 51 | 64 | 32,7(2,6)/32,6(3,3) | 23,4(4,3)/20,9(3,3) | 73,61(49,31)/35,42(13,89) | Ensayoinmunométrico de quimioluminiscencia | HOMA>2.4 | Embarazo/Aborto | Rotterdam |
| Hong et al, 2013 | China | Caso-Control | Ayunas | 71** | NR | NR | NR | NR | NR | NR | Aborto | Rotterdam |

*Los primeros números ubicados en las columnas de tamaño de muestra, edad, IMC e insulina hacen referencia a los expuestos (cohortes) y casos (casos y controles) y los de la segunda columna son los no expuestos y controles respectivamente.

**En este estudio de casos y controles se evalúa la insulina resistencia como causante de abortos espontáneos en las mujeres en general; sin embargo, no hacen la división entre IR y no IR, por lo que no se podía separar en dos cuadros como en los otros estudios y se decidió colocar la población total de mujeres con SOP.

ABREVIATURAS

| | |
|------|--|
| DE | = Desviación Estándar |
| NR | = No reporta |
| TTGO | = Test de Tolerancia a la Glucosa Oral |
| HOMA | = Homeostatic Model Assessment |
| NIH | = National Institute of Health |

Riesgo de Sesgo

La **Tabla 2a** evalúa el riesgo de sesgo de los estudios de cohortes prospectivos, así como la representatividad de la cohorte expuesta. La comprobación de la exposición, muestra que todos los estudios tienen información adecuada; y, en todos se demostró que el desenlace de interés no estuvo presente al inicio del estudio. Los criterios de comparabilidad fueron usados en cinco estudios y la evaluación del desenlace se evidenció en cuatro estudios. Cuatro estudios de cohorte fueron de bajo riesgo de sesgo ($NOS \geq 6$), y tres estudios fueron de alto riesgo de sesgo. La **Tabla 2b** evalúa el riesgo de sesgo de los estudios caso-control y todos ellos tienen una definición de caso adecuada; solo en dos estudios hubo representatividad de los casos, y en tres, se definieron los controles. En todos se evalúa comparabilidad de los estudios caso-control sobre la base del diseño o análisis y se realiza la determinación de la exposición, ya que, poseen el mismo método de determinación de los estudios caso-control, y ninguno de ellos tiene tasa de no respuesta. Dos estudios de casos y control fueron de bajo riesgo de sesgo ($NOS \geq 6$), y tres estudios fueron de alto riesgo de sesgo.

TABLA 2A. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS DE COHORTE PROSPECTIVOS

| REFERENCIA | ESCALA NOS (Newcastle-Offawa Scale) | | | | | | | | PUNTUACIÓN FINAL |
|-----------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------|---|---|--------------------------|---|---|------------------|
| | SELECCIÓN | | | | COMPARABILIDAD | DESENLACES | | | |
| | REPRESENTATIVIDAD DE LA COHORTE EXPUESTA | SELECCIÓN DE LA COHORTE NO EXPUESTA | COMPROBACIÓN DE LA EXPOSICIÓN | DEMOSTRACIÓN QUE EL DESENLACE DE INTERÉS NO ESTUVO PRESENTE AL INICIO DEL ESTUDIO | COMPROBABILIDAD DE LAS COHORTES EN BASE AL DISEÑO DE ANÁLISIS | EVALUACIÓN DEL DESENLACE | TIEMPO DE SEGUIMIENTO SUFICIENTEMENTE LARGO PARA QUE LOS DESENLACES OCURRAN | SUFICIENCIA DEL SEGUIMIENTO DE LAS COHORTES | |
| Amer et al, 2011 | NO | NO | SI | SI | NO | NO | SI | NO | 3 |
| Bjercke et al, 2002 | SI | NO | SI | SI | SI | SI | SI | NO | 6 |
| Chang et al, 2013 | SI | NO | SI | SI | SI | SI | SI | NO | 6 |
| Dale et al, 2004 | SI | NO | SI | SI | SI | SI | SI | NO | 6 |
| Fulghesu et al, 1997 | SI | NO | SI | SI | SI | NO | SI | NO | 5 |
| Dale et al, 1998 | NO | NO | SI | SI | NO | SI | SI | NO | 4 |
| Ferdocsak et al, 2001 | SI | NO | SI | SI | SI | SI | SI | NO | 6 |

TABLA 2B. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS DE CASO-CONTROL

| REFERENCIA | ESCALA NOS (Newcastle-Ottawa Scale) | | | | | | | | PUNTUACIÓN FINAL |
|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------|--|----------------------|------------------|
| | SELECCIÓN | | | | COMPARABILIDAD | DESENLACES | | | |
| | DEFINICIÓN DE CASO ADECUADA | REPRESENTATIVIDAD DE LOS CASOS | SELECCIÓN DE LOS CONTROLES | DEFINICIÓN DE LOS CONTROLES | COMPARABILIDAD DE LOS CASOS Y CONTROLES SOBRE LA BASE DEL DISEÑO O ANÁLISIS | DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN | MISMO MÉTODO DE DETERMINACIÓN DE LOS CASOS Y CONTROLES | TASA DE NO RESPUESTA | |
| Hong et al, 2013 | SI | NO | NO | SI | SI | SI | SI | NO | 5 |
| Kazerooni et al, 2013 | SI | NO | NO | NO | SI | SI | SI | NO | 4 |
| Veltman-Verhulst et al, 2010 | SI | SI | NO | SI | SI | SI | SI | NO | 6 |
| Vlaisavljevic et al, 2009 | SI | SI | NO | SI | SI | SI | SI | NO | 6 |

Meta-Análisis

La proporción de embarazo en las mujeres con hiperinsulinemia fue significativamente menor que en las mujeres sin hiperinsulinemia (45/213 [21.1%] vs 114/273 [41.8%], OR 0.36, IC 95% 0.21-0.62, $P < 0.001$) (Figura 2). Hubo heterogeneidad leve a moderada, la información vino principalmente de estudios de cohortes de moderado riesgo de heterogeneidad ($I^2 = 30\%$). No hubo evidencia de sesgo de publicación (Test de Egger $p > 0.2$). Se realizó análisis por subgrupos según la valoración de riesgo de sesgo para el desenlace embarazo, en el cual no hay diferencia en ORs entre los tres estudios cohorte con alto riesgo de sesgo y los 3 estudios cohorte con bajo riesgo de sesgo ($p = 0.56$).

No hay diferencia en porcentaje de abortos entre aquellas mujeres con hiperinsulinemia y aquellas sin hiperinsulinemia (9/100 [9.0%] vs 15/147 [10.2%], OR 0.90, IC 95% 0.36-2.22, $P > 0.001$) (Figura 3). El grado de heterogeneidad fue leve y la información vino principalmente de estudios de cohortes sin riesgo de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). Se realizó análisis por subgrupos según la valoración de riesgo de sesgo para el desenlace aborto espontáneo, en el cual no hay diferencia en ORs entre los 2 estudios cohorte con alto riesgo de sesgo y los 3 estudios cohorte con bajo riesgo de sesgo ($p = 0.60$).

Existe una diferencia pequeña, aunque significativa, entre los niveles de insulina en ayunas entre las mujeres que tuvieron y no tuvieron abortos (DM estandarizada 0.46, IC 95% 0.17 a 0.75,

P=0.002) (Figura 4). Existe información escasa respecto a los efectos de hiperinsulinemia y los desenlaces de pre-eclampsia y diabetes gestacional. En lo que respecta al de pre-eclampsia, solo un estudio muestra resultados (5/23[21.7%] vs 2/29[6.9%], OR 3.75, IC 95% 0.65-21.47, P>0.001). Por otro lado, para diabetes gestacional (DMG), los resultados fueron muy extremos, ya que, al realizar la extracción de datos, solo se encontraron dos estudios de referencia y ambos tenían como población a pacientes con SOP; no obstante, uno de ellos realizó el estudio de caso-control con HI/sin HI y el otro con DMG/sin DMG. Asimismo, en el primero se encontró asociación mientras en el segundo estudio no lo hizo, además que ambos estudios eran heterogéneos en la forma como se desarrollan.

No hubo diferencias en los efectos encontrados para embarazo en estudios de cohorte y para aborto entre los subgrupos por año de publicación.

FIGURA 2 : Asociación entre el hiperinsulinemia y embarazo en mujeres PCOS

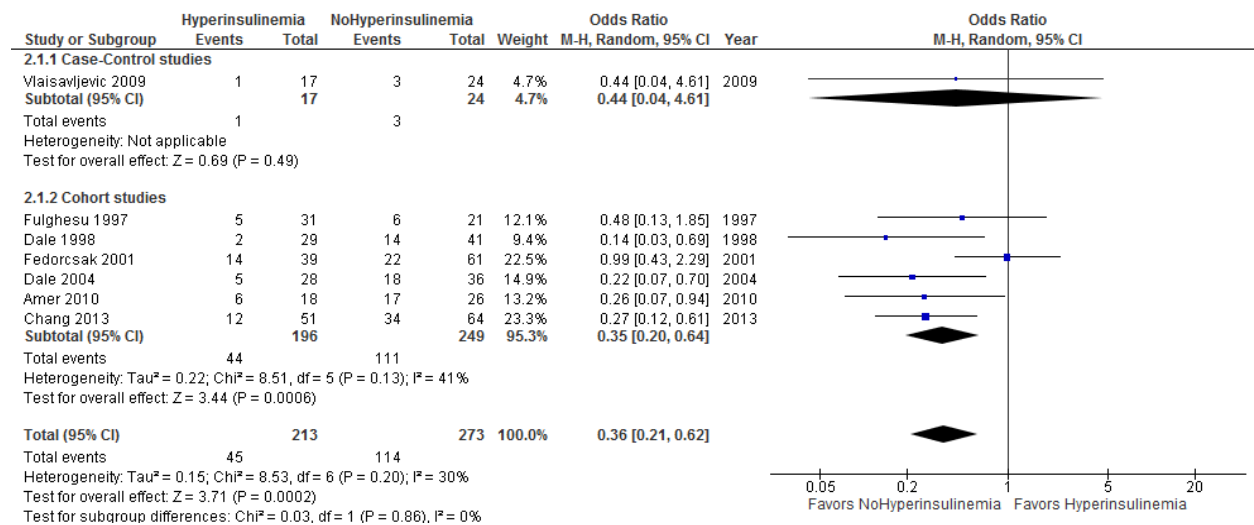


FIGURA 3 : Asociación entre hiperinsulinemia y aborto espontáneo

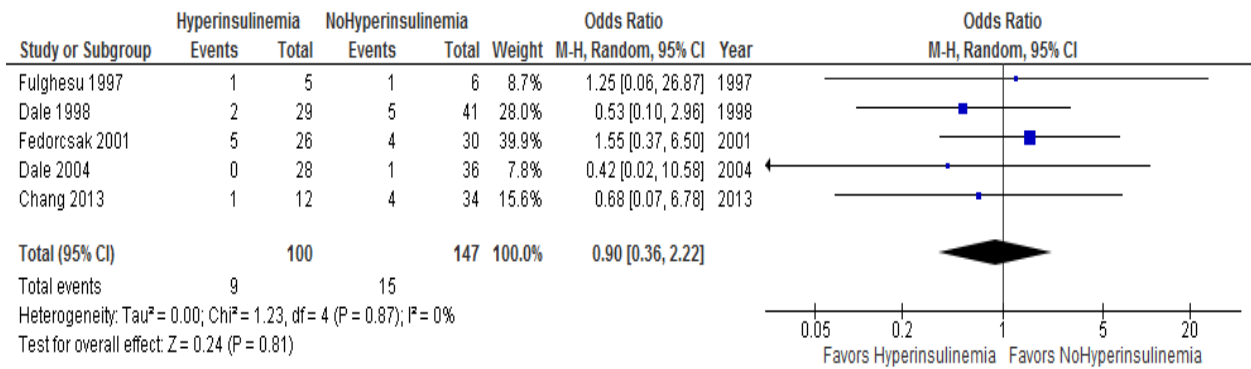
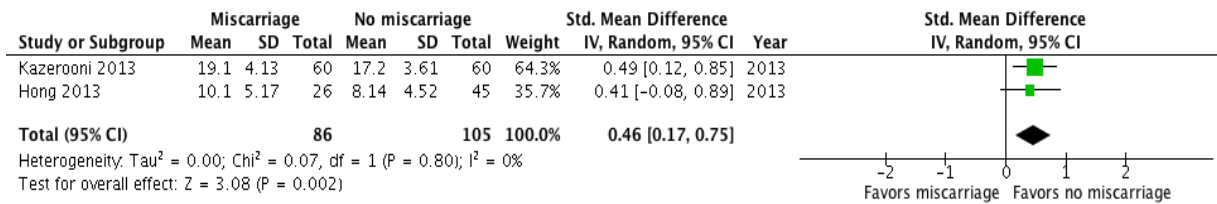


FIGURA 4 : Diferencia de media estandarizada de insulina entre pacientes PCOS con y sin abortos.



DISCUSIÓN

Hallamos un riesgo significativamente menor de embarazo en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico e hiperinsulinismo en comparación con las que no tuvieron hiperinsulinismo. Asimismo, no se encontró diferencias en ambas poblaciones con el riesgo de aborto. No hubo información suficiente en los estudios de la asociación entre hiperinsulinismo y diabetes gestacional y pre-eclampsia. Hubo moderada a baja heterogeneidad de los efectos entre los estudios para cada uno de los desenlaces evaluados. Para evaluar el riesgo de sesgo se usó el test de Egger, ya que el funnel plot es un pseudo test de evaluación de sesgo de publicación y el test de Egger es un test formal de evaluación de asimetría del funnel plot, por lo que tiene mayor poder estadístico ⁽²¹⁾. Además, el hecho que se tuvieran solo 7 estudios de cohortes y con poca población en ellos hizo que el seguimiento sea insuficiente generando la posibilidad de no ver el desenlace de interés y la probabilidad de tener menor poder para encontrar asociaciones. Se realizó análisis por subgrupos según la valoración de riesgo de sesgo para el desenlace embarazo y aborto, en los cuales no se encontró diferencias para ambos.

Algunos estudios como el de Dale y colaboradores hallaron que las tasas de ovulación en ciclos completos post inducción hormonal eran similares en mujeres resistentes y no resistentes a insulina, pero la tasa de concepción fue mayor en las mujeres no resistentes a la insulina [14/40(35%) frente a 2/19(11%), $P=0,1$] ⁽⁴⁸⁾. Posteriormente en otro estudio Dale y colaboradores encontraron que pese a la inducción hormonal y electro cauterización ovárica laparoscópica solo 5/28 (18%) de mujeres SOP con IR vs 18/36 (50%) SOP sin IR lograban el embarazo ($p<0.05$) ⁽⁴⁹⁾. Asimismo, Chang y colaboradores en el año 2013 encontraron que pese a las técnicas de

fertilidad que usaron en su estudio la tasa de embarazo en pacientes SOP con IR era menor 12/51(23.5%) en comparación con las SOP no IR 34/64(53.1%) ($p=0.02$)⁽⁵⁰⁾.

Franks y colaboradores describieron que la elevada hipersecreción de andrógenos mediado por la hipersecreción de HL producida por la disfunción ovárica, se considere un mecanismo fisiopatológico importante de la anovulación, una de las características clínicas del SOP, y que impide lograr el embarazo.⁽⁵³⁾ Asimismo, Polson y colaboradores indicaron que en la inducción de la ovulación con Hormona Folículo Estimulante (HFE), las concentraciones de HL disminuyeron durante la estimulación y por lo tanto la producción de andrógenos mediados por HL debe disminuir, facilitando la maduración folicular⁽⁵⁴⁾. Según Suikkari y colaboradores, la insulina en sí misma puede afectar la producción ovárica de andrógenos de varias maneras; conjuntamente con HL, la insulina puede producir andrógenos a partir de células de la teca, ya sea por Factor de Crecimiento Insulinico (FCI) o preferiblemente mediante su propio receptor. Además, la producción de andrógenos puede incrementarse por un aumento en la actividad biológica de FCI-I/II, así como la insulina reduce las concentraciones de proteína de unión al factor de crecimiento insulinico I (PUFCI-I)⁽⁵⁵⁾.

Respecto a otros desenlaces estudiados, Bjercke y colaboradores concluyeron que fue significativamente más frecuente encontrar preeclampsia en mujeres con SOP resistentes a la insulina (22%) que en pacientes con SOP no resistentes a la insulina (7%) ($p < 0.05$)⁽⁵⁶⁾. Asimismo, Hong y colaboradores encontraron que la insulinoresistencia es una de las causas directas que conlleva al aborto recurrente, ya que el rango de aborto en el grupo de mujeres con aborto espontaneo recurrente (18.6%) fue significativamente elevado respecto al grupo control

(6.7%) ($p < 0.01$)⁽⁵⁷⁾. Por último, Kazerooni y colaboradores mencionaron que los pacientes SOP con pérdida de embarazo recurrente tuvieron niveles más altos de glicemia ($p = 0,041$) e insulina ($P = 0,015$) en ayunas, así como una menor sensibilidad a la insulina medida por QUICKI ($p = 0,024$) en comparación a los pacientes SOP sin pérdida de embarazo recurrente⁽⁵⁸⁾.

En este estudio hemos encontrado que el Hiperinsulinismo y la insulino-resistencia son factores que influye directamente y en gran medida en el logro del embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, razón por la cual nuestro estudio contribuye de manera importante en el control del HI, dentro de la práctica clínica, el cual es esencial para lograr el embarazo exitoso. Así mismo, existen pocas investigaciones acerca del tema tratado, por lo que se sugiere y se recomienda nuevas investigaciones en este campo.

Reconocemos que nuestro trabajo presenta limitaciones. Primero la naturaleza observacional de los estudios no permite descartar la influencia de confusores en la asociación entre hiperinsulinemia y desenlaces obstétricos. Segundo, la combinación de estudios prospectivos y retrospectivos podría explicar la heterogeneidad moderada de efectos entre estudios. Tercero, el número escaso de estudios no permitió hacer análisis de subgrupos. Cuarto, la antigüedad de los estudios representa una limitación importante, pues durante la selección final de los artículos identificamos que la mayoría excedía los cinco años y algunos eran de antes del 2003 fecha en la cual cambiaron los criterios para diagnóstico de SOP, lo cual podría ser una causa de mayor heterogeneidad entre estos. Finalmente, existe poca información respecto a los efectos de HI sobre los desenlaces secundarios aborto espontaneo, diabetes gestacional y pre-eclampsia.

CONCLUSIONES

En pacientes con SOP encontramos un riesgo significativamente mayor de fracaso para lograr el embarazo en aquellas con HI en comparación con aquellas sin HI. Además, encontramos que existe una leve a moderada heterogeneidad de los efectos entre los estudios para cada uno los efectos evaluados. No hubo diferencias respecto al riesgo de aborto, y no hubo información suficiente para los desenlaces diabetes gestacional y preeclampsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ben-Haroush A, Yogev Y, Fisch B. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115:125-133.
2. Cardozo E, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron J. Metabolic syndrome and oocyte quality. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22:103-109.
3. Araki T, Wissing ML, Naver K, Mikkelsen AL, Nilas L, Skouby S. Polycystic ovary syndrome: infertility, cardiovascular, metabolic and obstetrical risks, laboratory and clinical outcomes -- the PICOLO Study. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28:253-258.
4. Chakraborty P, Goswami S, Rajani S, Sharma S, Kabir S, Chakravarty B, et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PLoS One* 2013; 8:1-6.
5. Qiao J, Feng H. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 2011; 17:17-33.
6. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Åbyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16:1086-1091.
7. Zhang C, Zhao Y, Li R, Yu Y, Yan L, Li L, et al. Metabolic heterogeneity of follicular amino acids in polycystic ovary syndrome is affected by obesity and related to pregnancy outcome. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14:1-7.
8. Irfan A, Mughal I, Jalali S. Effect of metformin hydrochloride in correcting hyperinsulinemia and high leptin levels in treatment of infertile polycystic patients. *Ayub Med Coll Abbottabad* 2013; 25:8-11.

9. Jinno M, Kondou K, Teruya K. Low-dose metformin improves pregnancy rate in in vitro fertilization repeaters without polycystic ovary syndrome: prediction of effectiveness by multiple parameters related to insulin resistance. *Hormones (Athens)* 2010; 9:161-170.
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS One* 2009;6: 1–28.
11. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2014; Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed February/28, 2017.
12. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test *BMJ* 1997; 315 :629
13. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
14. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25:603–605.
15. Chinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in metaanalysis. *Stat Med* 2000; 19:3127–3131.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J Overseas* 2003;327: 557–560.
17. Higgins JP. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol* 2008; 37:1158–1160.

18. Sterne JA, Sutton AJ, Terrin N, Jones DR, Lau J, Carpenter J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in metaanalyses of randomised controlled trials. *Br Med J Overseas* 2011;343:1-8.
19. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *Br Med J Overseas* 2008; 336:601-605.
20. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*. Cochrane Collab, 2011.
21. Alexandraki K, Kaltsas G. Endocrinopathies and other disorders inducing a polycystic ovary syndrome phenotype. *Front Horm Res* 2012; 40:142-157.
22. Begum MR, Akhter S, Ehsan M, Begum MS, Khan F. Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 May; 39:966-973.
23. Bijok J, Bińkowska M, Jakiel G. Metformin in pregnancy. *Ginekol Pol* 2014; 85:527-531.
24. Domecq JP, Prutsky G, Mullan R, Hazem A, Sundaresh V, Elamin M, et al. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4655-4663.
25. Dumesic D, Abbott D. Implications of polycystic ovary syndrome on oocyte development. *Semin Reprod Med* 2008; 26:53-61.
26. Fica S, Albu A, Constantin M, Dobri G. Insulin resistance and fertility in polycystic ovary syndrome. *Med Life* 2008; 1:415-422.
27. Fleming R. The use of insulin sensitising agents in ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)* 2006; 5:171-178.

28. Genazzani A, Ricchieri F, Lanzoni C. Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Womens Health* 2010; 6:577-593.
29. Ghazeeri G, Nassar A, Younes Z, Awwad J. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview. *Obstet Gynecol Scand* 2012; 91:658-678.
30. Glueck C, Goldenberg N, Sieve L, Wang P. An observational study of reduction of insulin resistance and prevention of development of type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome treated with metformin and diet. *Metabolism* 2008; 57:954-960.
31. Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. *Womens Health* 2009; 5:529-542.
32. Ke R. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North* 2014; 41:103-112.
33. La Marca A, Carducci A, Stabile G, Volpe A. Metformin treatment of PCOS during adolescence and the reproductive period. *Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121:3-7.
34. Maryam K, Bouzari Z, Basirat Z, Kashifard M, Zadeh M. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals. *Br Med J Overseas* 2012; 5:1-5.
35. Morgante G, Orviento R, Di Sabatino A, Musacchio M, De Leo V. The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil Steril* 2011; 95:2642-2644.
36. Mourali M, Fkih C, Essoussi-Chikhaoui J, Ben Hadj H, Binous N, Ben Zineb N. Polycystic ovary syndrome with infertility. *Tunis Med* 2008; 86:963-972.

37. Nader S. Infertility and pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2010; 35:211-225.
38. Nader S. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2008; 60:53-61.
39. Nawaz FH, Rizvi J. Continuation of metformin reduces early pregnancy loss in obese Pakistani women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69:184-189.
40. Niu Z, Lin N, Gu R, Sun Y, Feng Y. Associations between insulin resistance, free fatty acids, and oocyte quality in polycystic ovary syndrome during in vitro fertilization. *Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2269-2276.
41. Tang T, Lord J, Norman R, Yasmin E, Belen A. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:30-53.
42. Tauchert S, Ludwig A, Diedrich K, Weiss J. Treatment strategies in PCOS patients. *Reprod Biomed* 2005; 10:67-74.
43. Tso L, Costello M, Albuquerque LE, Andriolo R, Macedo C. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst* 2014; 2:3-58.
44. Tso L, Costello M, Albuquerque L, Andriolo R, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst* 2009; 2:3-49.
45. Veltman-Verhulst S, van Haeften T, Eijkemans M, de Valk H, Fauser B, Goverde A. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2010; 25:3123-3128.

46. Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev méd Chile* 2009; 137:1409-1416.
47. Dale P., Tanbo T., Ertzeid G., Bjercke S., Oldereid N., Fedorcsák P., Abyholm T. The impact of insulin resistance on the outcome of laparoscopic ovarian electrocautery in infertile women with the polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19:182–189.
48. Dale P., Tanbo T., Haug E., Abyholm T. The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with low-dose follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 1998; 13:567-570.
49. Chang M., Han E., Seok H., Dong R., Lee T., Yonn K., Lee S. Insulin resistance does not affect early embryo development but lowers implantation rate in in vitro maturation–in vitro fertilization–embryo transfer cycle. *Clinical Endocrinology* 2013; 79:93-99.
50. The American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes* 2014; 37:14-80.
51. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Women’s Health Care Physicians. Task Force on Hypertension in Pregnancy* 2013: 17-18.
52. Lujan M, Chizen D, Pierson R. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Pitfalls and Controversies. *Gynecology* 2008; 30:671-679.
53. Franks, S. Polycystic ovary syndrome. *New Engl. J. Med* 1995;333: 853-861.
54. Polson, D.W., Mason, H.D., Saldahna, M.B.Y. et al. Ovulation of a single dominant follicle during treatment with low-dose pulsatile follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1987; 26:205–212.

55. Suikkari, A.M., Ruutiainen, K., Erkkola, R. et al. Low levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein in patients with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 1989; 4:136–139.
56. Bjercke S, Dale P, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2002; 54:94-98.
57. Hong Y, Xie Q, Chen C, Yang C, Li Y, Chen D, et al. Insulin resistance in first-trimester pregnant women with pre-pregnant glucose tolerance and history of recurrent spontaneous abortion. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2013; 27:225-231.
58. Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Asadi N, Dekhoda Z, Dehghankhalili M, Kazerooni Y. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study. *Chin Med Assoc* 2013; 76:282-288.

ANEXOS

ACTA DE SUSTENTACIÓN



ACTA DE SUSTENTACIÓN

En el día de hoy se reúne el jurado integrado por:

| | |
|------------|------------------------|
| Presidente | Percy Mayta Tristán |
| Jurado | Romina Tejada Caminiti |
| Jurado | Edward Mezones Holguin |

para evaluar la sustentación de: Tesis Proyecto Profesional Expedientes

titulado: **ASOCIACIÓN ENTRE HIPERINSULISMO Y EMBARAZO EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META - ANÁLISIS.**

desarrollado por: **Kathleen Stefanie Esther Ríos Meléndez
Augusto Alonso Natividad Nuñez
Guillermo Gerónimo Vilca Chau**

asesorado por: **Adrian Hernandez Diaz**

para optar por el título **Médico Cirujano**
profesional de:



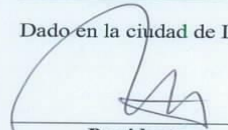
Después de haber escuchado la exposición, así como las respuestas a las preguntas formuladas en la defensa, el jurado concluye que el/los graduado(s) ha(n) demostrado estar preparado(s) para iniciar el ejercicio profesional. Por lo tanto, teniendo en cuenta los rangos de calificación siguiente:

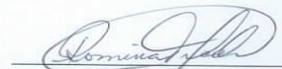
/ Aprobado / Notable / Sobresaliente / Summa Cum Laude / Desaprobado /


el jurado otorga el siguiente resultado a:

| Estudiante | Calificación |
|---|--------------|
| Kathleen Stefanie Esther Ríos Meléndez | APROBADO |
| Augusto Alonso Natividad Nuñez | NOTABLE |
| Guillermo Gerónimo Vilca Chau | APROBADO |

Dado en la ciudad de Lima a los 16 días del mes de febrero de 2017.


Presidente
Percy Mayta Tristán


Jurado
Romina Tejada Caminiti


Jurado
Edward Mezones
Holguin

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

CEI/557-05-15

Chorrillos, 04 de mayo de 2015



UPC

Universidad Peruana
Ciencias Aplicadas

Avenida Alameda
San Marcos cuadra
Chorrillos
Lima 9 – Perú
T 511 313 3333
www.upc.edu.pe

exígete, innova

Señores

Kathleen Rios

Augusto Natividad

Guillermo Vilca

Alumnos de la Escuela de Medicina

Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas

Presente.-

Ref. **PI223-15: Asociación entre el hiperinsulinismo y embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico: Revisión sistemática y meta-análisis.**

Estimados alumnos:

En atención a la remisión del Protocolo indicado, tengo a bien hacer de su conocimiento que el Comité de Ética e Investigación (CEI) ha determinado aprobar el estudio tal como ha sido replanteado.

Se le recuerda que el plazo de aprobación tiene una duración de 18 meses contados a partir de la fecha de esta carta, la que puede ser renovada luego de la presentación del informe anual de avances.

Sin otro particular, quedo de ustedes.

Atentamente.

Dr. Aldo Vivar Mendoza

Presidente del Comité de Ética

Facultad de Ciencias de la Salud

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Pubmed search

((("hyperinsulinaemia"[All Fields] OR "hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR "hyperinsulinism"[All Fields] OR "hyperinsulinemia"[All Fields]) OR ("hyperinsulinism"[MeSH Terms] OR "hyperinsulinism"[All Fields]) OR ("insulin resistance"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "resistance"[All Fields]) OR "insulin resistance"[All Fields]) OR ("c-peptide"[MeSH Terms] OR "c-peptide"[All Fields] OR "c peptide"[All Fields]) OR ("insulin"[MeSH Terms] OR "insulin"[All Fields]) OR HOMA-IR[All Fields] OR (("homeostasis"[MeSH Terms] OR "homeostasis"[All Fields] OR "homeostatic"[All Fields]) AND model[All Fields] AND ("Assessment"[Journal] OR "assessment"[All Fields]))) AND (("polycystic ovary syndrome"[MeSH Terms] OR ("polycystic"[All Fields] AND "ovary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "polycystic ovary syndrome"[All Fields] OR ("polycystic"[All Fields] AND "ovarian"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "polycystic ovarian syndrome"[All Fields]) OR ("polycystic ovary syndrome"[MeSH Terms] OR ("polycystic"[All Fields] AND "ovary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "polycystic ovary syndrome"[All Fields]) OR PCOS[All Fields] OR POS[All Fields] OR (hyperandrogenic[All Fields] AND ("anovulation"[MeSH Terms] OR "anovulation"[All Fields])) OR ("polycystic ovary syndrome"[MeSH Terms] OR ("polycystic"[All Fields] AND "ovary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "polycystic ovary syndrome"[All Fields] OR ("stein"[All Fields] AND "leventhal"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "stein leventhal syndrome"[All Fields]) OR ("polycystic ovary syndrome"[MeSH Terms] OR ("polycystic"[All Fields] AND "ovary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "polycystic

ovary syndrome"[All Fields] OR ("sclerocystic"[All Fields] AND "ovarian"[All Fields] AND "disease"[All Fields])) OR ("polycystic ovary syndrome"[MeSH Terms] OR ("polycystic"[All Fields] AND "ovary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "polycystic ovary syndrome"[All Fields] OR ("ovarian"[All Fields] AND "hyperthecosis"[All Fields]) OR "ovarian hyperthecosis"[All Fields]))

CHECK LIST

| Section/topic | # | Checklist item | Reported on page # |
|------------------------------------|----|---|--------------------|
| TITLE | | | |
| Title | 1 | Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both. | 1 |
| ABSTRACT | | | |
| Structured summary | 2 | Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number. | 2 |
| INTRODUCTION | | | |
| Rationale | 3 | Describe the rationale for the review in the context of what is already known. | 3 |
| Objectives | 4 | Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS). | 3 |
| METHODS | | | |
| Protocol and registration | 5 | Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number. | 4 |
| Eligibility criteria | 6 | Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale. | 4 |
| Information sources | 7 | Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched. | 4 |
| Search | 8 | Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated. | 4 |
| Study selection | 9 | State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis). | 4,16 |
| Data collection process | 10 | Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators. | 4 |
| Data items | 11 | List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made. | 4 |
| Risk of bias in individual studies | 12 | Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis. | 5 |
| Summary measures | 13 | State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means). | 5 |
| Synthesis of results | 14 | Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis. | 5 |

| Section/topic | # | Checklist item | Reported on page # |
|-------------------------------|----|--|--------------------|
| Risk of bias across studies | 15 | Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies). | 5 |
| Additional analyses | 16 | Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified. | 5 |
| RESULTS | | | |
| Study selection | 17 | Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram. | 5 |
| Study characteristics | 18 | For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations. | 6,14 |
| Risk of bias within studies | 19 | Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12). | 6,15 |
| Results of individual studies | 20 | For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot. | 6,7,16,17 |
| Synthesis of results | 21 | Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency. | 6,7,16,17 |
| Risk of bias across studies | 22 | Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15). | 6,7,15 |
| Additional analysis | 23 | Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see item 16]). | 6,7 |
| DISCUSSION | | | |
| Summary of evidence | 24 | Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers). | 7 |
| Limitations | 25 | Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias). | 8 |
| Conclusions | 26 | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research. | 8,9 |
| FUNDING | | | |
| Funding | 27 | Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review. | 9,10,11,12,13 |