BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
PROTOCOLO DE TESIS

Una revisión sistemática sobre el análisis de la metformina como tratamiento para la resistencia a la insulina aunado a una dieta hipocalórica en mujeres con síndrome de ovario poliquístico

Para obtener el título

LICENCIATURA EN MEDICINA

Médico pasante:

García Hernández Samantha Celeste
Samantha.celgar@gmail.com
Matrícula 201314388

Asesor experto:
D en C. Martha Elba González Mejia
Facultad de Medicina BUAP
elba.gonzalezmejia@gmail.com
ID 100519099

Asesor metodológico:
D en C. Ricardo Pérez Fuentes
Facultad de Medicina BUAP
rycardoperez@hotmail.com
ID 100170644

Revisor:
MASS. Eva de la Luz Méndez Hernández
Facultad de Medicina BUAP
evaluz_farma06@hotmail.com
ID 100036033

Puebla 2021

ÍNDICE

1. RESUMEN **4**

2. INTRODUCCIÓN **5**

3. ANTECEDENTES **6**

3.1. ANTECEDENTES GENERALES 6

3.1.1. Definición de Síndrome de Ovario Poliquístico *6*

3.1.2. Incidencia y prevalencia del Síndrome de Ovario Poliquístico *6*

3.1.2.1. Mundial 6

3.1.2.2. México 7

3.1.3. Etiología *8*

3.1.3.1. Rasgos hereditarios 9

3.1.3.2. Entorno intrauterino 10

3.1.3.3. Entorno extrauterino 11

3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS 12

3.2.1. Fisiopatología *12*

3.2.1.1. Hiperandrogenismo funcional ovárico (HFO) 13

3.2.1.2. Alteraciones en las gonadotropinas 14

3.2.1.3. Obesidad 15

3.2.1.4. Hiperinsulinemia por insulino-resistencia 16

3.2.2. Características clínicas *21*

3.2.2.1. Anormalidades reproductivas 21

3.2.2.2. Manifestaciones de hiperandrogenismo 25

3.2.2.3. Anormalidades metabólicas 27

3.2.2.4. Otras alteraciones 31

3.2.3. Evaluación diagnóstica del Síndrome de Ovario Poliquístico *32*

3.2.3.1. Diagnóstico clínico 32

3.2.3.2. Diagnóstico imagenológico 34

3.2.3.3. Diagnóstico de laboratorio 35

3.2.3.4. Diagnósticos diferenciales 35

3.2.4. Abordajes terapéuticos del Síndrome de Ovario Poliquístico y sus complicaciones *36*

3.2.4.1 Tratamiento farmacológico 37

3.2.4.1.1. Metformina 38

3.2.4.2. Tratamiento NO farmacológico: Modificaciones al estilo de vida 40

3.2.4.2.1 Regímenes dietéticos 41

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA **43**

5. OBJETIVOS **46**

5.1. OBJETIVO GENERAL 46

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 46

6. MATERIAL Y MÉTODOS **47**

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO 47

6.2. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL 47

6.3. ESTRATEGIA DE TRABAJO 47

6.4. MUESTREO 48

6.4.1. Definición de la unidad de población *48*

6.4.2. Selección de la muestra *48*

6.4.3. Criterios de selección de las unidades de muestreo *49*
6.4.3.1. Criterios de inclusión 49
6.4.3.2. Criterios de exclusión 49
6.4.3.3. Criterios de eliminación 49
6.4.4. Diseño y tipo de muestreo *50*
6.4.5. Tamaño de la muestra *50*
6.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN 50
6.6. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS 52
6.7. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS 52
6.8. ANÁLISIS DE DATOS 53
6.9. DISEÑO ESTADÍSTICO 53
6.9.1. Hipótesis estadística. *53*
6.9.2. Pruebas estadísticas. *54*
7. RESULTADOS 55
8. DISCUSIÓN 65
9. CONCLUSIONES 72
10. BIBLIOGRAFÍA 73
11. ANEXOS 83

1. RESUMEN

Introducción: Para mejorar la acción de la insulina, los médicos han prescrito metformina en pacientes con resistencia a la insulina (RI). Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS), en el que la RI es un mecanismo fisiopatológico importante, se ha sugerido el tratamiento con metformina y dietas especializadas para reducir la RI de la paciente. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado resultados contradictorios con respecto a la suplementación de una dieta con metformina.

Objetivo: Se determinó el efecto del tratamiento conjunto de metformina y una dieta hipocalórica para la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Métodos: Se realizaron búsquedas en las principales bases de datos PubMed, SCOPUS, LILACS, EBSCO y búsqueda manual; se realizó la búsqueda de estudios prospectivos que investigaran el efecto entre la metformina y las dietas hipocalóricas en mujeres con PCOS hasta abril de 2020. Valores pre y pos-intervención de glucosa plasmática en ayunas (FPG), insulina plasmática en ayunas (FPI) e índices de IR (HOMA1-IR, ISI y QUICKI). Utilizando el software Comprehensive Meta-Analysis, se calculó la diferencia estándar combinada en las medias (SDM) y los IC del 95%. Se seleccionaron 12 publicaciones (13 estudios).

Resultados: Se seleccionaron 11 publicaciones (12 estudios). No hubo beneficio de agregar metformina a la dieta hipocalórica con respecto a la FPG (SDM = -0,17; IC del 95%: -0,5048-0,1514, p = 0,29528) y FPI (SDM = 0,3716; IC del 95%: -0,24-0,9755, p = 0,23545). Ninguno de los índices de RI demostraron beneficio alguno del uso de metformina cuando se implementó una intervención dietética (HOMA1-IR: SDM = 0,28; IC del 95%: -0,27-0,84, p = 0,315; ISI: SDM = 0,344; IC del 95%: -0,17-0,85, p = 0,186; QUICKI: SDM = -0,01; IC del 95%: -0,42-0,41, p = 0,968).

Conclusión: Determinamos que la adición de metformina a dietas hipocalóricas no mejoró las concentraciones séricas de glucosa o insulina, así como la RI en mujeres con PCOS.

Palabras llave: Biguanida; Metformina; resistencia a la insulina; PCOS; estilo de vida; metaanálisis; pérdida de peso.

2. INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (PCOS), es uno de los trastornos endocrinos más comunes entre las mujeres en edad reproductiva, es considerada una patología heterogénea con una etiología compleja. Es una causa importante de irregularidades ovulatorias y menstruales, infertilidad y diversas disfunciones metabólicas y endocrinas (2) Se estima que la incidencia mundial del síndrome de ovario poliquístico oscila entre el 4 y el 8% (3). Los mecanismos para el desarrollo del PCOS y la patogénesis exacta siguen siendo desconocidos, pero se asocian intrínsecamente con resistencia a la insulina (RI) (4). Los grados más altos de RI se han asociaron con infertilidad, disminución de la ovulación y aumento de los síntomas del PCOS (5).

El síndrome de ovario poliquístico se asocia con un mayor depósito de grasa abdominal central; además de este tipo de depósito, las alteraciones metabólicas están presentes inclusive entre las mujeres catalogadas como no obesas y podrían representar posibles mecanismos del desarrollo de la RI (6, 7). Por lo cual, previamente se ha postulado a la dieta como una mono-intervención capaz de mejorar la RI, así como las concentraciones séricas de glucosa e insulina. De hecho, en el metaanálisis de Porchia et al., desarrollado por nuestro grupo de trabajo, se demostró que una dieta hipocalórica sí mejora la RI en mujeres con PCOS y que inclusive, las dietas compuestas por una mayor cantidad de proteínas y menor contenido a expensas de carbohidratos, se desempeñaron significativamente mejor (8). Por lo tanto, para el tratamiento de las mujeres con PCOS, la dieta se considera parte del tratamiento de primera línea.

A su vez, la Metformina se ha mostrado prometedora, principalmente dentro del ámbito de la patología de la Diabetes tipo 2 para reducir la RI (9), en los últimos años, varios estudios evaluaron los efectos de la Metformina para mejorar las anomalías metabólicas, endocrinas y de reproducción en mujeres con PCOS (10-12). Esto ha llevado a la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y a la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva a sugerir opciones de tratamiento con metformina en mujeres con PCOS (13, 14). Algunos pocos estudios además han examinado el impacto de la combinación de una dieta hipocalórica con metformina en la reducción de la RI para este síndrome (15, 16), sin embargo, los resultados permanecen contradictorios.

3. ANTECEDENTES

3.1. Antecedentes generales

3.1.1. Definición de Síndrome de Ovario Poliquístico

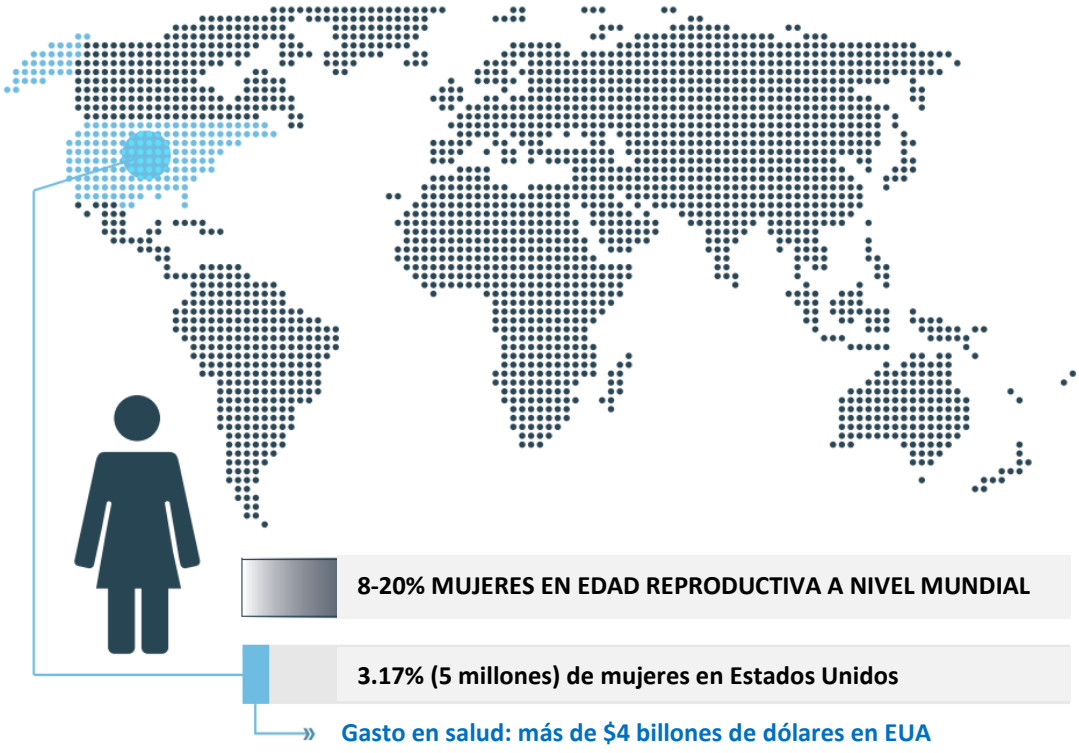
El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) es la patología endocrinológica más común de la mujer en edad fértil y una de las causas más comunes de infertilidad en la mujer, este síndrome está asociado con múltiples y heterogéneos signos y síntomas además de alteraciones bioquímicas (17). Las primeras descripciones del síndrome fueron realizadas por Stein y Leventhal en 1935, incluso algunos reportes aún llevan sus apellidos como nombre sinónimo del síndrome (18). Este síndrome se ha caracterizado principalmente por la disfunción ovárica y el hiperandrogenismo, englobados en los criterios diagnósticos que comprenden una Oligo y/o anovulación, signos clínicos de hiperandrogenismo y en el estudio de imagen una morfología con ovarios de tipo poliquística, en la mayoría de los criterios diagnósticos solo es necesarios contar con 2 de 3 de estas características para confirmar el diagnóstico de PCOS (19). Además de estas características, una de las más importantes debido a sus complicaciones es la resistencia a la insulina (IR) y como consecuencia niveles alterados de insulina y glucosa, aumentando el riesgo de padecer Diabetes tipo 2, síndrome metabólico, etc. Debido a su etiología de síndrome no todos los cuadros clínicos serán iguales, o presentaran las mismas características o manifestaciones, por lo que su diagnóstico oportuno es un reto muy importante para prevenir futuras complicaciones (14).

3.1.2. Incidencia y prevalencia del Síndrome de Ovario Poliquístico

3.1.2.1. Mundial

La prevalencia de PCOS en población general se ha registrado entre un 3% – 10% (19); en un meta-análisis en 2016, donde se incluyen estudios de poblaciones diversas, desde Europa, Asia, América, etc., la tasa de PCOS dependía del criterio diagnostico utilizado, por ejemplo, para los criterios de Rotterdam variaba entre 8% - 13% y para los criterios de la sociedad de “Androgen Excess and PCOS” (AE-PCOS) entre un 7% - 13%. En general se estimó que la prevalencia se acerca alrededor de un 10% a nivel mundial (Fig.1).

Figura 1. Prevalencia de PCOS en el mundo



Traducido y reproducido del inglés: Sirmans SM. Pate KS. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol. 2013 Dec 18; 6:1-13. https://www.drsadaty.com/pcos-polycystic-ovary-syndrome-help/.(20)

3.1.2.2. México

En México se ha observado una tasa de incidencia reportada menor en comparación con otras regiones a nivel mundial, alrededor del 6% de las mujeres mexicanas son diagnosticadas con PCOS, esta es la incidencia reportada en la guía de práctica clínica, esta misma cifra es reportada en otros estudios cuando se menciona a la población mexicana (21); sin embargo, de los datos encontrados, debemos tomar en cuenta la falta de actualización de estas cifras pues ambos reportes son de 2010, esto, entre otros factores, como lo es el tipo de criterios utilizados, la escasa identificación del síndrome y un diagnóstico tardío por parte de los servicios de salud pública por la alta demanda de atención en general, que generaron circunstancias que afectan los reportes y obtención de una prevalencia exacta para este síndrome en México (19). Esta misma situación ha sucedido

con referencia a la etnicidad de las mujeres, como ejemplo, para mujeres hispanas, el autor Goodarzi y colaboradores observaron una prevalencia mayor en mujeres México-Americanas viviendo en Los Ángeles, Estados Unidos, con una prevalencia aproximada de 13% gracias a una determinación basada en el reporte de signos y síntomas, sin un tipo de criterio en específico, casi el doble en comparación con otras etnias radicadas en las mismas regiones, como lo son caucásicas y Áfrico-Americanas(22); así mismo, se ha reconocido el riesgo para la hipertrigliceridemia y síndrome metabólico relacionado a la etnia hispana, estas dos patologías se tienen que tener en consideración debido a la resistencia a la insulina intrínseca de PCOS (23).

3.1.3. Etiología

Para el desarrollo de PCOS se observó una etiología de origen mixto, reconocida como una interacción genética aunada con factores modificantes (intra y extrauterinos) que conducen a la presentación de este síndrome, este se presenta clínicamente cuando los niveles de gonadotropinas son alcanzados, es decir usualmente en la pubertad (5). En este apartado se discutieron los rasgos hereditarios como la parte etiológica de origen genético y los factores intrauterinos, así como extrauterinos como parte de la etiología de origen externo.

Todas estas complejas interacciones frecuentemente han simulado un patrón de herencia autosómico dominante con una penetrancia variable, la heredabilidad de PCOS ha sido estimada en alrededor del 70% de los casos (24). El síndrome se considera una paradoja en la evolución, pues si bien es una de las causas primarias de infertilidad ha sido un desorden común alrededor del mundo sin sesgos por etnicidad, en el que una de las teorías previamente propuestas ha sido que en la edad antigua el desarrollo de PCOS era una característica a favor de la selección natural, puesto que las condiciones áridas para los humanos, condicionaron que esta “ventaja” permitía que en tiempos de deprivación nutricia, este tipo de mujeres con PCOS preservaran una condición de anabolismo y la capacidad reproductiva, vía el incremento de andrógenos e insulina, así mismo obtuvieran un almacenaje de grasa que contribuyó a su supervivencia (25). En contraste con los tiempos modernos donde existimos en una plenitud nutricia, inclusive llegando hasta el exceso, ejemplo de ello es la prevalencia de obesidad en el mundo, en la que este tipo de condición (PCOS), genera un tipo de “desventaja” para las mujeres que lo desarrollan,

siendo este una causa de consulta común y para toda la vida en este tipo de mujeres; es así como uno de los misterios claves para que entendamos su etiología será el reconocimiento del común denominador que subyace entre el hiperandrogenismo ovárico, la resistencia a la insulina y la obesidad (5).

3.1.3.1. Rasgos hereditarios

En primer lugar, un rasgo de herencia directa lo observamos en cuanto al riesgo que presentan las hijas de mujeres con PCOS, este riesgo ha correspondido aproximadamente al 25% de las mujeres con PCOS debido a que este porcentaje es el que presenta una madre con este mismo síndrome (14). Sir-Petermann y colaboradores estudiaron el comportamiento metabólico y estatus reproductivo de hijas de mujeres con PCOS durante el periodo peri puberal, en donde el eje hipotálamo-hipofisiario gonadal se activa y PCOS puede volverse clínicamente manifiesto, ellos encontraron un incremento de volumen ovárico, así como hiperinsulinemia significativamente presente en las hijas de madres con PCOS en comparación con hijas de madres sanas (26). En segunda instancia la morfología de los ovarios usualmente encontrando un patrón poliquístico parece ser de tipo autosómica dominante en PCOS, en la literatura podemos encontrar diferentes artículos que indican una heredabilidad significativa para la característica morfológica de los ovarios, que puede ser compartida entre miembros de la familia sin necesariamente desarrollar un diagnóstico de PCOS. Frank y colaboradores al estudiar hermanas de pacientes con PCOS encontraron datos morfológicos de quistes ováricos, además de que se encontraron alterados algunos de los parámetros bioquímicos como testosterona, androstenediona, LH, insulina en suero o resistencia a la insulina relacionados fuertemente con PCOS (27). Como tercer punto, el hiperandrogenismo fue observado en el estudio de otro equipo de investigadores que reconocen que las concentraciones de testosterona total circulante, la testosterona libre y la globulina transportadora de hormonas sexuales en mujeres, tienen una tendencia significativa a ser heredables de generación en generación (28).Así mismo, Leibel en 2006, observo que las adolescentes diagnosticadas con PCOS incluidas en su estudio tuvieron una patología familiar relacionada, ya sea que el padre tuvo un exceso de adiposidad encontrada en un 94% (sobrepeso u obesidad) y en un 79% que el padre padeciera síndrome metabólico, el síndrome metabólico se reconoce que tiene un componente hereditario no solo en esta

patología; los defectos en la secreción, utilización y metabolismo de la insulina, se encuentran también altamente heredables en PCOS y han estado asociados con las características más comunes del síndrome (29).

3.1.3.2. Entorno intrauterino

El entorno intrauterino también ha sido estudiado como factor contribuyente para inducir la persistencia de estos cambios a nivel embrionario y fetal, permitiendo las alteraciones en la expresión de genes y enfermedades en la vida extrauterina. La exposición en exceso de andrógenos prenatales, así como la desnutrición durante la vida intrauterina han sido incriminados como factores indispensables para el desarrollo de PCOS en la vida extrauterina (5). En estudios animales, se ha reconocido el poder programador epigenético de los andrógenos para el desarrollo de múltiples tejidos durante la etapa embriogénica o fetal, inclusive más allá de la virilización de los genitales. Estudios de androgenización prenatal en modelos de roedores indicaron además una supresión en la inducción hipotalámica de receptores de progesterona, esta supresión persiste en etapas postnatales, este cambio se ha asociado con el incremento de niveles de hormona luteinizante (LH), así como de ausencia de picos y declives de LH normales, inclusive con hiperandrogenemia en la edad adulta (30).

Aún quedan mecanismos específicos que deben ser determinados, pero estas observaciones nos demostraron el potencial que tiene la exposición in útero y su permanencia después del parto para la vida adulta. En humanos se sugiere con los resultados de experimentos animales que inclusive solo con la exposición a andrógenos en exceso, que esta exposición conlleve al desarrollo de PCOS; como única etiología parece poco probable, debido a la cantidad alta de aromatasas expresadas en la placenta humana que mitigarían esta exposición; así mismo el ovario fetal resulta una fuente de exceso de andrógenos poco probable debido a que se desarrolla hasta el 2do trimestre y su funcionalidad permanece en etapa quiescente hasta después del parto (5). La virilización congénita en otros modelos no se ha relacionado con el aumento de andrógenos o del receptor de andrógenos en sí, más bien con el cambio a nivel de los intermediarios en las vías de señalización de andrógenos posreceptores, por ejemplo, las prostaglandinas, que se entrecruzan con otras vías de

metabólicas, ejemplo de ese entrecruzamiento es la señalización del receptor de glutamato, esto influiría en una masculinización mediada por otras vías (14).

3.1.3.3. Entorno extrauterino

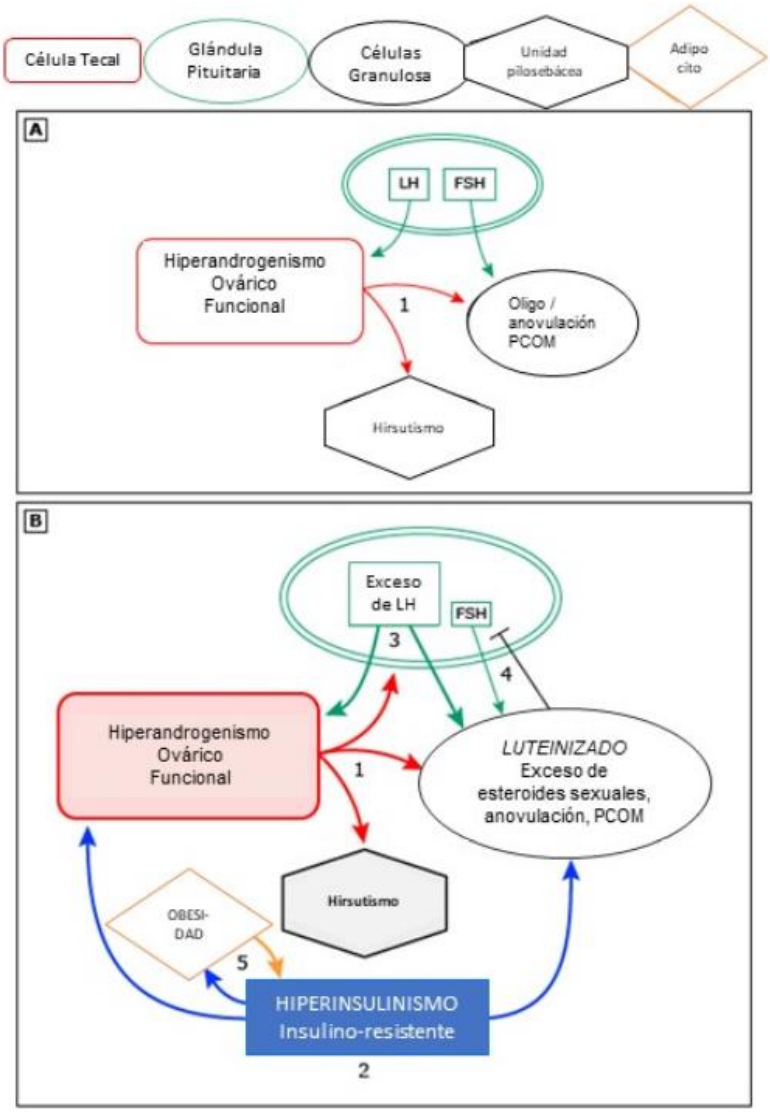
La hiperinsulinemia insulino-resistente se ha reconocido como un estado de resistencia a la insulina comúnmente asociados a PCOS, la obesidad ha sido la causa más común de tipo exógeno para la resistencia a la insulina, esta, causa una hiperinsulinemia compensatoria que a su vez promueve la anovulación en las mujeres con PCOS. Simultáneamente las pacientes que están ovulando a pesar de tener PCOS, son más insulino-sensibles que las que no ovulan. Así mismo se han comprobado que cualquier modificación, ya sea, tratamiento farmacológico o modificaciones al estilo de vida, que mejoren la sensibilidad a la insulina también mejoran la función ovárica y el ciclo menstrual (5). El hiperandrogenismo prepuberal causa un síndrome tipo-PCOS y que puede ser reversible cuando los niveles de andrógenos bajan a niveles normales y que si no descienden pueden ser alerta para alguna otra condición clínica; estudios en ratones transgénicos sugirieron que el objetivo clave es el cerebro, pues cuando se realizó una ablación selectiva de los receptores de andrógenos en el cerebro, de tipo completo o parcial en ratones con virilización peri puberal se cancela en estos ratones el fenotipo similar a PCOS, mientras que si se hacía la misma ablación en los receptores androgénicos pero de las células de la granulosa en el ovario, este fenotipo similar a PCOS persistía (30). La adrenarquia prematura parece aumentar dos veces más el riesgo para desarrollar PCOS, esta asociación aún es poco clara pero se han reportado en algunos estudios, se ha mencionado que la adrenarquia prematura ha sido una de las manifestaciones tempranas de la desregulación esteroidea que subyace a la patología de PCOS, inclusive en algunas poblaciones el primer riesgo considerado es un peso bajo al nacer, debido a que, relacionado a este, se han podido desarrollar ambas características adrenarquia y PCOS (5). Todo esto nos ha guiado a una etiología multipotencial, en la que todos los componentes mencionados nos pudiesen generar, en suma, el total del componente clave etiológico para el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico.

3.2. Antecedentes específicos

3.2.1. Fisiopatología

De acuerdo al modelo de Rosenfield et al. (5) se observó que el hiperandrogenismo ovárico funcional es universal en el síndrome de ovario poliquístico, es el punto cardinal de todas las características clínicas: hiperandrogenismo, oligo-anovulación y ovarios poliquísticos (Figura 2 panel A y B, #1). Por otra parte, al menos la mitad de los pacientes con hiperandrogenismo funcional presentan un grado anormalmente bajo de sensibilidad a la insulina, esta provoca una hiperinsulinemia insulino-resistente secundaria, que actúan en las células de la teca para agravar el hiperandrogenismo y en sinergia con los andrógenos para luteinizar prematuramente las células de la granulosa, además de estimular la acumulación de grasa (Figura 2 panel B, #2). A su vez, el aumento de andrógenos provoca un exceso de Hormona luteinizante (LH), que luego actúan como retroalimentación positiva sobre las células de la granulosa para empeorar el hiperandrogenismo (Figura 2 panel B, #3). La LH también estimula células de la granulosa luteinizadas para secretar estradiol que suprimen la secreción de FSH (Figura 2 panel B, #4), estos cambios iniciados por el hiperinsulinismo alteran finalmente la función de las células de la granulosa y exacerban aún más la morfología de ovario poliquístico con lo que dificultan aún más la ovulación. La obesidad por otra parte, aumenta la resistencia a la insulina y el aumento del hiperinsulinismo resultante agrava aún más el hiperandrogenismo (Figura 2 panel B, #5). Como ya se había planteado previamente el hiperandrogenismo ovárico funcional y la resistencia a la insulina tienen una base intrínseca, además de que se suman el exceso de adiposidad para la producción de andrógenos periféricos y la supresión de gonadotropinas debido a esta misma retroalimentación.

Fig.2 Fisiopatología en modelo minimalista del Síndrome de Ovario Poliquístico



Traducido y reproducido del inglés: Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. Endocrine Reviews 2016; 37:467.(5)

LH: Hormona luteinizante, FSH: Hormona folículo estimulante, PCOM: Morfología de ovario poliquístico

3.2.1.1. Hiperandrogenismo funcional ovárico (HFO)

El hiperandrogenismo funcional ovárico (HFO) es la clave de la patología, el generador de las características clínicas esenciales en la mayoría de los casos de PCOS: hirsutismo, oligo-anovulación y ovarios poliquísticos, y como mencionamos ya previamente parece ser una característica intrínseca del ovario que en las condiciones correctas desarrollan el síndrome

y su cuadro clínico característico, el exceso de andrógenos circulantes actúa en la unidad pilosebácea de la piel y puede llegar a causar las manifestaciones cutáneas características de síndrome como lo es el hirsutismo y el acné; así mismo un medio hiperandrogénico intraovárico causa una disfunción de las células de la granulosa lo que se manifiesta como oligoovulación o anovulación por la detención en el ciclo ovulatorio y a su vez la morfología ovárica poliquística. El HFO depende de una desregulación esteroidogénica en células tecales y una disfunción de las células de la granulosa (5).

3.2.1.2. Alteraciones en las gonadotropinas

Se reconoció un exceso en la secreción de las gonadotropinas, así como un aumento de la adiposidad, todo esto parece estar más relacionado con la desregulación de la esteroidogénesis y/o la hiperinsulinemia, más que por patrones propios, estas características son de tipo inconsistente entre las mujeres que padecen PCOS, es por eso que no se consideran una característica clínica necesaria para el diagnóstico, pero están usualmente presentes, a continuación, se discutieron un poco de estas alteraciones.

La hormona luteinizante (LH) es necesaria para la expresión de enzimas esteroidogénica, debido a que PCOS es una patología gonadotropina-dependiente, es decir para lograr el hiperandrogenismo funcional ovárico es necesario la vía de la esteroidogénesis en la que actúan las gonadotropinas. Cualquier tratamiento que suprima por ejemplo los niveles de LH, como los anticonceptivos orales de progesterona/estrógenos, suprimirán a su vez el hiperandrogenismo ovárico (5). Cuando el hiperandrogenismo es moderado causa secundariamente una elevación de LH, el incremento de LH usualmente es acompañado de un incremento en la hormona folículo estimulante (FSH), subsecuentemente si esta la FSH se eleva en condiciones normales desensibilizaría los receptores de LH y se detendría la producción excesiva de andrógenos, sin embargo, este efecto que puede ser protector, es anulado si existe un ambiente hiperinsulinémico e incluso si existe una expresión aumentada de DENNDA1.V2 en el individuo, puesto que el ovario se vuelve altamente respondiente a LH y esto contribuye al aumento de su producción de andrógenos, así bien, se piensa que el incremento en los niveles de LH es debido a la interferencia producida por los andrógenos en la retroalimentación negativa de la progesterona, esto quiere decir que

entonces el exceso de LH en pacientes con PCOS es el resultado más no la causa del exceso de andrógenos (5).

3.2.1.3. Obesidad

Al igual que con la resistencia a la insulina, aproximadamente la mitad de las pacientes PCOS son obesas, y de las no obesas un tercio de ellas tienen un aumento en la grasa intrabdominal (31). La razón de la prevalecía tan alta de obesidad en esta patología no se encontró completamente clara, el hiperinsulinismo secundario a la resistencia a la insulina de estas pacientes parece ser un factor sustancial pero aún se sigue investigando cual es la causa de obesidad en estas pacientes. Corbould concluyo con su equipo que en contraste con las células del musculo esquelético y los fibroblastos, no existe una evidencia de defectos intrínsecos para la señalización de insulina en el linaje de los adipocitos en células de pacientes con PCOS, lo que indica que la resistencia a la insulina de estas células proviene de un factor medioambiental o en el entorno de estas células adiposas, la señalización de la insulina es de mucha importancia pues dentro de sus funciones esta también la de regular el tamaño y la función del tejido adiposo blanco de depósito, estimulando la adipogénesis y la lipogénesis así como inhibiendo la lipolisis(32).

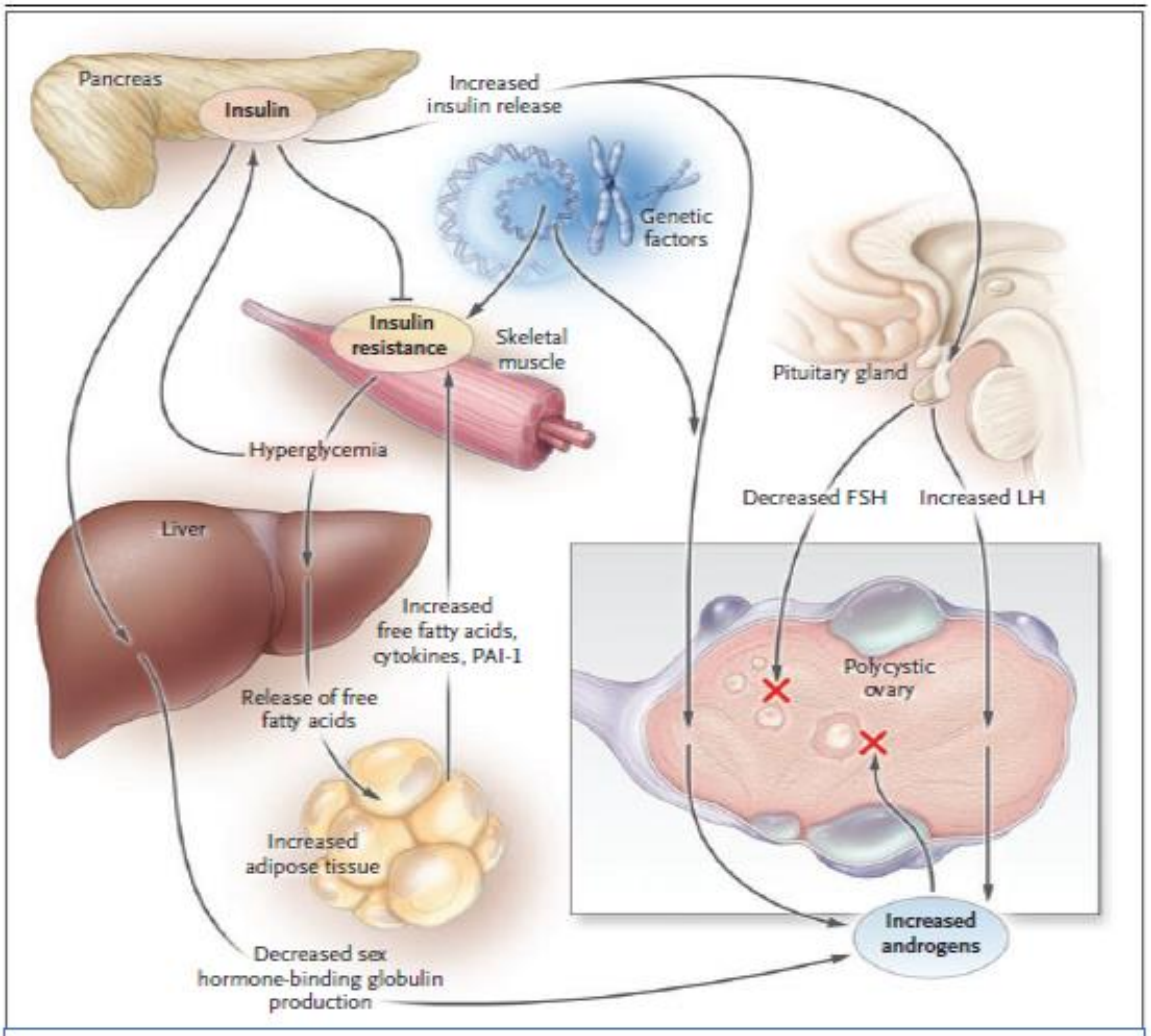
La adolescencia es la etapa donde se pueden observar el desarrollo de primeros rasgos para PCOS, también debe ser considerado un periodo crítico para el establecimiento de la población de adipocitos, esto contribuye a la teoría en la que parte de la etiología de la obesidad puede provenir de un defecto intrínseco del desarrollo en el linaje de los adipocitos. Los andrógenos inducen una disfunción del tejido adiposo, con efecto en el metabolismo de los lípidos, el desarrollo de resistencia a la insulina, y la expansión de la masa grasa (31). La obesidad puede ser un agravante del hiperandrogenismo ovárico funcional al incrementar la resistencia a la insulina, el mecanismo por el cual la obesidad causa resistencia a la insulina aún se mantiene en estudio, la grasa visceral contribuye de una mayor manera a la resistencia a la insulina que la grasa subcutánea abdominal, debido a su respuesta lipolítica aumentada a las catecolaminas, la lipolisis de grasa visceral “mejorada” es exclusiva de PCOS y no se atribuye al exceso de andrógenos, en cambio, los ácidos grasos libres y el diacilglicerol parecen promover la resistencia a la insulina en el hígado y en el músculo, respectivamente. Se ha observado que las mujeres con PCOS

poseen una actividad de tejido adiposo marrón disminuido a comparación del tejido adiposo blanco, esto debido posiblemente al incremento de adiposidad central, la actividad del tejido adiposo marrón observado tienen una menor actividad comparada con controles y una termogénesis negativamente asociada con los niveles de andrógenos en PCOS (33).

3.2.1.4. Hiperinsulinemia por insulino-resistencia

La insulina se reconoció como el regulador principal en la homeostasis de la glucosa, estimulando la captación de glucosa a las células como respuesta a la unión con su receptor en células de órganos diana, tales como los adipocitos, el musculo esquelético, musculo cardiaco. Así como este efecto, la insulina también provoca una supresión hepática de la gluconeogénesis, la insulina también suprime la lipolisis, resultando en un decremento de ácidos grasos libres circulantes y esto media la acción de la insulina en la producción de glucosa hepática (34). La resistencia a la insulina, se ha definido tradicionalmente como una disminución de la habilidad de la insulina para mediar las acciones metabólicas relacionadas a esta: la capación de la glucosa, la mediación de la gluconeogénesis y lipolisis etc., requiriendo un incremento en la demanda de insulina para cumplir con estas acciones, conllevando a una hiperinsulinemia, con los avances en las investigaciones para este tema se demostró que la insulina tenía otros efectos metabólicos, mitogénicos y en las acciones reproductivas, y que, al presentarse la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia estas vías también son afectadas (35) (Fig.3). Dentro de estas nuevas vías y su afectación se catalogó a PCOS, con una IR intrínseca presente en gran parte de las pacientes con este síndrome, las características metabólicas de este estado están agravadas por la obesidad, pero es necesario decir que la resistencia a la insulina es significativamente independiente de la obesidad (4). Para la IR reconocemos que parece establecerse durante la etapa de la adolescencia, pudiendo incrementar su resistencia conforme los años y los hábitos higiénico-dietéticos de nuestras pacientes, la tolerancia a la glucosa se va deteriorando progresivamente a través del tiempo, incrementando la disfunción de células beta-pancreáticas, aproximadamente el 10% de mujeres con PCOS tendrán Diabetes tipo 2 a la edad de 40 años (4).

Fig. 3 Características fisiopatológicas de PCOS en relación a IR



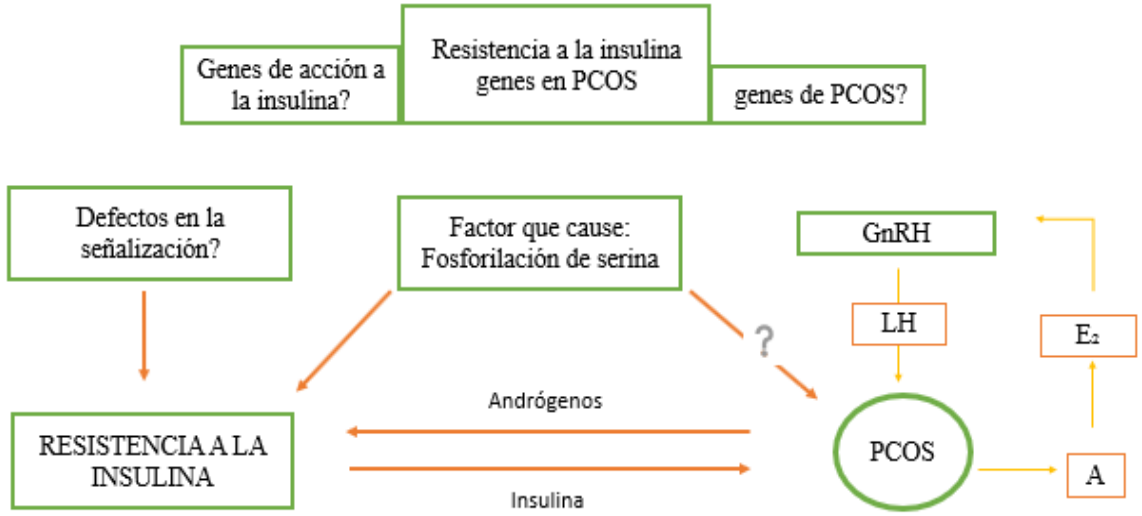
La hiperinsulinemia compensatoria secundaria a una resistencia a la insulina estimula la producción de andrógenos en el ovario genéticamente predispuesto para desarrollar PCOS. La causa de que el desarrollo folicular se detenga y genere una anovulación es debida a la secreción anormal de gonadotropinas, FHS y LH incrementado por la IR, el exceso de andrógenos intraováricos, los efectos directos de la insulina, todos estos en combinación.. La resistencia a la insulina aunada a factores genéticos, podrán direccionar a una hiperglicemia y un perfil cardiovascular de riesgo

Traducido y reproducido del inglés: Nestler John E. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome. The New England Journal of Medicine. 2008; 358:47-54. (36)
LH: Hormona luteinizante, PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1

Los mecanismos moleculares por los que la resistencia a la insulina en PCOS genera un estado hiperinsulinémico sostenido y que forma parte de la fisiopatología del mismo síndrome aún siguen estudiándose por diversos investigadores (37), pero las observaciones

previas han llevado a la hipótesis de que parte de las causas del hiperandrogenismo y anovulación tienen un origen hiperinsulinémico, hallazgos de correlaciones positivas significativas entre insulina y niveles androgénicos en PCOS sugieren una simbiosis, potencializando así características patológicas para ambos cuadros (38). Las acciones ováricas directas de la insulina están ampliamente descritas, así como sobre la esteroidogénesis e incluso algunos estudios sobre la señalización de la insulina en el control ovulatorio, la resistencia a la insulina (IR) es significativamente independientemente de la obesidad ambas características de las mujeres con PCOS se relacionan con una vía diferente que implica, a su vez, un enfoque diferente para su manejo (5). Las características metabólicas y las manifestaciones clínicas de la resistencia a la insulina están fuertemente asociadas con PCOS, pero aún no son considerados parte de los criterios diagnósticos a pesar de que al menos la mitad de los casos de PCOS reporta hiperinsulinismo (36), la importancia de este factor a través de la patogénesis del síndrome se relaciona con la esteroidogénesis desregulada y la producción excesiva de andrógenos (38). Más de la mitad de los casos de PCOS, se presentan con resistencia a la insulina y su compensatoria hiperinsulinemia, esta hiperinsulinemia agrava el cuadro característico de PCOS, además de ejercer efectos distintos dependiendo del tejido que se está estimulando, esta resistencia a la insulina se reconoce de origen intrínseco e independiente del grado de obesidad de estas pacientes (Fig.4) (39).

Fig. 4 Diagrama de asociación entre IR y PCOS



Traducido y reproducido del inglés: Dunaif Andrea. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. Endocrine Reviews 1997; vol.18. No 6.(40)

LH: Hormona luteinizante, GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina, PCOS: Síndrome de ovario poliquístico, IR: resistencia a la insulina

Este esquema propone como podría ser la asociación de la resistencia a la insulina y el síndrome de ovario poliquístico. Un solo factor que logre ocasionar una fosforilación de serina en el citocromo P450c17, lograría ser la enzima clave reguladora para la síntesis de andrógenos ocasionando el hiperandrogenismo característico de PCOS, aunado además a la generación de resistencia a la insulina. La acción de la insulina a través de su receptor incremente la esteroidogénesis y la liberación de LH, y a su vez los andrógenos amplifiquen la asociación que se produce con la resistencia a la insulina y PCOS, finalmente los genes que podrían estar relacionados con las diferentes etapas de la fisiología de manera conjunta o individualmente aún se encuentran inciertos.

La hiperinsulinemia no se considera la causa especifica de la disfunción Tecal característica de PCOS, sin embargo, en el tejido musculo esquelético y el hígado se desarrolla una resistencia a la insulina y aparece consecuentemente una hiperinsulinemia compensatoria. Esta hiperinsulinemia se ha visto que presenta acciones en los ovarios, puesto que las vías de señalización para las acciones de la insulina en el tejido ovárico permanecen insulino-sensible (4), en el ovario este aumento de la insulina hace sinergismo con la hormona luteinizante (LH) para incrementar la producción de andrógenos, y esto además una luteinización prematura de las células de la granulosa, al final estas acciones terminan por agravar el hiperandrogenismo de las pacientes, así como el desarrollo de la morfología de ovarios poliquísticos característica en los estudios de imagen, a su vez generan una oligo-anovulación y ciclos menstruales anormales que impactan en la fertilidad de las pacientes.

Esta resistencia a la insulina también promueve el aumento de tejido adiposo y condiciona a obesidad, siendo esta un agravante más para el estado de resistencia a la insulina en el que encontramos a las pacientes con PCOS (36).

El estado de hiperinsulinismo es un importante factor agravante para la patogénesis de PCOS, puesto que promueve el hiperandrogenismo funcional ovárico previamente discutido y dependiendo de la severidad en la que se encontremos a las pacientes la resistencia a la insulina puede ser correlacionado con la severidad del hiperandrogenismo, la severidad y sintomatología de la anovulación y la prevalencia de la morfología de ovario poliquístico (4). Entonces para comprender este ciclo vicioso, se tiene que saber que la hiperinsulinemia sensibiliza las células de la teca para que aumenten su respuesta a LH, esto ya previamente desregulado de manera intrínseca y que genera un exceso de andrógenos gonadales, esto lo logra a partir de revertir la desensibilización homóloga inducida por la LH cuando se une a su receptor, lo que entonces genera un aumento en la actividad del citocromo P450c17 (6). Por otra parte, la insulina se ha visto aumenta la formación de testosterona por vía de la enzima 17-beta-hidroxiesteroidea deshidrogenasa tipo 5, por la vía de la transcripción del factor KLF15, esto finalmente resulta en una estimulación de la adipogénesis. Y como tercera aportación de la insulina en exceso se conoció que también crea una sinergia con el exceso de andrógenos y la FSH para inducir una prematura aparición de receptores de LH en las células de la granulosa lo que ocasiona una prematuridad en la luteinización de estas mismas células y detiene la maduración del folículo en desarrollo (41).

Lo que aún parece estar en controversia es si el hiperandrogenismo es el causante de la resistencia a la insulina y se han reconocido en distintos estudios que la administración oral de andrógenos o dosis para virilización pudieran causar resistencia a la insulina (38), algunos otros, mencionan que un modesto aumento en los andrógenos no causa resistencia a la insulina en mujeres, sin embargo, la revocación del exceso de andrógenos en PCOS no mejoró la resistencia a la insulina en la mayoría de los estudios presentados por Corbould en su artículo de revisión (42), entonces bien, aún sigue estando en debate esta parte importante de la fisiopatología.

3.2.2. Características clínicas

El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) se observó como la causa más común de infertilidad en mujeres en edad reproductiva (17), este síndrome usualmente inicia con manifestaciones durante la adolescencia y es caracterizado principalmente por disfunción ovulatoria e hiperandrogenismo, es un síndrome muy heterogéneo tanto clínica como bioquímicamente. Las características clínicas principales de PCOS se consideran parte de los criterios diagnósticos para este, a continuación, se describió el abanico de diversas características que puede presentar este síndrome y fueron divididos por grupos: anormalidades reproductivas, manifestaciones de hiperandrogenismo, anormalidades metabólicas y un apartado extra para recordar algunas otras características modificadoras de la calidad de vida de las pacientes con PCOS.

3.2.2.1. Anormalidades reproductivas

Disfunción menstrual - está es caracterizada por oligomenorrea o amenorrea, causada por una ausencia o disminución de la frecuencia en la ovulación, estas se presentan de manera clásica en la etapa peri puberal, las mujeres afectadas normalmente presentan una menarca retrasada e incluso normal, pero esta es seguida de ciclos irregulares que no corrigen con la edad, algunas otras mujeres aparentemente presentan ciclos normales que después se vuelven a ciclos irregulares y que se han asociado a una ganancia de peso corporal (fig.5) (21, 43).

Fig.5 Disfunciones menstruales patológicas

Imagen desarrollada por el tesista (21, 43, 44).

Las anteriores disfunciones menstruales, presentadas en la figura 5, sugieren por extensión una anovulación anormal, esto cambios no solo son de una sola etiología y pueden ser compatibles también con alguna otra alteración como, por ejemplo, insuficiencia lútea, hiperplasia glandular quística etc., esto incluso puede ser dado por el efecto directo del exceso de andrógenos (43). Las guías internacionales recomendaron no etiquetar como PCOS a un hiperandrogenismo como causa de anormalidades menstruales en adolescentes, sin haber transcurrido un lapso de persistencia de al menos dos años, la recomendación es asignarlas a un diagnostico "de riesgo para PCOS" para evitar diagnósticos erróneos para los cambios peri puberales fisiológicos normales de la adolescencia además de una revaloración después de transcurrido algún tiempo o en presencia de algún otro síntoma agregado (14, 43).

Dinámica alterada de las gonadotropinas - Si bien no todas, pero la mayoría de las mujeres con PCOS pueden presentar una anormalidad en la dinámica secretora de las gonadotropinas, la alteración más común se trata del incremento de niveles de hormona luteinizante (LH), así como una alteración a la alta en la frecuencia de los pulsos y la amplitud de los pulsos de LH (14, 43). El encontrar elevación de LH en sangre dependerá del momento en el que se tome la muestra, de que tan reciente esta la medición del último

periodo menstrual, de la actividad ovárica y del uso de anticonceptivos orales, así como inversamente relacionado con el índice de masa corporal de la paciente (45). Las concentraciones séricas de hormona folículo estimulante (FSH) en PCOS pueden estar tanto normales como bajas, conduciendo a una razón elevada entre LH/FSH comparado con un ciclo normal incluso en una fase folicular temprana de mujer sana (17). Se ha mantenido la propuesta de que la androgenización prenatal genera una programación en el feto femenino para que en la pubertad esta mujer desarrolle un hiperandrogenismo ovárico, un exceso de LH, e incluso una resistencia a la insulina, todo esto construyendo el fenotipo para PCOS (46).

Riesgo para cáncer endometrial - En PCOS existe una estimulación crónica del endometrio uterino por estrógenos, sin una compensación por progesterona, debido a los niveles crónicamente disminuidos, esto, asociado además a la característica anovulatoria de PCOS, ha resultado en un factor de riesgo para desarrollar hiperplasia endometrial y carcinoma endometrial. En un estudio de cohorte danés, que incluyó alrededor de 12,000 mujeres con PCOS, se reconoció un riesgo incrementado tres veces mayor para cáncer de endometrio en mujeres con diagnóstico de PCOS, a su vez, el estudio reportó una falta de asociación para el riesgo de cáncer de seno y ovario en mujeres diagnosticadas de PCOS (47). Estos mismos datos son apoyados por un metaanálisis, donde se observó un incremento en el riesgo de cáncer endometrial, sin encontrar un incremento en el riesgo para cáncer de ovario y/o seno en comparación de un grupo control de edades similares a las pacientes con PCOS. Sin embargo, se necesita más investigación al respecto, en específico evaluando la edad de las mujeres, si se utilizaron distintos tipos de criterios diagnósticos, si existieron los factores de riesgo asociados como el tabaquismo etc., además de una cuestión esencial, que es el tratamiento específico dado a estas pacientes con PCOS (14).

Anormalidades ováricas - La característica ovárica clásica de PCOS son folículos antrales y preantrales pequeños y múltiples. En el ultrasonido, los criterios de Rotterdam describieron que se deben tener la presencia de al menos 12 o más folículos por ovario, midiendo estos de 2 a 9 milímetros de diámetro o un incremento de volumen ovárico >10mL (calculado con una fórmula 0.5 x largo x ancho x espesor) esto, debido a que el desarrollo

y la función folicular se encuentran alterados, una dinámica del desarrollo folicular anómala tiene como consecuencia el crecimiento del antro folicular que se queda detenido cuando llega a un diámetro de entre 5-8 milímetros de diámetro, sin lograr el completo desarrollo para llegar a ser un folículo maduro destinado a ovular (48). Aunque existe la evidencia de un medioambiente endocrino anormal en el ovario, también existe la teoría de que la pausa en el desarrollo ovárico sea un defecto intrínseco de la foliculogénesis ovárica de las pacientes con PCOS, los ciclos menstruales en la adolescencia difieren solo levemente de los ciclos en edad reproductiva adulta, los ciclos más cortos de 19 días y más largos que 90 días son anormales a cualquier edad. El 75% de los ciclos menstruales varían en el rango entre 21 a 45 días el primer año después de la menarca y el 95% de las adolescentes alcanzan un ciclo menstrual regular entre 21 a 38 días para el 4to año después de su menarca (43).

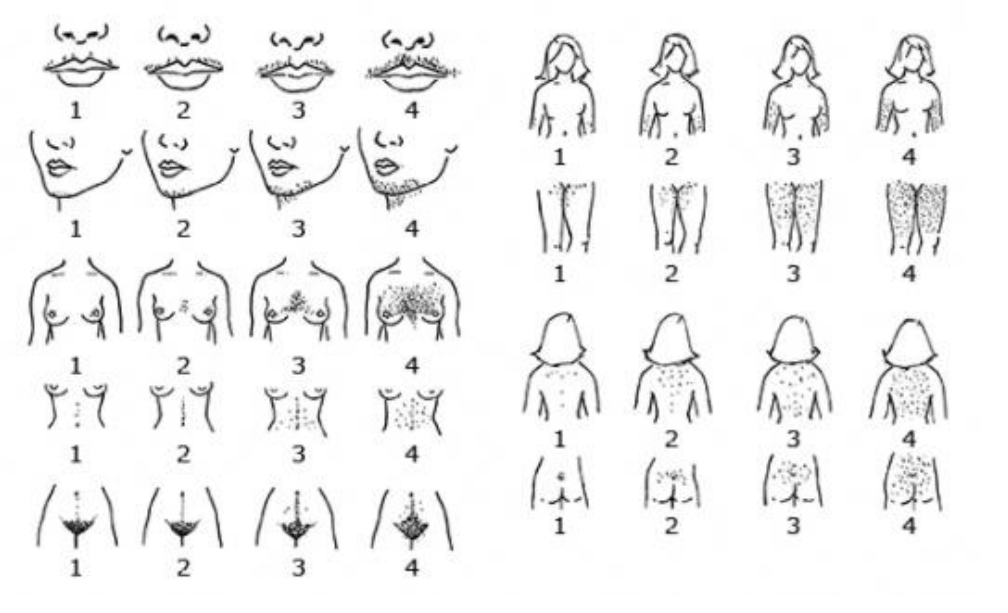
Infertilidad - Las mujeres con PCOS debido a su condición, presentan ovulaciones de manera infrecuente o inexistentes es por ello que les cuesta más trabajo concebir y muchas de las veces es hasta el momento que están tratando de concebir que se dan cuenta de la afectación. Algunos estudios también describieron un incremento en la tasa de pérdidas de embarazos y la tasa de abortos espontáneos, se encontraron entre 20-40% más alta que la población obstétrica general, así como también tienen un riesgo incrementado de complicaciones adversas en el embarazo y neonatales(21). En 2013 un metaanálisis demostró el riesgo aumentado para diabetes mellitus gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, así como preclamsia, parto pretérmino y peso bajo al nacimiento, esto comparándolo con controles sanos (49).Las mujeres con PCOS pueden tener múltiples factores que contribuyen a la infertilidad, estos factores pueden ser, la resistencia a la insulina, la obesidad y el hiperandrogenismo, esto fue observado cuando mujeres con PCOS presentaron una tasa baja de concepción relativa a la de ovulación lograda con terapia de fertilidad, ejemplo de ello la terapia con citrato de clomífero, en múltiples estudios, este presento una tasa de efectividad mayor cuando se combinó con modificaciones al estilo de vida, metformina, etc. (14).

3.2.2.2. Manifestaciones de hiperandrogenismo

El hiperandrogenismo se considera parte de los criterios diagnóstico para PCOS, estas manifestaciones pueden ser muy variadas, clínicamente observándose como hirsutismo, acné, calvicie con un patrón masculino etc. A continuación, se describieron la situación clínica de los más representativos encontrados en mujeres con hiperandrogenismo relacionado a PCOS (14).

Hirsutismo - El hirsutismo definido clínicamente como una cantidad en exceso de vello sexual que aparece en un patrón de distribución masculino, es decir, el exceso de vello terminal (grosor y pigmentación alta) en el cuerpo, este, distribuido en patrones masculinos, comúnmente en el área del bigote, en barbilla, peri areolar, en la línea alba, espalda, huecos inguinales, caras internas y posteriores de los muslos etc. Por lo general se clasifica de acuerdo con el sistema de Ferriman-Gallwey (50), este cuantifica la extensión del crecimiento del vello en las zonas más sensibles a los andrógenos (Fig. 6). Dependiendo de la población que se evalué esta puntuación se modifica; en México, la guía de práctica clínica considera un score anormal a partir de 8 puntos y nos menciona que las pacientes con PCOS presentan hirsutismo aproximadamente en un 75% (21).

Fig.6 Clasificación de Ferriman-Gallwey, grados de severidad del hirsutismo en mujeres



Traducido y reproducido del inglés: Hatch R, Rosenfield RS, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol 1981; 140:815 (51)

Cada uno de las 9 áreas del cuerpo que es más sensible a los andrógenos es asignada con una puntuación del 0 (sin vello) al 4 (francamente virilizado el vello). Se considera hirsutismo focal con una puntuación del 1-7 esta es una variante normal, y un hirsutismo generalizado con puntuaciones de 8 o más, la clasificación final se modifica por etnia.

Acné - El acné es un cuadro variablemente expresado en individuos con PCOS, es la manifestación cutánea más común de hiperandrogenismo en adolescentes (52), mientras que el acné de tipo comedónico es común durante la adolescencia, la presencia de cuadros moderados a severos y de características inflamatorias, así como de tipo persistente durante los años alrededor de la menarca nos debe hacer descartar una causa hiperandrogénica. En cuadros de moderados a severos suele haber tratamiento médico para el cuadro cutáneo, que a su vez pueden enmascarar el hiperandrogenismo de base y así retrasar el diagnóstico; mientras que una respuesta pobre al tratamiento tópico o antibióticos orales y sería indicación para realizar estudios de laboratorio para andrógenos y función endocrina (43).

Alteraciones bioquímicas - El andrógeno más frecuentemente medido es la testosterona (T), total o libre, después le sigue la androstenediona (A4), y la dehidroepiandrosterona (DHEA) así como su metabolito, estos también pueden ser medidos. La testosterona es el andrógeno sérico más importante para el diagnóstico de PCOS en mujeres debido a que este se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y a otras proteínas como la

albumina y solo la parte libre es la que puede entrar en acción con los tejidos diana y producir los síntomas característicos de PCOS, la medición de testosterona libre es más sensible que la medición de testosterona total para el diagnóstico de desórdenes hiperandrogénicos, sin embargo, tiene ciertas limitantes como lo son, el método de medición poco disponible por su complejidad y costo, es por ello que existen también las otras moléculas disponibles que pueden ser medidas (53). La medición de testosterona total varía dependiendo de la cantidad unida a la proteína SHBG, se sugiere agregar la medición de dihidrotestosterona formada por la actividad de 5alfa-reductasa, ambos andrógenos actúan en el receptor de andrógenos pero esta segunda presenta una acción con duración más prolongada que la testosterona, es por ello que en ciertas ocasiones las concentraciones séricas de testosterona no necesariamente correlacionan con la actividad biológica en los tejidos diana (54), así mismo la A4 y la DHEA así como su metabolito tienen un uso limitado para el diagnóstico de PCOS, debido a sus variaciones, esta última se ha asignado principalmente para la producción de andrógenos adrenales (53).

3.2.2.3. Anormalidades metabólicas

Existen múltiples anormalidades metabólicas dentro de la patología de PCOS, de manera intrínseca y pilar de muchas condiciones para PCOS encontramos a la resistencia a la insulina (IR); así como de manera progresiva por la falta de tratamiento adecuado en pacientes con PCOS encontramos el síndrome metabólico, el hígado graso, obesidad etc. Estas anormalidades se deber tener en cuenta para todos los posibles escenarios, logrando así un diagnóstico integral y conjugarlo con los abordajes terapéuticos adecuados que se deben emplear para blancos específicos. La resistencia a la insulina, así como sus manifestaciones están fuertemente asociadas a PCOS, si bien la mayoría de las investigaciones concuerdan que al menos la mitad de las mujeres con este síndrome tienen resistencia a la insulina y que la mayoría de la hiperinsulinemia secundaria a resistencia a la insulina se encuentra independiente de la obesidad a comparación con mujeres sanas, observamos que existen muy pocos estudios que determinen su exacto manejo para PCOS (14, 39).

Resistencia a la insulina (IR) - Además de la acantosis nigricans como signo patognomónico, la IR no es algo que pueda ser visible a simple vista, más bien es un estado

metabólico importante de afectación en todo el organismo y que aún se siguen descubriendo la magnitud de sus efectos tejido por tejido y que para su evaluación diagnóstica es necesaria primero que nada la sospecha clínica, teniéndola siempre presente y agregando métodos de laboratorio dirigidos. La acantosis nigricans es un indicador de resistencia a la insulina y su severidad es directamente correlacionado con el grado de IR que el paciente tenga, es una lesión en la piel caracterizada clínicamente por placas de hiperqueratosis de color café a negro, pueden ser de textura papilomatosa o terciopelo, usualmente en áreas intertriginosas del cuello, axilas etc., se puede observar en la exploración física en un gran porcentaje de mujeres con PCOS, esta característica está presente usualmente pero no necesariamente acompañada de obesidad y puede presentarse previo al establecimiento de los síntomas clásicos de PCOS (14). La resistencia a la insulina como se dijo previamente es la piedra angular que se debe tener en cuenta para prevenir y mejorar a largo plazo la condición metabólica de nuestra paciente con PCOS, previniendo complicaciones como DT2, enfermedades cardiovasculares etc. es por ello que el diagnóstico oportuno y las medidas terapéuticas deben ser precisas y de una aplicación estandarizada (43).

El estar de oro para el diagnóstico de IR pieza clave de PCOS, es la pinza hiperinsulinémica-euglicémica, esta técnica evalúa cuantitativamente la captación de la glucosa como acción de la insulina en todo el cuerpo, infusionando dosis de insulina y manteniendo niveles euglicémicos con las infusiones de glucosa a la par, midiendo los niveles y ajustando basándose en determinaciones de glucosa en el flujo arterial; en individuos normales el músculo esquelético dispone del 85% de esta glucosa, una masa más grande de grasa corresponde a una disposición mayor para esta área, además se suma una valoración en la producción de glucosa endógena durante la misma prueba. Debido a que esta prueba es compleja, costosa e invasiva, hay opciones diagnósticas más accesibles como lo son: glucosa plasmática en ayunas, insulina plasmática en ayunas, el test de tolerancia a la glucosa y los índices de sensibilidad a la insulina, estos pueden ser sustitutos confiables si se reconoce su adecuada interpretación (55).

Obesidad - La obesidad tuvo una prevalencia reportada entre el 30% y hasta el 70% en mujeres con PCOS (52). PCOS es la patología endocrina relacionada con obesidad más común en mujeres, sin embargo, hay que reconocer el tipo de obesidad al cual estamos

relacionando PCOS, puesto que en general nuestra población tiene una alta prevalencia en obesidad, la obesidad relacionada a PCOS debe ser de distribución androide en su mayoría, casi un 70% de la obesidad asociada a este síndrome es de este tipo; a diferencia de la mujer en población en general que presenta una obesidad con distribución de la grasa de tipo ginecoide (14). La obesidad central o de tipo androide además es un componente del síndrome metabólico y es estrechamente relacionada a la IR, esta juega un papel vital en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares e incluso ciertos tipo de cáncer. Este riesgo se vio incrementando por la grasa intrabdominal e independientemente de la medición del peso y el índice de masa corporal, es por ello que se debe normalizar la medición abdominal, ya sea con la medición de la cintura, el radio de cintura cadera o la medición de grasa abdominal por estudio de imagen etc. Para así no pasar por alto personas con peso "adecuado" pero con grasa abdominal que condicione un riesgo metabólico (14, 39).

Síndrome metabólico (**MetS**)- Resulta de la interacción entre la resistencia a la insulina y la obesidad durante los años de pobre manejo de la paciente con PCOS, las características del síndrome metabólico son: obesidad central, una hiperglicemia, triglicéridos elevados, una disminución específica de la lipoproteína de alta densidad (HDL) e hipertensión, y tres o más de estos hallazgos confieren un alto riesgo cardiovascular en adultos (14). El síndrome metabólico se encontró mayormente prevalente en adolescentes con PCOS (25%) en comparación con adolescentes sanas y se considera 3 veces más común en mujeres adultas con PCOS, que el esperado para la edad, etnia o índice de masa corporal a comparación de la población en general (28). En general el porcentaje de PCOS que padecen síndrome metabólico es dos veces más que el de la población en general, si se valoran, comparados por edad (43) en otro estudio la prevalencia de síndrome metabólico en mujeres con PCOS es aproximadamente de 47%, en comparación de un 4%, en controles emparejados por edad sin irregulares menstruales ni hirsutismo (56). Un tercer ejemplo de esta prevalencia en PCOS es en un ensayo controlado aleatorizado en pacientes con PCOS, en el que se observó un 33.4% de sujetos con síndrome metabólico, principalmente en mujeres con un nivel más elevado de insulina (57).

Diabetes tipo 2 (DT2)– Individuos con PCOS mantienen un alto riesgo para el desarrollo de esta patología, particularmente si la paciente tiene un familiar de primer grado con

Diabetes, respondiendo a un componente aparentemente hereditario para la disfunción de la célula beta pancreática, este riesgo, además, se planteó independiente del índice de masa corporal (52). Este riesgo además se teorizó debido a la naturaleza familiar del PCOS, pensando en que pudiera existir un vínculo para el desarrollo de Diabetes y su relación no está completamente clara aún, pero existen múltiples estudios discutiendo diferentes características que pudiesen ser clave como la fosforilación de serina en el receptor de insulina, la interacción del gen CYP17, como parte de los mecanismos relacionados etc., algo que si está completamente claro es el factor de riesgo que conlleva la IR sin tratamiento adecuado para el desarrollo de esta enfermedad crónica degenerativa no curable y con múltiples complicaciones que generan una importante afectación en el gasto público en salud de este país (57).

Hígado graso no alcohólico - Ha sido identificado como una posible complicación patológica, frecuente en pacientes con PCOS; una actividad aminotransferasa (ALT) anormal se ha encontrado presente en mujeres con PCOS. En el estudio de Shwimmer y colaboradores el 30% de mujeres con PCOS presentaban una actividad anormal de esta, excluyendo otras causas que pudieran corresponder a enfermedad de hígado graso no alcohólico, finalmente se concluyó su relación con PCOS y grado de resistencia a la insulina (58). En el estudio de Setji en 2006, los triglicéridos altos, una HDL baja, así como una alta insulina en ayunas se asociaron así mismo con una alteración de la actividad aminotransferasa, algunas mujeres ya presentaban signos de fibrosis, así como evidencia de hígado graso no alcohólico (59). Es por ello que es necesario reconocerlo a tiempo, debido al contraste que se tiene de actividad de ALT en población normal en comparación con población PCOS y el cambio provocado debido a la resistencia a la insulina (58).

Trastornos del sueño - El hiperandrogenismo, la obesidad y la IR, todos estos componentes de forma independiente, poseen un riesgo para el desarrollo de trastornos del sueño (5). La apnea obstructiva del sueño está asociada a síndrome metabólico y en algunos estudios se encontró que es una patología común en mujeres con PCOS obesas (60), en la mayoría de ellos se afirma una asociación con alteraciones del sueño, ya sea la pobre calidad del sueño, somnolencia diurna, e incluso llegando hasta apnea obstructiva del sueño (5). La severidad de los trastornos de sueño se encontró correlacionada con el número de

características de síndrome metabólico con el que contaban las pacientes (60), así como la tolerancia a la glucosa parece estar directamente relacionada con la severidad del trastorno de sueño y los predictores más fuertes fueron la concentración de insulina plasmática en ayuno y la razón entre glucosa a insulina. Estas consideraciones incrementaron el riesgo a largo plazo para desordenes cardiometabólicos asociados con ambos síndromes PCOS y apnea obstructiva del sueño (61).

Dislipidemia - Una gran parte de los estudios de mujeres con PCOS han demostrado un incremento en los lípidos, tanto de colesterol, triglicéridos, y proteína de baja densidad (LDL), así como una disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL) correlacionadas consistentemente con la resistencia a la insulina de las mujeres (5). En una revisión de 195 pacientes con PCOS obesas y no obesas e individuos controles pareados por peso, se encontró un incremento en el colesterol LDL, en ambos tipos de individuos con PCOS cuando se compararon contra los controles (62), además de esto las mujeres con PCOS fueron más probables de incrementar la proteína de baja densidad (LDL) de tipo densa, asociada fuertemente con el incremento en el riesgo de enfermedad coronaria (63). La presencia de obesidad, resistencia a la insulina junto con la dislipidemia pudo predisponer a las pacientes con PCOS, al desarrollo de una enfermedad coronaria y enfermedades cardiovasculares (ECV), sin embargo, el riesgo concreto de PCOS para la enfermedad coronaria no está bien establecido, existiendo algunos hallazgos que pudieran concordar con un riego para enfermedades cardiacas de tipo metabólico (5).

3.2.2.4. Otras alteraciones

Los trastornos de la alimentación - También son comunes estos trastornos dentro de las pacientes que presentan PCOS debido a las consideraciones dietéticas que deben afrontar a largo plazo, en particular la bulimia nerviosa es una de las más relacionadas a PCOS (5), la bulimia nerviosa incrementada en frecuencia en las pacientes con PCOS incluso se ha observado relacionada con la sensibilización a los andrógenos, debido a que estos regulan y tienen efecto en la estimulación del apetito y podrían así perjudicar en el comportamiento y control de los impulsos, promoviendo así un comportamiento de tipo bulímico (64). Las mujeres con PCOS que concurrentemente presentan síntomas de ansiedad independiente del grado de obesidad, tienen un riesgo significativamente incrementado cuando se les

aplico el cuestionario de examinación para trastornos en la alimentación, sugiriendo la necesidad de un escrutinio rutinario para trastornos alimenticios en esta población en específico (65).

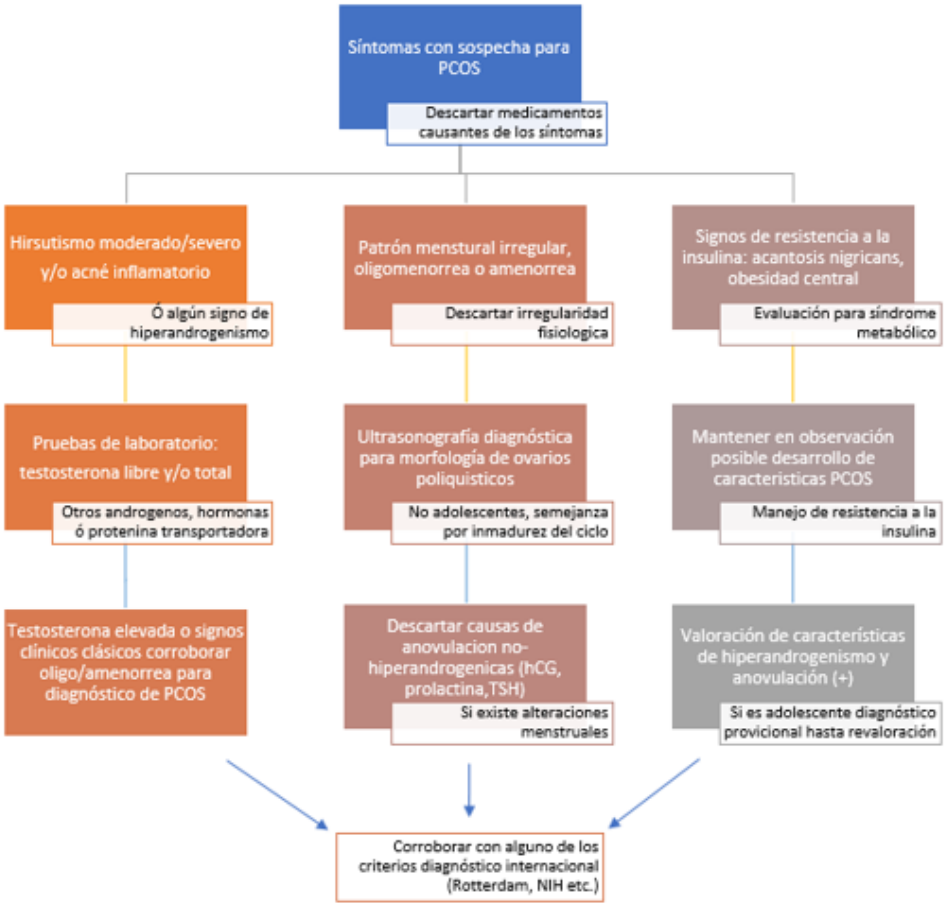
Debido a al abanico de características de PCOS, no todas estas características se encontrarán en un solo individuo, pero será necesario recordar cuales pueden ser las características que podrán estar presentes durante el diagnóstico y seguimiento del síndrome así como la implicación a largo plazo o de por vida, así mismo un incremento en el riesgo para otras más comorbilidades como el síndrome metabólico (MetS), Diabetes tipo 2 (DT2), enfermedades cardiovasculares e incluso carcinoma endometrial. Es por ello que es clave el diagnosticar y manejar a tiempo esta patología, previniendo complicaciones y disfunciones en la calidad de vida de estas mujeres (65).

3.2.3. Evaluación diagnóstica del Síndrome de Ovario Poliquístico

3.2.3.1. Diagnóstico clínico

El diagnóstico de PCOS deberá ser considerado en cualquier adolescente con presencia de hirsutismo, acné resistente a tratamiento, irregularidades menstruales, acantosis nigricans y/u obesidad. La demostración de hiperandrogenismo con irregularidad menstrual persistentemente anormal cumple los criterios para PCOS (tabla 1), siempre debiendo descartar algunos trastornos que son similares a PCOS. La indicación para valoración de PCOS con exámenes complementarios está recomendada cuando la adolescente presentó alguna de las características clínicas, pero no se conforma completamente el diagnóstico de manera clínica y es necesario corroborar (figura 7) (43).

Figura 7. Diagrama de flujo para el diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos



PCOS: Síndrome de ovario poliquísticos, hCG: gonadotropina coriónica humana, TSH: hormona estimuladora de la tiroides, NIH: Instituto Nacional de Salud *(21, 43).*

También es correcto la sospecha de PCOS cuando alguna mujer presenta acantosis nigricans y/u obesidad, estas como manifestaciones de resistencia a la insulina y se debe sospechar que el resto de las manifestaciones de PCOS aún no se desarrollan o exponen completamente por lo cual no se harán evidentes en la exploración actual, pero se debe de tener en cuenta que esta paciente no debe ser descartada, se debe mantener en observación para una próxima revaloración con la sospecha de que emerjan con forme el tiempo transcurra y se pueda diagnosticar PCOS (14). Se debe abordar con un enfoque dirigido después de completar la historia clínica, enfocarnos en los signos y síntomas sugestivos de PCOS, después de esto, evaluar si cumple las características para el diagnóstico de PCOS dependiendo de los criterios utilizados (Tabla 1). El diagnóstico de PCOS se realiza

dependiendo del tipo de criterio a utilizar, a continuación, se presenta una tabla con los criterios diagnósticos disponibles (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para PCOS

NIH 1990	Rotterdam 2003	AE-PCOS Society 2006	NIH 2012/ Guías Internacionales PCOS 2018
- Anovulación crónica - Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo (excluyendo otras patologías p/e hiperplasia adrenal) (necesarios ambos criterios)	- Oligo y/o anovulación - Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo - Ovarios poliquísticos por imagen (necesarios 2 de 3 criterios)	-Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo - Disfunción ovárica (oligo-anovulación y/o morfología de ovarios poliquísticos) (necesarios ambos criterios)	- Hiperandrogenismo - Oligo y/o anovulación - Ovarios poliquísticos en imagen (necesarios 2 de 3 criterios)

Traducida del ingles de: "Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome" (1)
NIH: National Institute of Health, AE-PCOS: Androgen Excess Polycystic Ovary Syndrome Society.

3.2.3.2. Diagnóstico imagenológico

Hablando del estudio de imagen para valorar los quistes ováricos se encontró que debe ser una ultrasonografía con hallazgos morfológicos de quistes ováricos, de al menos 25 folículos observables por ovario y al menos 10cm de volumen ovárico para definirlo como un ovario con morfología de poliquistes (66); este como uno de los criterios para la valoración diagnóstica de PCOS (Tabla 1). La información recolectada a partir del ultrasonido muchas veces dependerá de la edad y etapa del ciclo en el que este la paciente y del tiempo que haya pasado a partir de su menarca, esto debe tomarse muy a consideración debido a los cambios normales que pueden presentarse durante la adolescencia, es normal una presentación parecida a la de "quistes ováricos" y el aumento en el volumen ovárico debido al ciclo inmaduro que se está desarrollando en la mujer en plena pubertad. También algunos autores apunta a que se puede adicionar un estudio de imagen de las glándulas adrenales si se quiere descartar alguna otra sospecha específica para esa área glandular en específico, incluso para descartar tumores, órganos con defectos en el desarrollo, así como

anomalías estructurales (67). Algunos expertos reservan la ultrasonografía para el escrutinio de pacientes con características atípicas o de progresión acelerada, así como pacientes con falla de respuesta al tratamiento (1).

3.2.3.3. Diagnóstico de laboratorio

Una evaluación con estudios de laboratorio podría ser pertinente ya sea para corroborar el diagnóstico de PCOS o si se tiene duda del hiperandrogenismo o alteraciones metabólicas, así como para descartar alguna otra alteración. Una ausencia de hiperandrogenismo descartaría por completo el diagnostico de PCOS, sin embargo, el hiperandrogenismo ovárico puede no ser demostrable hasta un par de años después de que la mujer tiene su menarca, es por ello que no pueden descartarse en un solo tiempo el diagnóstico y es necesario el acudir a revaloración tanto clínica como con métodos auxiliares para el diagnóstico certero, si se encuentra en duda el diagnóstico (1).

Normalmente pudiéramos iniciar los exámenes de laboratorio complementarios con la medición de testosterona total y/o libre, los niveles normales para testosterona normal en mujeres adultas van aproximadamente de entre 40 a 60 ng/dL (1.4 a 2.1 nmol/L) para la mayoría de las pruebas validadas internacionalmente, las mujeres con PCOS llegan a tener niveles séricos de testosterona de hasta 150ng/dL (5.2nmol/L) (68), más allá de >150ng/dL pueden ser sugerentes de virilización ovárica o neoplasia adrenal, este corte encontrado en los valores mantiene una sensibilidad aproximada de 90% con una especificidad del 80% para tumores productores de andrógenos en adultos (1). Subsecuentemente a estos, se pueden agregar más laboratorios para descartar causas de hiperandrogenismo no-PCOS, así como otras patologías relacionadas, esto para excluir la vasta variedad de desórdenes que pudieran simular PCOS (14).

3.2.3.4. Diagnósticos diferenciales

En la tabla 2 se sintetizan todos los diagnósticos diferenciales de PCOS, así como el tipo de síntoma característico que nos puede hacer analizar este diagnóstico diferencial.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales para el síndrome de ovario poliquístico

ANOVULACIÓN FISIOLOGÍA EN LA ADOLESCENCIA		
HIPERANDROGENISMO GONADAL FUNCIONAL	• Primario	(Síndrome de ovario poliquístico)
	• Secundario	(Virilización por hiperplasia adrenal congénita Restos suprarrenales del ovario Acromegalia Síndromes de resistencia a la insulina severos Epilepsia + terapia anticonvulsivante)
	• Bloqueo ovárico esteroidogénico • Desordenes del desarrollo sexual • Hiperandrogenismo relacionado al embarazo	
HIPERPLASIA ADRENAL FUNCIONAL	• Glucocorticoide - suprimible	(Exceso de prolactina Deficiencia de la cortisona reductasa)
	• Glucocorticoide – no suprimible	(Síndrome de Cushing Resistencia a los glucocorticoides)
	• Virilización por hiperplasia adrenal congénita	
SOBRE PRODUCCIÓN DE ANDRÓGENOS PERIFÉRICOS	• Obesidad • Hiperandrogenismo idiopático • Cortocircuito Porto-hepático	
TUMORES VIRILIZANTES	• Adrenal • Ovárico	
DROGAS ANDROGÉNICAS	• Esteroides • Fenitoína • Etc.	

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales para el síndrome de poliquistosis ovárica.
Traducido, reproducido y modificado del inglés: Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34:677 (69).

3.2.4. Abordajes terapéuticos del Síndrome de Ovario Poliquístico y sus complicaciones

Las metas en el abordaje terapéutico son: el mejoramiento de las características hiperandrogénicas (el hirsutismo, acné, la alopecia, etc.); manejo de las anormalidades metabólicas subyacentes para reducir el riesgo de desarrollo de enfermedades metabólicas (DT2, MetS etc.) derivadas principalmente de la resistencia a la insulina; la prevención de hiperplasia endometrial que conlleva el riesgo para carcinoma endometrial y si la paciente busca concebir, realizar una inducción a la ovulación con técnicas para mejorar la fertilidad

(14), a continuación se discutirán por orden de indicación, las medidas terapéuticas para lograr los objetivos mencionados.

3.2.4.1 Tratamiento farmacológico

El manejo de PCOS dependerá sobre todo de las características clínicas de la paciente, además tratar las principales complicaciones metabólicas que impactan sobre la intensidad de los síntomas, obesidad, MetS, DT2 esto desde su origen siendo principalmente la resistencia a la insulina, por ello su control mantiene una importancia vital. Aunado a ello, se puede agregar un manejo especializado si la paciente en cuestión desea quedar embarazada en ese momento o no. El inicio del tratamiento normalmente es iniciado con fármacos anticonceptivos de tipo oral combinado, para regular los trastornos menstruales, sobre la administración de anticonceptivos orales combinados (AOC) de estrógenos (usualmente etinilestradiol) y progestina para el manejo de hiperandrogenismo y/o irregulares menstruales las recomendaciones actuales mencionan que pueden ser indicados como terapia para mujeres adultas con PCOS, así mismo deben ser considerados para las adolescentes con un diagnostico claro de PCOS y para adolescentes "en riesgo/posible PCOS" que estén en observación (70).

El manejo para la resistencia a la insulina se ha realizado con varios fármacos sensibilizadores de la insulina, conjuntamente a los cambios al estilo de vida; los más importantes son la metformina, las tiazolidinedionas: rosiglitazona, pioglitazona y el inositol. La rosiglitazona y la pioglitazona encontramos en la literatura el reporte de cierto grado de riesgo de hepatotoxicidad y están clasificados como medicamentos de categoría C para el embarazo según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) debido al riesgo potencial de causar restricción del crecimiento fetal en experimentos con animales, además de una alta incidencia en el aumento de peso entre los usuarios lo que dificulta aún más su uso en personas obesas como lo pueden ser las mujeres con PCOS, así mismo el inositol se considera un tipo de tratamiento experimental sin evidencias concluyentes para PCOS (16); es por ello que el único fármaco potencialmente utilizable para el manejo de la resistencia a la insulina es la metformina, con respecto a la metformina se encontró una potencial asociación benéfica con el citrato de clomífero mejorando las tasas de embarazo, sin embargo, para los resultados metabólicos y antropométricos la información no es

concluyente, aunque si con una tendencia al mejoramiento de estos (44), la metformina como tratamiento exclusivo para el manejo de la resistencia a la insulina es un punto clave que necesita ser discutido para reconocer su utilidad y beneficio en esta patología singularmente, por ello se concibió como una variable principal en esta investigación.

Como agregado para modificaciones de cada síntoma en específico, se podrían agregar tratamientos como un manejo cosmético o con un fármaco anti androgénico, también se podrían aunar antibióticos orales o tópicos por ejemplo si la paciente presenta acné, etc. (44). Los fármacos anti andrógenos se indican para su utilización cuando el hirsutismo no mejora con AOC. En el caso del deseo de embarazo se indican tratamientos de inducción farmacológica de la ovulación y en general un abordaje para la subfertilidad que conlleva esta patología, esto se abordó en el subtema siguiente (21).

3.2.4.1.1. Metformina

En el manejo integral de PCOS también se ha considerado la resistencia a la insulina debido a que gran porcentaje de las pacientes tienen algún grado de IR, para ello se han utilizado fármacos como la metformina, tiazolidinedionas y las modificaciones al estilo de vida. Debemos recordar que, como síndrome, POCS puede tener un abanico de cuadros clínicos, y debemos manejarlos desde la base de la fisiopatología, es decir a partir de los pilares que la conforman, entonces es por ello que el manejo discutido en el apartado de tratamiento contribuye también al manejo de la resistencia a la insulina y la prevención del desarrollo de complicaciones (71). Los fármacos sensibilizadores a la insulina, como metformina, han sido utilizados para mejorar la sensibilidad a la insulina que conduce a una disminución de la concentración de insulina, un mejor control glucémico y disminución de las concentraciones de andrógenos. Bajando las concentraciones de andrógenos, la metformina puede mejorar la función ovulatoria. Sin embargo, la metformina no ha contribuido a mejorar el hirsutismo y se ha sugerido utilizarlo principalmente para aquellas mujeres con control glucémico anormal, insulino-resistencia e hiperinsulinemia, sin embargo, se habían necesitado más investigaciones para concretar estas hipótesis, debido a que existían resultados contradictorios (72).

El cambio en el estilo de vida es el tratamiento con el que se han visto mejores resultados, incluso sobre la metformina, esto recalca un punto clave, como la metformina es un medicamento de venta libre y no está completamente regulada su administración para PCOS, las dosis no están establecidas para esta patología lo cual expone resultados significativos en algunos casos o simplemente tener un efecto nulo en algunos otros estudios; otra teoría que planteamos es que al tener mecanismos biológicos distintos a los que estamos acostumbrados para otras patologías metabólicas como DT2, obesidad, intolerancia a la glucosa etc., la metformina podría estar no realizando el efecto que queremos sobre la fisiopatología de la resistencia a la insulina (73). En los últimos años se registraron múltiples estudios que evaluaron los efectos contradictorios de los agentes sensibilizantes a la insulina, el insulino-sensibilizador más comúnmente usado y estudiado de ellos es la metformina para las anomalías metabólicas, endocrinológicas y de la reproducción en el síndrome de ovario poliquístico, justamente este fármaco termino con conclusiones ambiguas sobre los potenciales efectos positivos en PCOS, reafirmando la necesidad de más estudios estandarizados (16).

Cuando los AOC se combinan con otros medicamentos se añaden cambios significativos en los parámetros metabólicos y antropométricos, por ejemplo, cuando son combinados con metformina mejoran el hirsutismo, niveles de glucosa en ayunas e insulina plasmática (en BMI<25), sin embargo, se siguen observando cambios poco significativos para parámetros de IR, antropométricos, HDL y LDL. Como efetos secundarios podemos encontrar eventos gastrointestinales en comparación con la monoterapia solo con AOC, el metaanálisis incluye estudios clasificados con calidad baja por lo que se debe tomar con precaución la interpretación para estos resultados (74).

En el tratamiento general para mujeres con PCOS, la dieta y el ejercicio se han considerado de primera línea, como intervención en el estilo de vida, la literatura en este campo es un desafío para establecer un método específico, sin embargo, se han visto mejoras en la composición corporal, hiperandrogenismo e insulino-resistencia en conjunto con metformina, este fármaco combinada con dieta o con cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio), siendo aún indeterminado su adecuado uso para las prescripciones en el área clínica (16, 75).

3.2.4.2. Tratamiento NO farmacológico: Modificaciones al estilo de vida

Muchos estudios reconocen que la intervención de cambio en el estilo de vida mejora la composición corporal, el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina en mujeres con PCOS (76), debido a que muchas de las mujeres con PCOS sin importar su peso presentan resistencia a la insulina se debe tener muy en cuenta un cambio en el estilo de vida que se dirija específicamente a mejorar principalmente la sensibilidad a la insulina. Distintos estudios reportan un efecto positivo con la pérdida de peso de entre el 5-10% para reducir el riesgo que tienen estas pacientes de enfermedades cardiovasculares, Diabetes Tipo 2, y mejoras en los parámetros reproductivos etc. (77). En una revisión sistemática donde se incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados para reconocer si el cambio en el estilo de vida logra una efectividad como manejo para PCOS comparado con un manejo mínimo; se observó que los cambios en el estilo de vida fueron mejores para regular los niveles de testosterona total, las medidas antropométricas, los niveles de insulina además de mejorar la puntuación en el test de Ferriman-Gallwey para hirsutismo, a su vez, no encontraron diferencias significativas para mejoras en el IMC, el índice de andrógenos libres, los niveles de glucosa y lípidos; no se pudo valorar las consecuencias en los parámetros de fertilidad (embarazo, abortos, etc.) y anormalidades menstruales, debido al abordaje distinto y diferencias en reportes que se tuvieron para estas características (75).

Las guías reconocieron la importancia de un estilo de vida saludable para este tipo de pacientes, así como su permanencia en este, la sugerencia actual es una dieta balanceada y ejercicio, así como evitar los patrones de conducta sedentarios, en general para lograr una reducción del peso corporal y así como de mejoras en los marcadores metabólicos e hiperandrogénicos. La principal intervención observada con cambios significativos fue un régimen dietético es por ello que esta intervención se considera en un apartado especial, a continuación, se resumieron las otras intervenciones agrupadas también como modificadores en el estilo de vida, es decir ejercicio y cambios del estilo sedentario(14).

A la fecha de publicación en 2018 del consenso guía para el manejo de PCOS no identificaron evidencias en revisiones sistemáticas que nos brindaran una guía de la actividad física optima como parte de las modificaciones al estilo de vida (14). La actividad física sola o en combinación con un manejo dietético, se ha reportado con efectos mixtos,

Nybacka y colaboradores muestran una efectividad igualitaria entre estos dos tipos de intervenciones, el mecanismo de acción de estos métodos se considera que es la mejora en la sensibilidad a la insulina, es decir que cuando la resistencia a la insulina (IR) disminuye, las funciones metabólicas y reproductivas se optimizan (78). Esto mismo se tipo de intervención ha sido publicado con otro equipo de investigadores que resaltan el hecho de que si bien un ejercicio intenso mejoraría la IR en mujeres con PCOS, una IR alta condiciona que a pesar del ejercicio físico esta resistencia no mejore, así mismo Orio en 2008 reporta una pérdida de las adaptaciones favorables logradas con el ejercicio de 12 y 24 semanas después de un receso de solo 12 semanas en mujeres jóvenes tanto obesas como no obesas con PCOS, sin embargo se ha observado que el ejercicio aeróbico moderado tiene un impacto positivo en la sensibilidad a la insulina en pacientes con PCOS(79).

La estandarización del ejercicio es una de las particularidades más críticas de este manejo debido a la vasta terminología para describir el tipo de actividad, el grado de intensidad y la descripción para su aplicación hace terminantemente necesario discutir y homogeneizar la prescripción y orientación del ejercicio para que los objetivos buscados puedan ser realizables y reportados adecuadamente (80). Si bien el conocimiento encontrado es limitado por la calidad de la evidencia, los resultados positivos se han visto logrados en múltiples estudios (81). La actividad física sumada a un régimen dietético, se ha confirmado como un manejo adecuado con resultados consistentes para la mejora de la composición corporal (82), se ha demostrado una mejora significativa para las características de PCOS en múltiples estudios (81, 83), aún existen investigaciones acerca del impacto que tendría para objetivos en específico tanto hormonales como metabólicos, pero es necesario una estandarización de los métodos para que puedan ser analizables y comparables.

3.2.4.2.1 Regímenes dietéticos

El éxito en la estrategia para pérdida de peso se ha visto obtenida con una ingesta calórica baja, reduciendo de 500 a 1000 kcal por día, aunado a una actividad física regular, así como reducciones en los comportamientos dañinos como el tabaco, sedentarismo etc. (84). Las dietas hipocalóricas o de restricción de energía se pueden describir de muchas maneras, el direccionamiento principal de estas es que la cuenta total de calorías o energía obtenidas por los alimentos al día tenga un porcentaje de disminución o de tipo restrictivo,

normalmente se busca una disminución de entre 500 a 1000 kcal o la disminución de un porcentaje del total energético que le corresponderían normalmente de manera individualizada a cada paciente, dependiendo de la estrategia que se use, los alimentos contenidos deberán ser balanceados entre todos los macronutrientes, siempre buscando la mayor concentración de micronutrientes útiles para la salud (75).

Estas disminuciones en la ingesta calórica nos llevan al concepto de modificar la composición de la dieta, es decir el porcentaje de hidratos de carbono que se indican consumir y subsecuentemente su alteración en los porcentajes de proteína y grasas de una dieta. Comparando el efecto de distintos tipos de porcentajes de una dieta baja en calorías una con una ingesta de carbohidratos del 40% vs. 55% en un periodo corto de aproximadamente 1 mes, Stamets y colaboradores observaron que ambos regímenes tuvieron un efecto significativo en la pérdida de peso, así como mejoría en las anormalidades metabólicas y reproductivas (84). Este mismo formato se ha visto en múltiples estilos de manejo; se observó en una dieta baja en carbohidratos (43%) y alta en grasas insaturadas (17%) se comparó con una dieta “estándar”, baja en grasas y alta en carbohidratos, esto reveló una reducción en los niveles de insulina con la dieta baja en carbohidratos sin embargo los cambios para resistencia a la insulina son más difíciles de conseguir (85).

Además de esto, existen tipos de alimentos específicos que se han buscado resaltar en algunos regímenes por ejemplo una dieta rica en ácidos grasos insaturados (PUFA); existe una tendencia actual dirigida hacia las dietas altas en proteínas, la evidencia aun es mixta (84). Existe evidencia que respalda los beneficios de las dietas con un índice glucémico bajo, esta dieta incluso puede mejorar la resistencia a la insulina en jóvenes obesos e individuos con Diabetes Tipo 2, sin embargo esta teoría aún no tiene completa evidencia para PCOS (86).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de ovario poliquístico es una patología homogénea en todo el mundo, la patología endocrinológica más común en mujeres en edad fértil, y con un número de comorbilidades significativas, afecta aproximadamente entre el 8% - 10%, todas ellas mujeres. En México la incidencia se reporta alrededor del 6%, esto relacionado posiblemente a una falta de diagnóstico adecuado debido a los múltiples criterios diagnósticos disponibles y a una falta de protocolos de manejo actualizados sin integración de guías internacionales que también pueden ser un poco contradictorias, no solo para su diagnóstico, sino también para su manejo y tratamiento y requieren contar con mucha experiencia clínica para lograr el correcto diagnóstico y manejo de este síndrome así mismo debiese ser sustentado en una base científicamente y como pilares tener actualizaciones constantes.

Uno de los principales problemas que conlleva el síndrome de ovario poliquístico son las complicaciones relacionadas con la resistencia a la insulina inherente a PCOS que se desarrollan a lo largo de la enfermedad, si no ha sido diagnostica y trata adecuadamente, las principales comorbilidades metabólicas serán DT2, ECV, MetS entre otras, debido a que la IR se ha considerado un común denominador para todas estas complicaciones metabólicas. Sumado a esto, debemos recordar que México está catalogado como uno de los principales países con riesgo y desarrollo de enfermedades metabólicas.

Los tratamientos para la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico no se encuentran completamente establecidos, presentan resultados contradictorios y se siguen prescribiendo en la consulta de una manera más empírica. Uno de los pilares para el control metabólico de estas pacientes es el cambio en el estilo de vida, principalmente una dieta adecuada, existen muchas versiones de estas dietas, pero dentro de sus características principales será que sean de tipo hipocalóricas, ahora mucho se ha descrito de en qué cantidad y que tipo de componentes debiesen estar conformadas, un trabajo previamente publicado de nuestro equipo de trabajo reconoce que la conformación es esencial de una dieta hiperproteica que mejora parámetros metabólicos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico en comparación a otros regímenes dietéticos.

Uno de los fármacos más utilizados sigue siendo la metformina para estas pacientes, sin embargo, continúa siendo controversial especialmente en lo referente a su eficacia dentro de PCOS, adicional a esto, las dosis y horarios, así como duración del tratamiento siguen estando a criterio del clínico sin una evidencia científica clara. Finalmente, poco se considera de sus efectos secundarios, que, a pesar de sus nobles características como fármaco, si se encuentran descritos dentro de la literatura, existiendo muchos y variados efectos; aunado con la necesidad de usarlo a largo plazo, podría incrementar la propensión de las pacientes a abandonar el tratamiento y suspender no solo para esta característica en específico, si no, toda atención médica para este síndrome, que es considerado de un manejo de larga evolución. Por lo que surge la siguiente pregunta:

¿Cuál sería el efecto significativo sobre la resistencia a la insulina cuando se combina Metformina y una dieta hipocalórica en mujeres con síndrome de ovario poliquístico?

HIPÓTESIS CIENTÍFICA

Existe un efecto significativo en la resistencia a la insulina cuando se combina Metformina con una dieta hipocalórica en mujeres con síndrome de ovario poliquístico

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

- Se analizó y determino el efecto del tratamiento conjunto de metformina y una dieta hipocalórica para la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico con una revisión sistemática

5.2. Objetivos específicos

- Se diseñó la estrategia de revisión sistemática estructurada para la literatura científica, con los términos que identificaron síndrome de ovario poliquístico, metformina y una dieta hipocalórica
- Se examinó las bases de datos PubMed, Ebsco, Scopus y Lilacs utilizando la estrategia de revisión sistemática estructurada con los términos que identificaron síndrome de ovario poliquístico, metformina y una dieta hipocalórica
- Se identificó las publicaciones más relevantes para la reconocer el efecto de la metformina y la dieta hipocalórica en la resistencia a la insulina para mujeres con síndrome de ovario poliquístico
- Se estableció la existencia de una mejora en la resistencia a la insulina con la intervención de metformina y dieta hipocalórica en mujeres con síndrome de ovario poliquístico

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de tipo revisión sistemática. Con las siguientes características: observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

6.2. Ubicación espacio-temporal

La elaboración se realizó en el consultorio de Genética de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla dentro del Departamento de Genética y cuando no fue posible por las condiciones actuales de la pandemia COVID-19 se realizó de manera a distancia.

6.3. Estrategia de trabajo

El proyecto de investigación se ha divido en 3 etapas, a continuación, se describe los procedimientos y actividades realizadas.

1ra Etapa:

Se trabajó en el desarrollo de la estrategia de búsqueda electrónica basada en el uso de palabras clave con las siguientes variables: dieta como variable independiente, el fármaco en este caso la metformina y la población que en este caso fueron mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Una vez seleccionados se inició la búsqueda de publicaciones de acuerdo a las palabras clave y sus derivaciones con el fin de rescatar el mayor número de estudios posible, esto se realizó en diferentes bases de datos: PubMed, Scopus, Ebsco y Lilacs. Se procedió a su exportación a un procesador de referencias, los resúmenes encontrados de cada base de datos una a la vez, auxiliados del programa EndNote.

2da Etapa:

Se realizó revisión de todos los resúmenes exportados. Se seleccionaron aquellos que cumplen con los criterios de inclusión y a su vez se fueron eliminando aquellos que incluyesen publicaciones no originales, que el estudio fuese en modelos animales o in vitro, que la intervención no contuviera mujeres con síndrome de ovario poliquístico, que alguna

de las intervenciones no fuera el uso de metformina y finalmente que el otro tipo de intervención no fuera un tipo de dieta, régimen o cambio al estilo de vida.

3era Etapa:

Una vez determinado el set de publicaciones para el estudio, se inició la exportación de los datos completos de los estudios, los métodos, resultados e información adicional correspondientes a la intervención de dieta y metformina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Se inició el segundo filtro donde más a profundidad se revisaron que tuvieran el mismo objetivo que se plantea para esta revisión sistemática y que los datos publicados fuesen suficientes y adecuados y que el tipo de estudio nos permita recolectar los datos, además de que se eliminó cualquier duplicado.

Se inicio el análisis de datos para establecer si existe un efecto en el tratamiento conjunto para mejorar la sensibilidad a la insulina, se obtuvieron valores de diferencia de medias (MD), diferencia estandarizada de medias (SMD) con ayuda del programa Comprehensive meta-analysis (CMA software V.2) Finalmente estableció una conclusión del efecto en la sensibilidad a la insulina con el tratamiento de metformina y dieta en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos.

6.4. Muestreo

6.4.1. Definición de la unidad de población

Se realizó la búsqueda de acuerdo a las palabras claves establecidas en las bases de datos PubMed, Scopus, Ebsco y Lilacs sin limitación en la cantidad de artículos encontrados. El resultante de artículos a analizar no debió ser menor de 4 para obtener resultados confiables en esta investigación.

6.4.2. Selección de la muestra

La muestra fue tan grande como los resultados que arrojase la búsqueda electrónica con los términos de búsqueda diseñados específicamente para obtener la mayor oportunidad de estudios adecuados para nuestro análisis

6.4.3. Criterios de selección de las unidades de muestreo

6.4.3.1. Criterios de inclusión

Inicialmente los títulos y resúmenes fueron examinados y tuvieron que ser un artículo de investigación originales, enfocados en humanos y ser mujeres con síndrome de ovario poliquístico, analizando el tratamiento con metformina y/o con dieta. Fueron estudios experimentales de intervención en el tratamiento. Todos los pacientes en los estudios debieron tener diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico o pertenecer al grupo control. El articulo debió establecer que cada sujeto de estudio contara con consentimientos informados de los pacientes.

6.4.3.2. Criterios de exclusión

Durante la revisión de títulos y resúmenes fueron excluidos si en el estudio no fueron mujeres con síndrome de ovario poliquístico sometidas a un tipo de investigación experimental donde se valorase el uso de metformina y/o dieta, además fueron excluidos los estudios de donde no pudieron ser extraídos datos necesarios, o si la información del artículo ya ha sido usada en otra publicación que ya haya sido incluida, con esto evitamos repetición de datos y en este caso se conservó el estudio más reciente o el que presenta la información más completa.

También fueron excluidos si la información no presentó resultados de parámetros de medición para la sensibilidad a la insulina o relacionado a esta como puede ser la resistencia a la insulina o niveles séricos de parámetros relacionados como glucosa o insulina, también se excluyeron estudios donde sus resultados mostraron resultados en conjuntos y no separados, y que no se puedo extraer por el equipo de investigación. No se tomó información directa de artículos de revisión, meta-análisis, resúmenes o artículos de casos piloto.

6.4.3.3. Criterios de eliminación

Se eliminaron aquellos estudios que durante el análisis presentaron discordancias, anomalías o repetición de los datos, así como que no cumplieran con los criterios de calidad para la escala de New Castell-Ottawa (NOS)(87).

6.4.4. Diseño y tipo de muestreo

Se realizó un estudio descriptivo, tipo revisión sistemática de carácter retrospectivo con una muestra seleccionada de estudios que cumplieron con los requisitos previamente mencionados.

6.4.5. Tamaño de la muestra

La muestra fue determinada por el diseño de muestreo no probabilístico a conveniencia del estudio y con respecto de los resultados obtenidos en la fase 1

6.5. Definición de las variables y escalas de medición

A continuación, en la Tabla 4 se especificaron las características de las variables utilizadas para la captura de datos necesarios para la revisión sistemática.

Tabla 4. Variables que serán utilizadas para el estudio.

VARIABLE	**DEFINICIÓN CONCEPTUAL**	**OPERACIONALES**	**TIPO**	**ESCALA**
Base de datos	Colección organizada de información estructurada, o datos, típicamente almacenados electrónicamente en un sistema de computadora. Una base de datos es usualmente controlada por un sistema de gestión de base de datos	PUBMED SCOPUS EBSCO LILACS	Cuantitativa cualitativa	Intervalo: Numero de récords obtenidos e incluidos
Síndrome de ovarios poliquísticos	Trastorno endocrino y metabólico heterogéneo. Sus principales características son datos de hiperandrogenismo (Hirsutismo, acné) y trastornos menstruales. Se asocia con obesidad generalmente central, y anormalidades metabólicas como resistencia a la insulina	Confirmado positivo por criterios diagnósticos internacionales: Criterios del NIH Criterios AE/PCOS Criterios ESHRE/ASRM	Cualitativa y cualitativa	Nominal: Positivo o negativo
Sensibilidad a la insulina	Respuesta biológica a la actividad de la hormona insulina	Determinada por pruebas bioquímicas, índices y ecuaciones para sensibilidad a la insulina	Cuantitativa	De razón: hay una ecuación, y categorías

resistencia a la insulina	La disminución de la respuesta biológica a la actividad de la hormona insulina	Determinada por pruebas bioquímicas, índices y ecuaciones para resistencia a la insulina	Cuantitativa y cualitativa	De razón: hay una ecuación y categorías
Administración de metformina	Consiste en la dosificación en gramos y en tiempos específicos de un medicamento especifico llamado metformina.	Dosificación Efecto Efectos adversos	Cualitativa	Ordinal: que dosis se administró y en que horario y por cuanto tiempo
Régimen dietético	Conjunto de sustancias alimentarias que se ingieren formando hábitos o comportamientos nutricionales de los seres humanos y forma parte de su estilo de vida	Determinado por Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) Realizada mediante la exposición y lectura de las bases nitrogenadas blanco, por ruptura de puentes de hidrogeno.	Cualitativa	Nominal: Positivo o negativo
Dieta hipocalórica	Régimen dietético que fundamenta su aplicación en la restricción calórica diaria, o la reducción en la ingesta de alimentos, que aportan calorías	Alimentación con una restricción en la cantidad calórica	Cuantitativa	De intervalo
Media	Un promedio que se calcula sumando todas las observaciones y dividiendo por el número de observaciones.	Operaciones aritméticas	Cuantitativa	Intervalo: resultado de una operación
Diferencia de medias	Método utilizado para combinar medias en las escalas continuas, cuando se conoce la media, desviación estándar y tamaño de la muestra en cada grupo. El valor que se le da a la diferencia de medias de cada estudio se determina por la precisión de su estimación de efecto (asume que todos los desenlaces se han medido con la misma escala)	Operaciones aritméticas	Cuantitativa	Intervalo: resultado de una operación
Diferencia estandarizada de medias	La diferencia entre dos medias calculadas, dividida por el cálculo de la desviación estándar. Se usa para combinar los resultados de estudios que usan distintas formas de medir el mismo concepto. Al expresar los efectos cómo un valor estandarizado se pueden combinar los resultados, puesto que no tienen unidades	Operaciones aritméticas	Cuantitativa	Intervalo: resultado de una operación
Desviación estándar	Una medida de la extensión o dispersión de un conjunto de observaciones, que se calcula cómo	Operaciones aritméticas	Cuantitativa	Intervalo: resultado de una operación

	el promedio de la diferencia con el valor medio de la muestra.			
Escala New Castle-Ottawa	Herramienta utilizada para evaluar la calidad de los estudios no aleatorizados con su diseño, contenido y facilidad de uso dirigidos a la tarea de interpretación de los resultados metaanalíticos.	Escalas de preguntas El estudio será considerado si el puntaje obtenido es >7	Cualitativa	Nominal: positivo o negativo

6.6. Método de recolección de datos

La recolección de datos se buscó y obtuvo de las siguientes bases de datos PubMed, Scopus, Ebsco y Lilacs disponibles en plataformas virtuales con acceso a internet.

Al reconocer los estudios necesitados se inició la exportación un portal electrónico a la vez, los datos exportados fueron título, autores, resumen, datos generales publicación, como lo es la fecha, la revista, el número de identificación del articulo etc. Hasta recolectar todos los posibles estudios a utilizar en el procesador de referencias bibliografías EndNote x7.

Al filtrar la información, los estudios que se incluyeron para el análisis se buscaron en extenso utilizando las herramientas de acceso remoto brindado por las bibliotecas virtuales de BUAP y CONRICyT en sus plataformas virtuales.

Finalmente, con los estudios en extenso se extrajeron los datos relativos al análisis, como número de sujetos, resultados, datos base o de inicio pre intervención, así como datos generales de los estudios como país de origen, fechas, locaciones del estudio etc. para el análisis.

6.7. Técnicas y procedimientos

Utilizando una de las bases de datos a la vez PubMed, Scopus, Ebsco y Lilacs se realizó la búsqueda electrónica con los términos definidos previamente. Los resúmenes de las publicaciones fueron exportados a una base de datos utilizando el programa EndNote x7, esto constituyo el Nivel 1. De esta base general se eliminaron todos aquellos resúmenes que se hayan exportado de manera repetida, así mismo se fueron eliminando aquellos que

no cumplieron con los criterios de inclusión, esto constituyo el Nivel 2. Se extrajeron los datos necesarios para el análisis de los resúmenes que permanecieron en la fase final de este análisis, esto constituyo el Nivel 3. Para capturar estos datos se fue generando una tabla de comparación en Excel para el registro de los siguientes datos: a) Autores, año de publicación; b) Lugar de la intervención y origen de los pacientes y controles; c) Tipo de estudio; d) duración; e) grupos de intervención y tipo de intervención; f) datos base y resultados finales

6.8. Análisis de datos

Para determinar que todas las publicaciones pasan los criterios de calidad se utilizó la metodología Newcastle-Ottawa (87). Esta propone que dos autores evaluasen de forma independiente la calidad de los estudios utilizando la escala de evaluación de calidad, para evitar sesgos y evaluar adecuadamente en este caso se utilizaron 3 autores el tercer autor (tutor experto, investigador y tesista). Esta escala es una serie observaciones en donde de ser positivo adquiere una estrella = 1punto, y de ser negativa no adquiere nada = 0 puntos. Las publicaciones que obtuvieron seis o más estrellas se consideraron como un estudio de alta calidad, mientras que las publicaciones que obtuvieron 5 puntos o menos fueron eliminados del análisis. Las preguntas de evaluación comprendieron lo siguiente: a) es la definición de caso adecuada; b) el estudio presenta representatividad de la región estudiada; c) lugar de selección de los controles; d) los casos están bien definidos; e) existe comparabilidad entre los casos y los controles; f) se definió el método de identificación con que fue determinado el polimorfismo; g) los casos y controles fueron evaluados utilizando el mismo método; h) El estudio determinó si su población de estudio estuvo en equilibrio de Hardy-Weinberg.

6.9. Diseño estadístico

6.9.1. Hipótesis estadística.

El tratamiento con metformina y una dieta hipocalórica tiene cambios significativos en valores relacionados con la sensibilidad a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico

6.9.2. Pruebas estadísticas.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando Comprehensive Meta-Analysis software V2 (CMA, Englewood, NJ, USA). A continuación, se mencionan todas las pruebas estadísticas ejecutadas.

Diferencia estandarizada de medias (SDM): se utilizaron para evaluar la diferencia entre una intervención dietética sola versus una intervención dietética con metformina, se obtuvo la diferencia entre las dos medias calculadas y divididas por el cálculo de la desviación estándar

intervalo de confianza 95% (IC 95%): Se obtuvo la media de la falta de certeza en el resultado principal del análisis estadístico, es una estimación de cantidades desconocidas, se utilizó el intervalo estándar que es del 95%

Índice de Inconsistencia (I^2): Una medida para cuantificar la heterogeneidad. Describe el porcentaje de variabilidad en estimaciones de efecto que se debe a la heterogeneidad, en vez de al error muestral (azar). Un valor de más de 50% puede ser considerado como representativo de una heterogeneidad considerable; entonces si el valor p de la prueba de heterogeneidad es superior a 0,5, el resultado del modelo de efectos aleatorios es igual al de efectos fijos; conforme el valor p de heterogeneidad es menor (DerSimonian y Laird). Dependiendo de los resultados de las pruebas de heterogeneidad, se seleccionaron el modelo de efecto fijo (Mantel-Haenszel) o el modelo de efecto aleatorio (88).

Método de regresión lineal de Egger: indicador de sesgo, regresión lineal simple de la magnitud del efecto, dividida por su error estándar sobre el inverso del error estándar, en la que se probó si la ordenada en el origen es estadísticamente significativa con $p < 0,1$(89).

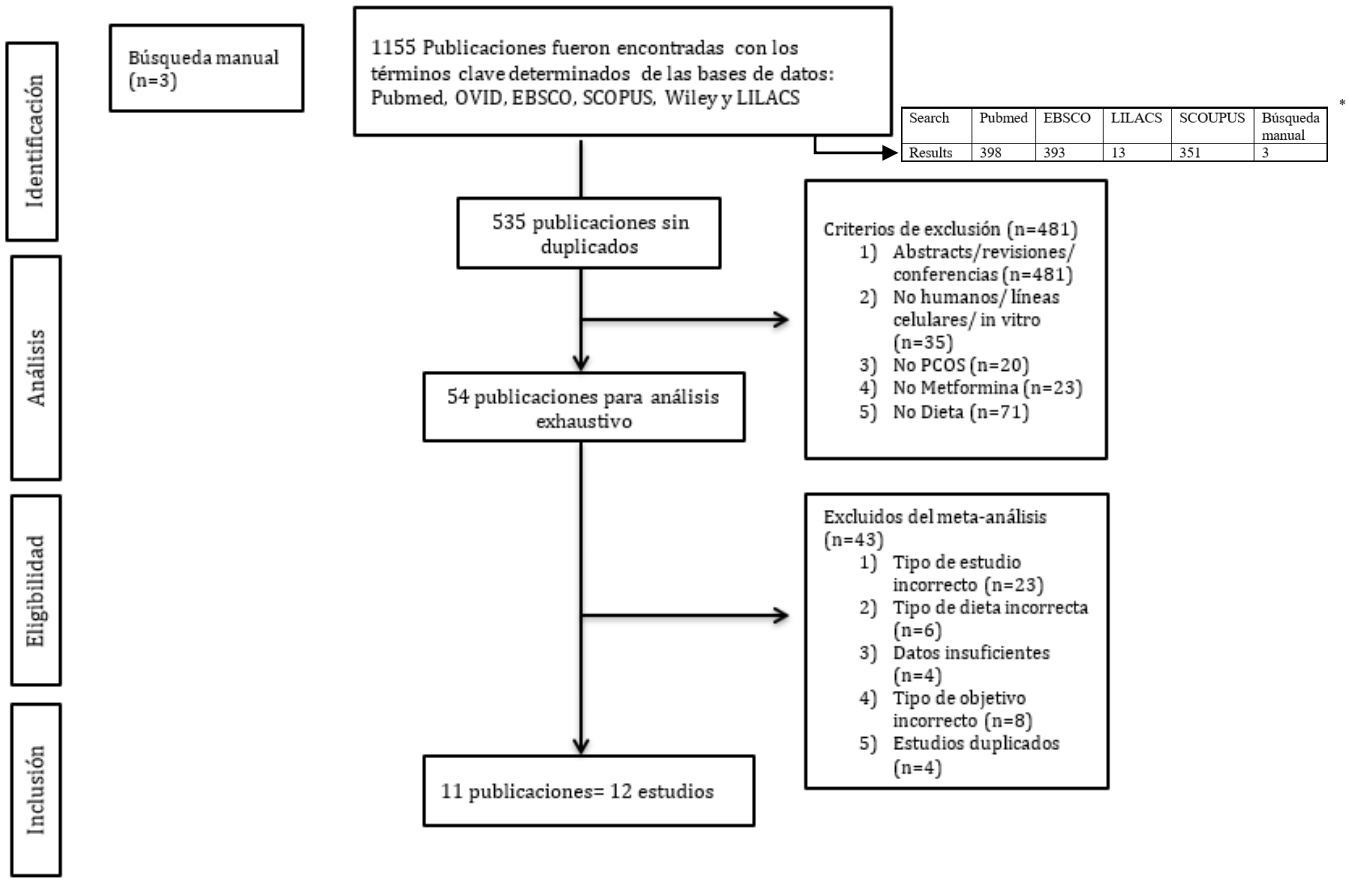
Test de Begg-Mazumdar: indicador de sesgo, se verifico la estabilidad de los resultados, la interdependencia de la varianza y el tamaño del efecto utilizando el método de Kendall (90).

7. RESULTADOS

Selección de estudios elegibles

Un total de 1158 publicaciones fueron recolectadas de la búsqueda electrónica de las múltiples bases de datos y de la revisión de las bibliografías de las publicaciones (Figura 1); la cohorte de publicaciones después de la eliminación de publicaciones duplicadas consistió en 535. Después de revisar títulos y resúmenes, fueron excluidas 481 publicaciones, debido a que fueron catalogadas dentro de los siguientes apartados: como revisiones o artículos no originales, como estudios enfocados en animales o células in vitro, de igual manera los estudios que no se centraban mujeres con síndrome de ovario poliquístico o no se incluía a la Metformina o la dieta como una de las intervenciones. Las 54 publicaciones restantes fueron evaluadas extensivamente, de estas después de su evaluación a fondo se excluyeron 23 publicaciones con el tipo de estudio incorrecto, 6 de ellas por tener un tipo de intervención dietética incorrecto y 8 de ellas fueron excluidas por no evaluar o reportar criterios metabólicos mínimos, es decir al menos glucosa, insulina o índices de resistencia a la insulina, así mismo 4 publicaciones fueron eliminadas debido a la falta de información suficiente y por ultimo 2 publicaciones más fueron excluidas al tener datos previamente publicados, por consiguiente, se excluyeron en esta etapa un total de 42 publicaciones. Esto dio como resultado un total de 11 publicaciones (12 estudios) que fueron incluidas para la realización de este meta-análisis (10-12, 91-98) Figura 8.

Figura 8. Diagrama de flujo búsqueda electrónica



Search	Pubmed	EBSCO	LILACS	SCOUPUS	Búsqueda manual
Results	398	393	13	351	3

PCOS: Síndrome de ovario poliquísticos, diagrama elaborado por el tesista.

*publicaciones encontradas por Base de datos

Las características de estos estudios son resumidas en la Tabla 3. La representación por continentes quedo de la siguiente manera, de Europa se obtuvo población en 5 estudios (93, 95, 96, 98), seguido del continente americano con 4 estudios (12, 91, 92, 94) y finalmente el Asia con 2 estudios (10, 11). Todas las mujeres tuvieron diagnóstico de PCOS basados en un criterio estandarizado en cada artículo, la referencia mayormente utilizada fueron los criterios de Rotterdam (10, 11, 91, 93, 97, 98). La intervención de la dieta fue por orden de representatividad de la siguiente manera realizada: una dieta hipocalórica/restricción de calorías/baja en calorías en 11 de los estudios (10-12, 91-97), seguida de una dieta de tipo alta en carbohidratos, baja en grasas 1 estudio (98). Por otra parte, para la intervención con metformina se utilizaron las siguientes dosis: la más comúnmente utilizada fue una dosis de 850 mg dos veces al día en 8 de los 12 estudios incluidos y las dosis totales diarias fueron

ya sea 1500mg, 1700mg o 2000mg. Diez estudios compararon la intervención de dieta versus dieta con Metformina, mientras dos de ellos compararon dieta versus Metformina; no existió diferencia en los resultados si el grupo experimental era dieta más Metformina o Metformina sola, es por ello que los datos se muestran en conjunto. Finalmente, ninguno de los estudios incluidos presento un nivel de sesgo significativo, valorado <6 en la escala de Newcastle-Ottawa. Los años de publicación de los estudios estuvieron en un rango entre 2000 a 2014.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos.

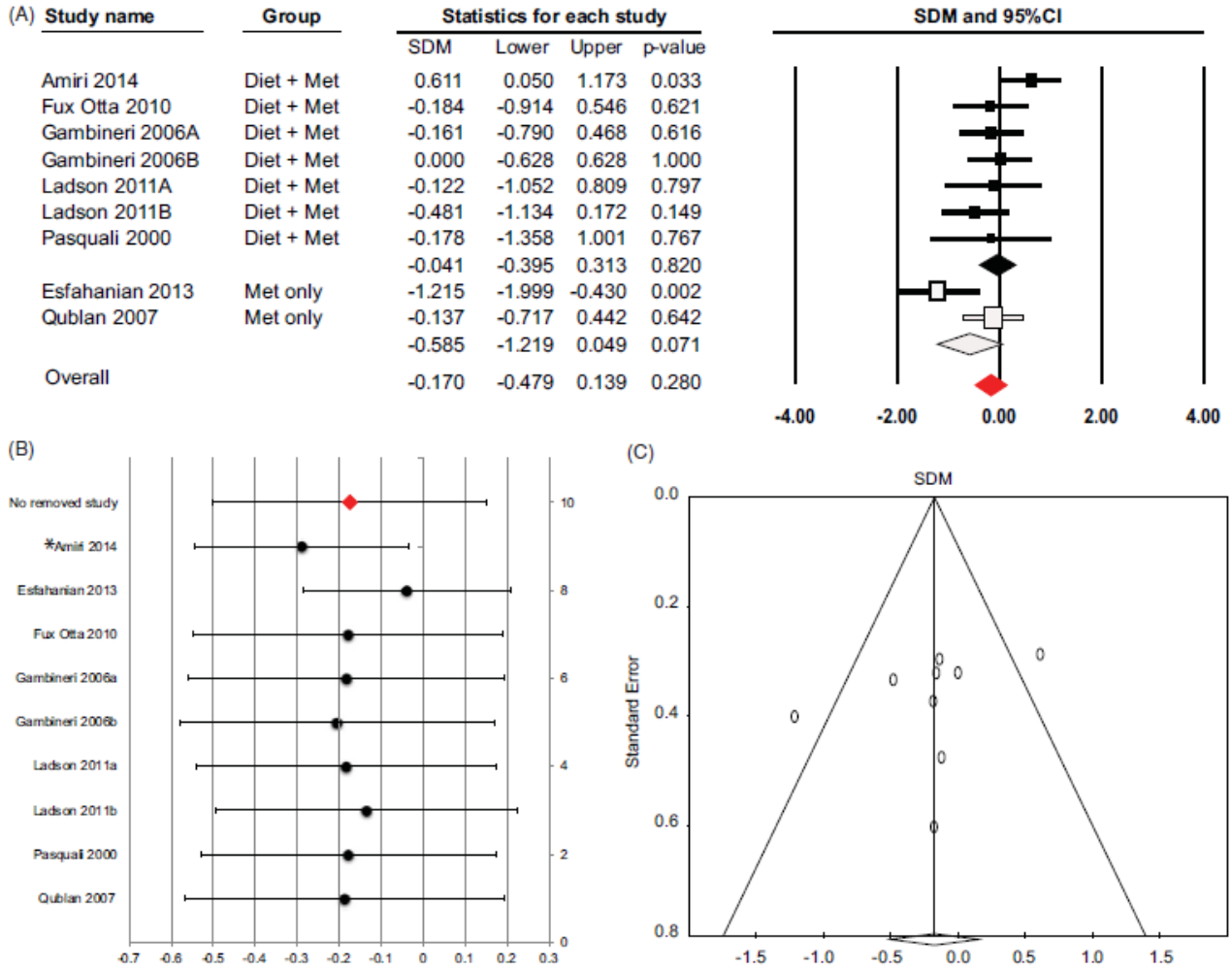
Primer autor y año (Tipo de estudio)	País	PCOS criterio diagnóstico	Duración (semanas)	Tipo de Dieta	Grupo	Tamaño de muestra (n)	Edad (años)	BMI (kg/m^2)	Metformina (veces/día)	NOS
Amiri 2014	Irán	Rotterdam criterios & ultrasonografía	26	Dieta hipocalórica Estandarizada	Dieta	26	18 a 40	19 a 35	1500 mg	9
(Simple-ciego RCT)					Dieta-Met	25	N/I	N/I	500 (3x)	
Curi 2012	Brasil	Rotterdam criterios & ultrasonografía	26	Reducción de ingesta -500kcal	Dieta	26	26.3 ± 1.4	31.8 ± 1.6	1700 mg	7
(RCT)					Metformina	26	24.6 ± 1.3	31.4 ± 1.4	850 (2x)	
Esfahanian 2012	Irán	Rotterdam criterios	12	Dieta hipocalórica	Dieta	13	20.0 ± 4.6	34.1 ± 5.4	2000 mg	7
(Ensayo clínico comparativo)					Metformina	17	21.9 ± 9.3	31.1 ± 3.3	N/I	
Fux Otta 2010	Argentina	Hiperandrogenemia & oligo/amenorrea	16	1500 kcal/día	Dieta	16	24.7 ± 3.5	35.6 ± 4.98	1500 mg	8
(Doble ciego, placebo-control RCT)					Dieta-Met	16	25.5 ± 4.8	32.4 ± 6.7	750 (2x)	
Gambineri 2006a	Italia	Rotterdam criterios & ultrasonografía	26	Dieta hipocalórica Estandarizada	Dieta	19	26 ± 5	37 ± 5	1700 mg	9
(Simple ciego, placebo-control RCT)					Dieta-Met	20	28 ± 8	35 ± 4	850 (2x)	
Gambineri 2006b	Italia	Rotterdam criterios & ultrasonografía	52	Dieta hipocalórica Estandarizada	Dieta	19	26 ± 5	37 ± 5	1700 mg	9
(Simple ciego, placebo-control RCT)					Dieta-Met	20	28 ± 8	35 ± 4	850 (2x)	
Ladson 2011a	USA	NIH/NICHD 1990 criterios & ultrasonografía	26	Dieta baja en calorías	Dieta	8	15.4 ± 1.2	35.9 ± 6.6	2000 mg	8
(doble-ciego RCT)					Dieta-Met	10	16.0 ± 1.5	37.1 ± 5.8	500 (4x)	
Ladson 2011b	USA	NIH/NICHD 1990 criterios & ultrasonografía	26	Dieta baja en calorías	Dieta	16	28.8 ± 4.6	28.3 ± 8.0	2000 mg	8
(doble-ciego RCT)					Dieta-Met	22	29.0 ± 4.5	38.0 ± 7.8	500 (4x)	
Pagotto 2002	Italia	Hiperandrogenemia, oligo/amenorrea, & ultrasonografía	30	Dieta hipocalórica Estandarizada	Dieta	5	29.5 ± 4.4	40.7 ± 6.9	1500 mg	7
(doble-ciego RCT)					Dieta-Met	5	N/I	35.3 ± 6.1	500 (3x)	
Pasquali 2000	Italia	Hiperandrogenemia, oligo/amenorrea, ultrasonografía, CT	30	Dieta hipocalórica Estandarizada	Dieta	30	32.3 ± 5	39.6 ± 6.9	1700 mg	9
(doble-ciego RCT)					Dieta-Met	30	30.8 ± 7.4	39.8 ± 7.9	850 (2x)	
Qublan 2007	Jordán	Rotterdam criterios & ultrasonografía	26	1200-1400 kcal	Dieta	24	32 (19-38)	32 (29-43)	1700 mg	7
(Prospectivo)					Metformina	22	31 (20-37)	33 (29-44)	850 (2x)	
Tang 2006	UK	Rotterdam criterios & Adams criterios para imagen en USG	26	Dieta baja en grasa, alta en carbohidratos	Dieta	66	29.9 ± 3.8	37.9 ± 6.5	1700 mg	9
(doble ciego placebo-control RCT)					Dieta-Met	56	29.7 ± 3.7	38.1 ± 5.1	850 (2x)	

Abreviaciones: BMI: Indice de masa corporal; CT: Tomografía axial computarizada; Kcal: kilocaloría; N/I: no indicada; NOS: New Castell-Ottawa escala, PCOS: Síndrome de ovarios poliquísticos; and RCT: ensayo clínico aleatorizado.

La dieta más Metformina no mejoró las concentraciones de Glucosa Plasmática en ayunas (FPG) en comparación con la dieta sola en mujeres con PCOS

Nueve estudios presentaron datos de glucosa sérica (FPG) (dieta = 144 mujeres y dieta/Metformina o solo Metformina = 159 mujeres). Cuando se agruparon, hubo heterogeneidad significativa (Chi^2: p=0.05, I^2=48%); por lo tanto, se utilizó el modelo de efectos aleatorios. Por separado, las intervenciones dietéticas y la dieta/Metformina o Metformina sola conducen a disminuciones significativas de la glucosa en suero en ayunas FPG (Tabla 4). Sin embargo, cuando se compararon entre sí, las SDM de cada estudio demostraron que el 11,0% de los estudios mostraron un incremento en los valores de glucosa, mientras que otro 11,0% de los estudios demostraron una disminución y el 78,0% de los estudios no demostraron ningún efecto (Figura 9A). Cuando se combinaron los datos, no hubo un efecto significativo (SDM = -0.170; IC del 95%: -0.480-0.139, p = 0.280). La eliminación de un estudio y el nuevo cálculo del efecto combinado SDM no tuvo un efecto significativo sobre los resultados, excepto cuando se eliminó el estudio Amiri 2014 (SDM = -0,288; IC del 95%: - 0,543 a -0,033, p <0,05) (Figura 9B). El gráfico de embudo no demostró ninguna asimetría significativa (Figura 9C) y no se detectó ningún sesgo de publicación (prueba de Begg-Mazumdar: tau de Kendall = -0,39, p = 0,14 y prueba de Egger: sesgo = -2,54, p = 0,30).

Figura 9. Análisis de la intervención dietética y la adición con metformina para FPG



(A) Se construyo un diagrama de efectos para evaluar el efecto de una dieta hipocalórica vs el efecto de dieta/metformina (barras negras), metformina sola (barras blancas) para reducir las concentraciones de FPG en mujeres con PCOS, se calcularon SDMs, (cuadrados) y los intervalos de confianza en sus límites altos y bajos (líneas) para cada estudio. El SDM combinado, así como el IC95% se calcularon mediante un modelo de efectos aleatorios para el resultado global (diamante rojo); también se presentan estos cuando fueron categorizados por dieta los estudios con dieta/metformina (diamante negro) y los estudios con metformina solamente (diamante blanco).

(B) Análisis de sensibilidad para la influencia de cada estudio en individual en el SDM agrupada, esta fue calculando removiendo un estudio a la vez y recalculando el SDM agrupado; un cambio significativo es indicado por (*).

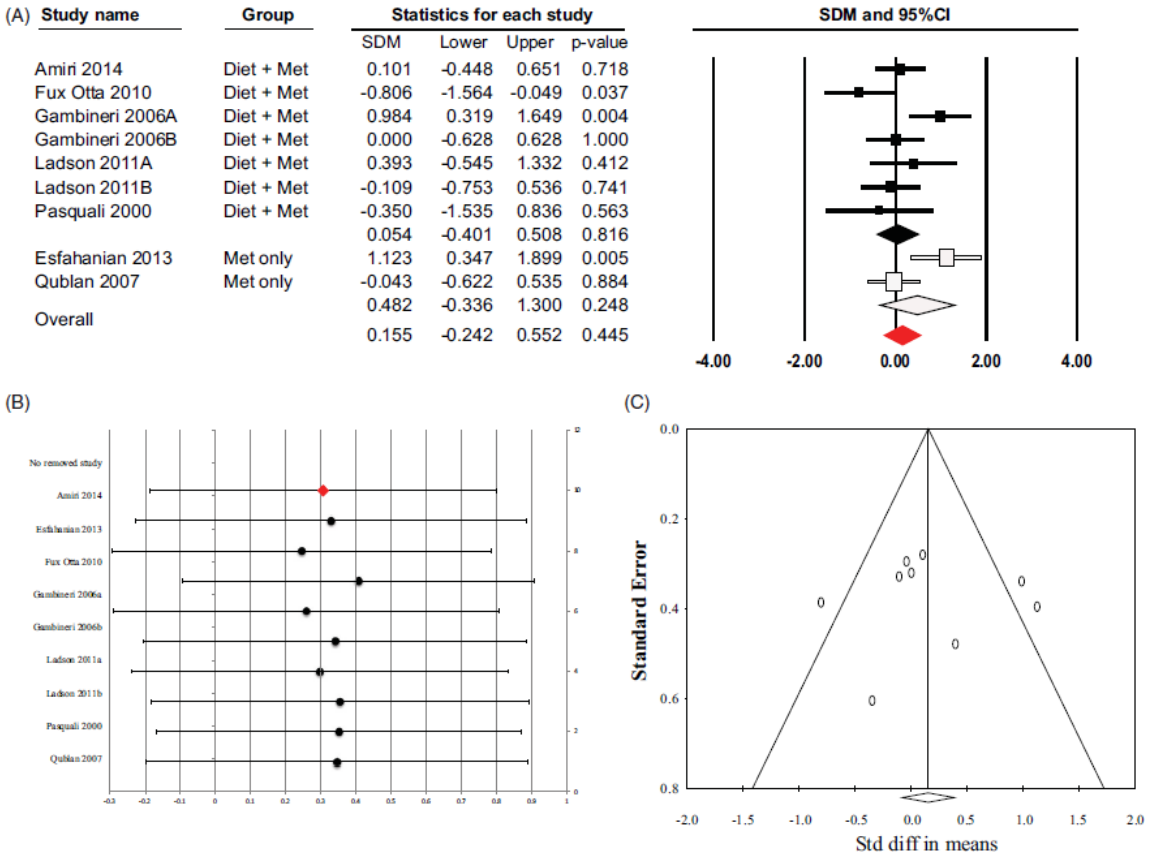
(C) Se construyó un gráfico de embudo para la evaluación de sesgo de publicación

La dieta más metformina no mejoró las concentraciones de Insulina Plasmática en ayunas (FPI) sobre la dieta sola en mujeres con PCOS

Nueve estudios presentaron y obtuvimos datos suficientes para el análisis de concentraciones séricas de FPI (dieta = 144 mujeres y dietas/Metformina o Metformina solamente = 159 mujeres). Nuevamente, cuando se analizaron por separado, las intervenciones dietéticas y la Dieta/Metformina o Metformina sola, se obtuvieron

disminuciones significativas en la FPI (Tabla 4). Sin embargo, cuando se compararon entre sí, los SDM de cada estudio demostraron que el 22% de los estudios mostraron un aumento en las concentraciones de insulina, mientras que el 11.0% de los estudios demostraron una disminución y el 67% de los estudios no mostraron ningún efecto (Figura 10A). Cuando se agruparon para el análisis, hubo heterogeneidad significativa (Chi2: p=0.009, I2=61%); por lo tanto, se utilizó el modelo de efectos aleatorios. No hubo diferencia entre la adición de metformina a una intervención dietética y una intervención dietética sola (SDM = -0.155; IC del 95%: -0.242-0.552, p = 0.45) y este resultado fue estable (Figura 10B). Por último, no se observó sesgo de publicación mediante el gráfico de embudo (Figura 10C) ni se determinó mediante la prueba de Begg-Mazumdar (tau de Kendall = -0.06, p = 0.83) o mediante la prueba de Egger (sesgo = 0.05, p = 0.98).

Figura 10. Análisis de la intervención dietética y la adición con metformina para FPI



(A) Se construyo un diagrama de efectos para evaluar el efecto de una dieta hipocalórica vs el efecto de dieta/metformina (barras negras), metformina sola (barras blancas) para reducir las concentraciones de FPI en mujeres con PCOS, se calcularon SDMs, (cuadrados) y los intervalos de confianza en sus límites altos y bajos (líneas) para cada estudio. El SDM combinado, así como el IC95% se calcularon mediante un modelo de efectos aleatorios para el resultado global (diamante rojo); también se presentan estos cuando fueron categorizados por dieta los estudios con dieta/metformina (diamante negro) y los estudios con metformina solamente (diamante blanco).

(B) Análisis de la estabilidad de los resultados fue comprobada con el análisis de sensibilidad en el SDM agrupada, esta fue calculando removiendo un estudio a la vez y recalculando el SDM agrupado; un cambio significativo es indicado por (*).

(C) Se construyó un gráfico de embudo para la evaluación de sesgo de publicación

Tabla 4. El efecto de las intervenciones de dieta, dieta/Metformina O Metformina en las concentraciones de FPG, FPI.

	Intervención dietética			Dieta/Metformina o Metformina		
Author, year	Pre [a]	Post [a]	Difference [b]	Pre [a]	Post [a]	Difference [b]
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)						
Amiri, 2014		85.7 ± 10.2	*-4.8 ± 11.4*		81.9±8.1	*2.6 ± 12.8*
Esfahanian, 2013 [c]	90.5 ± 5.8	91.3 ± 10.5	0.8 ± 6.8	93.5 ± 12.0	85.4 ± 6.9	-8.1 ± 7.7
Fux Otta, 2010	89.3 ± 14.0	89.0 ± 10.8	-0.3 ± 8.4	86.9 ± 9.0	85.1 ± 11.1	-1.7 ± 6.7
Gambineri, 2006A	89.0 ± 11.0	89.0 ± 10.0	0.0 ± 6.7	92.0 ± 9.0	91.0 ± 9.0	-1.0 ± 5.7
Gambineri, 2006B	89.0 ± 11.0	88.0 ± 9.0	-1.0 ± 6.6	92.0 ± 9.0	91.0 ± 9.0	-1.0 ± 5.7
Ladson, 2011A	84.7 ± 7.1		*-0.9 ± 8.8*	81.8 ± 5.8		*-2.0 ± 9.2*
Ladson, 2011B	88.4 ± 8.6		*2.8 ± 12.0*	89.4 ± 11.0		*-2.9 ± 11.7*
Pasquali, 2000	101.0 ± 18.0	95.0 ± 11.0	-6.0 ± 11.3	99.0 ± 29.0	90.0 ± 17.0	-9.0 ± 18.5
Qublan, 2007 [c]	83.0 ± 3.6	81.6 ± 5.1	-1.4 ± 3.1	82.0 ± 4.3	80.2 ± 4.2	-1.8 ± 2.7
Overall [d]	**DM=-1.1 (95%CI: -2.0 to -0.2,) p=0.023**			**DM= -2.1 (95%CI: -3.7 to -0.5), p=0.009**		
Insulina plasmática en ayunas (µIU/mL)						
Amiri, 2014		1.7 ± 1.5	*0.03 ± 1.79*		2.0 ± 1.0	*0.20 ± 1.60*
Esfahanian, 2013 [c]	16.2 ± 7.8	9.1 ± 4.2	-7.1 ± 5.1	13.4 ± 7	11.5 ± 6.2	-1.9 ± 4.2
Fux Otta, 2010	17.2 ± 6.7	15.3 ± 5.4	-1.9 ± 4.0	14.2 ± 4.0	9.4 ± 5.1	-4.8 ± 3.1
Gambineri, 2006A	20.0 ± 8.0	11.0 ± 7.0	-9.0 ± 4.8	19.0 ± 5.0	14.0 ± 5.0	-5.0 ± 3.2
Gambineri, 2006B	20.0 ± 8.0	11.0 ± 4.0	-9.0 ± 5.4	19.0 ± 5.0	10.0 ± 5.0	-9.0 ± 3.2
Ladson, 2011A	17.9 ± 14.9		*-11.2 ± 17.8*	16.3 ± 11.5		*-4.8 ± 15.0*
Ladson, 2011B	16.6 ± 13.9		*5.1 ± 23.7*	12.9 ± 9.4		*2.7 ± 20.8*
Pasquali, 2000	33.5 ± 29.9	19.0 ± 14.4	-14.5 ± 20.3	43.0 ± 30.4	21.6 ± 31.2	-21.4 ± 19.5
Qublan, 2007 [c]	16.0 ± 3.8	14.5 ± 2.4	-1.5 ± 2.4	17.0 ± 3.7	15.4 ± 2.6	-1.6 ± 2.3
Overall [d]	**DM=-4.6 (95%CI: -7.3 to -1.9), p=0.001**			**DM=-4.0 (95%CI: -6.6 to -1.3), p=0.003**		

Abreviaciones: 95%CI: Intervalo de confianza 95%; and DM: Diferencia de medias.

[a] Datos Pre-intervención y post-intervención reportados como en los estudios originales. Un espacio en blanco indica la ausencia del reporte.

[b] DM ± desviación estándar. los valores en itálica son valores reportados en los estudios originales. Los valores no itálicos fueron calculados la diferencia de medias usando Comprehensive Meta-analysis software, con error estándar convertido en desviación estándar.

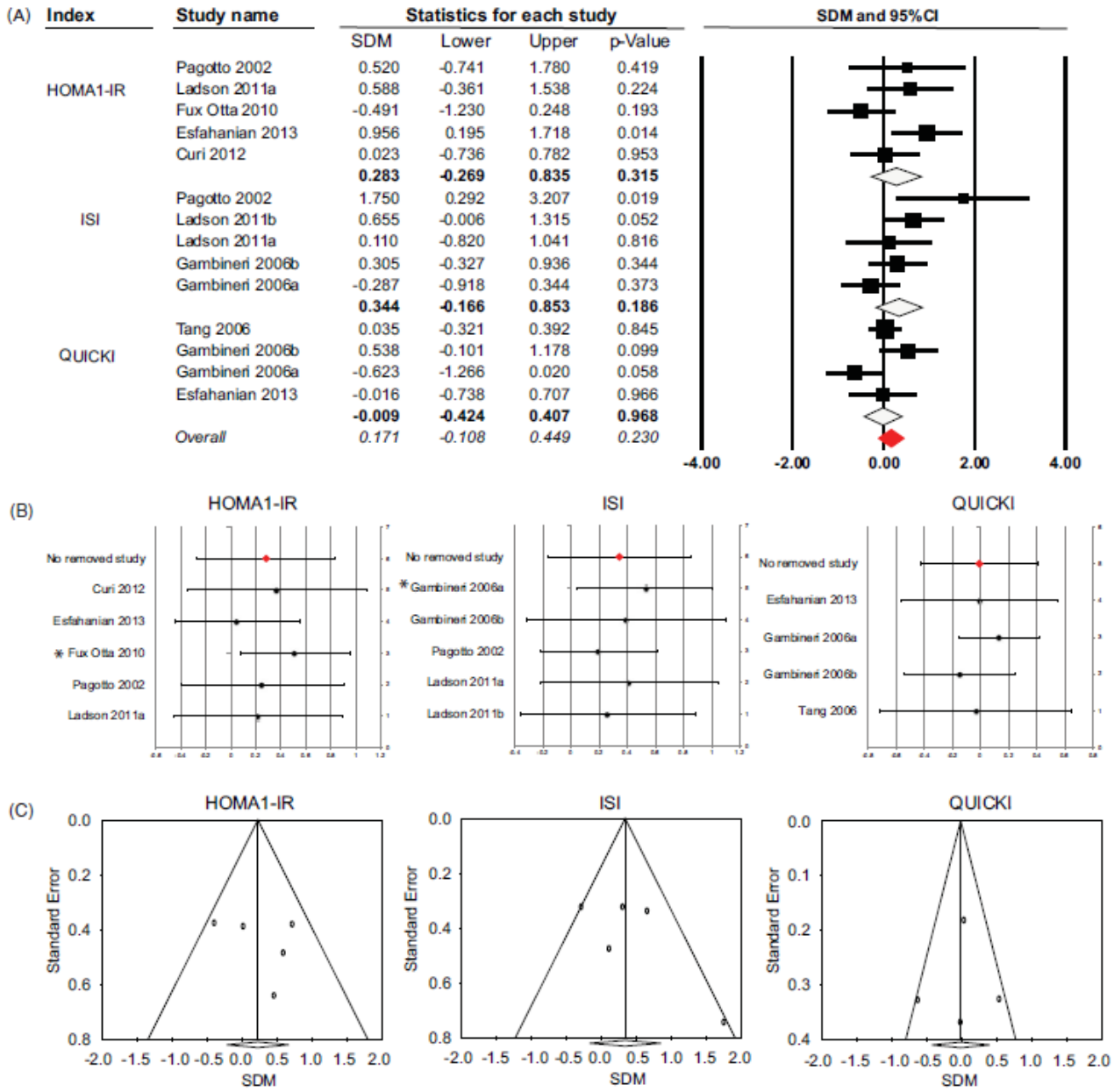
[c] Esfahanian, 2013 y Qublan 2007 reportan datos de Metformina sola y Metformina/Dieta.

[d] Pooled DMs y 95%CIs fueron calculados con Comprehensive Meta-analysis software.

La dieta más metformina no mejoró la Resistencia a la Insulina (RI) en comparación con la dieta sola en mujeres con síndrome de ovario poliquístico

Se utilizaron tres índices diferentes para la evaluación de la RI: HOMA1-IR (5 estudios: dieta sola = 53 mujeres y dieta/Metformina o Metformina sola = 61 mujeres), ISI (5 estudios: dieta sola = 67 mujeres y dieta/Metformina = 77 mujeres) y QUICKI (4 estudios: dieta sola = 117 mujeres y dietas/Metformina o Metformina = 113 mujeres). Para HOMA1-IR (Chi2: p = 0.09, I2 = 51%), ISI (Chi2: p = 0.08, I2 = 52%) y QUICKI (Chi2: p = 0.09, I2 = 53%), hubo heterogeneidad significativa en todos ellos y por ello se utilizó el modelo de efectos aleatorios. Los SDMs agrupados no demostraron ningún efecto para HOMA1-IR (SDM = 0,283; IC del 95%: -0,269-0,835, p = 0,32), ISI (SDM = 0,344; IC del 95%: -0,166-0,853, p = 0,19), ni QUICKI (SDM = -0,009; IC del 95%: -0,424-0,407, p = 0,97, Figura 11A). La eliminación de un estudio y el nuevo cálculo del efecto combinado SDM no tuvo un efecto significativo sobre los resultados de QUICKI. Sin embargo, cuando se eliminó el estudio Fux Otta 2010, se observó un efecto significativo para HOMA1-IR (SDM = 0,513; IC del 95%: 0,075-0,952, p <0,05). Cuando se eliminó el estudio Gambineri 2006a, se observó un efecto significativo para ISI (SDM = 0.523; IC del 95%: 0.043-1.003, p <0.05, Figura 11B). Por último, no se observó sesgo de publicación mediante el gráfico de embudo (Figura 11C) ni se determinó sesgo alguno mediante la prueba de Begg-Mazumdar (HOMA1-IR: tau de Kendall = 0,40, p = 0,33; ISI: tau de Kendall = 0,60, p = 0,14; QUICKI: tau de Kendall tau = -0,33, p = 0,50) o mediante la prueba de Egger (HOMA1-IR: sesgo = 2,21, p = 0,61; ISI: sesgo = -2,98, p = 0,27; QUICKI: sesgo = -0,43, p = 0,90).

Figura 11. Análisis de la intervención dietética y la adición con metformina para IR



(A) Se construyo un diagrama de efectos para evaluar el efecto de una dieta hipocalórica vs el efecto de dieta/metformina (barras negras), metformina sola (barras blancas) para reducir la IR valorada en índices (HOMA1-IR, ISI, QUICKI) en mujeres con PCOS, se calcularon SDMs, (cuadrados) y los intervalos de confianza en sus límites altos y bajos (líneas) para cada estudio. El SDM combinado, así como el IC95% se calcularon mediante un modelo de efectos aleatorios para el resultado global (diamante rojo); también se presentan estos cuando fueron categorizados por dieta los estudios con dieta/metformina (diamante negro) y los estudios con metformina solamente (diamante blanco).

(B) Análisis de sensibilidad (estabilidad del estudio), fue calculando removiendo un estudio a la vez y recalculando el SDM agrupado; un cambio significativo es indicado por (*).

(C) Se construyó un gráfico de embudo para la evaluación de sesgo de publicación

8. DISCUSIÓN

Con este meta-análisis se demostró que, para las mujeres con PCOS, las dietas mejoraron la FPG y la FPI; sin embargo, cuando se agregó metformina, no existió una mejora significativa, de la misma forma, se observó un resultado similar para IR. Esto sugeriría que administrar metformina a mujeres con PCOS que ya están sometidas a una intervención dietética no obtiene ningún beneficio.

La mayoría de los criterios evaluados presentaron una heterogeneidad significativa. Esto podría deberse a tanto a la duración en la evolución, así como con la gravedad de esta misma, recordemos, se encuentra bien documentado que las mujeres con PCOS tienen una RI presente independientemente de su IMC, su edad o el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de PCOS (99, 100). La anovulación crónica grave y la hiperandrogenemia se correlacionan con la RI (101, 102), además, se ha demostrado que algunas hormonas elevadas en la vía de desarrollo de PCOS también afectan la sensibilidad a la insulina y al metabolismo de la glucosa en estas pacientes (40, 103). La dieta también podría ser otra fuente de heterogeneidad debido a la composición de macronutrientes, el índice glucémico y la composición de los alimentos. Por último, la dosis total utilizada de metformina podría ser una fuente de heterogeneidad, así como un enfoque posológico, que tuvo variaciones entre los estudios.

La RI se asocia con pobres desenlaces, resultados similares se han visto observados en mujeres con PCOS (104, 105), incluso esta resistencia a la insulina relacionada con una disminución en la fertilidad en diferentes modelos (106, 107). Por lo tanto, se espera que las dietas para reducir el peso y, posteriormente, la RI mejoren el metabolismo de la glucosa. De hecho, observamos que una intervención dietética mejoró la FPG y la FPI, que de hecho conduciría a una mejora en el uso de la insulina. No obstante, la RI en mujeres con PCOS puede ser causada por muchas vías diferentes, algunas de las cuales involucran mecanismos independientes de la obesidad (108-110). Uno mecanismo está asociado con un aumento de la fosforilación de la serina del receptor de insulina, mientras que otro mecanismo está asociado con defectos posteriores al receptor en la cascada de señalización de la insulina entre el transporte de glucosa y el receptor quinasa (109, 110). Aún se desconoce el efecto y la contribución de la RI inducida por el peso en el PCOS (111). Por lo tanto, las

reducciones de RI inducidas por la dieta pueden tener solo mejoras mínimas con relación al peso e inclusive podrían requerir intervenciones farmacológicas (73).

La metformina reduce la RI; sin embargo, el mecanismo aún está en debate. Un mecanismo de acción propuesto sugiere que la metformina inhibe el complejo respiratorio mitocondrial I, bloqueando la producción de energía (112). Otro mecanismo propuesto indica que la metformina se une al receptor de insulina en un sitio alostérico, aumentando la afinidad de unión del receptor de insulina (113). Un tercer mecanismo sugiere que la metformina inhibe la fosforilación de acetil-CoA por la proteína quinasa activada por AMP (114). Curiosamente, no se ha demostrado que ninguno de estos mecanismos esté asociado con la RI inducida por PCOS; por lo tanto, el uso de metformina podría considerarse superfluo. De hecho, nuestros resultados demuestran que el uso de metformina con una intervención dietética no produjo una mejora con respecto a una intervención dietética sola para FPG, FPI e IR. Otros metaanálisis han mostrado resultados similares. Morley y col. confirmar nuestros resultados; sin embargo, solo utilizaron datos posteriores a la intervención (16). Además, Kim et al. demostraron un resultado similar con una cantidad menor de estudios (115).

El diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico en adolescentes, a la edad en la que muchos de los síntomas como irregularidades menstruales e hiperinsulinemia se encuentran en una pubertad normal con frecuencia, debe de ser de vital importancia que reconozcamos y discernamos. El diagnóstico precoz de la RI dentro de las características en el PCOS debe ser considerado debido al alto riesgo de desarrollar más complicaciones como diabetes, hiperglucemia inducida por hormonas e incluso enfermedad cardiovascular a largo plazo dañando la calidad de vida de nuestras pacientes. La mejoría precoz de la hiperinsulinemia en el PCOS es un tema crítico, ya que la insulina exacerba la androgénesis y la oligo / anovulación (116). Un programa nutricional restrictivo generalmente reducirá la carga de carbohidratos, incluso si no es una dieta baja en carbohidratos. Esta intervención nutricional mejorará la hiperinsulinemia casi de inmediato. Por otra parte, los mecanismos de metformina mejoran la hiperglucemia principalmente a través de la supresión de la gluconeogénesis hepática, junto con mejoras en la incorporación de glucosa en el tejido muscular, reduciendo las concentraciones plasmáticas de insulina (117).

Otro punto innovador a considerar tanto para la intervención dietética como para el uso de metformina es la ingesta nutricional del paciente. Porchia y col. demostraron que las dietas con mayor contenido de proteínas disminuían la RI más que las dietas con > 50% de carbohidratos en mujeres con SOP (8). Este efecto también se ha demostrado en otros estudios en los que las dietas con altas concentraciones de proteínas reducen la RI de forma más eficaz (118, 119). También se ha demostrado que una dieta con efectos hipoglucemiantes puede resultar beneficiosa. Una dieta baja en carbohidratos, alta en proteínas y alta en omega-3 se asoció con una reducción de la gluconeogénesis de aminoácidos en modelos animales (120). Curiosamente, solo hay unos pocos estudios que analizan el tipo de proteína (huevo, carne, leche, etc.) que debe utilizarse para este propósito específico (121); sin embargo, la metformina no se ha discutido como una variable independiente para muchos de ellos (121, 122). Por otro lado, para el PCOS, no se ha revisado la intervención de “metformina y dieta rica en proteínas”. Aquí, incluimos tres estudios que evaluaron las concentraciones de proteínas en la dieta al 25%, 30% y 40% y ninguno de ellos se especificó como una "dieta alta en proteínas". Solo dos mostraron resultados para FPG y FPI, y solo uno para QUICKI, lo que hace que esta comparación sea insuficiente en datos para un análisis efectivo.

Una revisión sistemática de Moran et al. mostró que una reducción de la RI se asoció con una dieta de bajo índice glucémico (123); sin embargo, al considerar las dietas con metformina, sólo un estudio mostró que una interacción dieta-metformina existe (124). Además, González et al. provee evidencia de que, en respuesta a la ingestión de grasas saturadas, hay un aumento de las especies reactivas de oxígeno (125). Por último, Yogalakshmi et al. propusieron que la administración de proantocianidinas de semillas de uva puede ser un promotor de la acción de la insulina al reducir la activación de la serina quinasa (126) y esto pudiese estar relacionado con la RI en el PCOS. Estos objetivos específicos propuestos podrían mejorar el efecto dietético para atenuar la resistencia a la insulina presente en PCOS, pero también mejorar el efecto de la metformina en conjunto, todo ello contribuyendo al control metabólico de las mujeres con PCOS mediante un enfoque blanco-específico mejor enfocado. Por lo tanto, futuros estudios deben centrarse en desarrollar una "Metformina dieta" especializada que mejore la acción de la metformina

sumada a una intervención dietética específica, que mejore la IR incluso mejor que la intervención dietética hipocalórica por si sola.

La metformina es el sensibilizadores a la insulina más reconocido y utilizado entre los disponibles en el mercado, pero su eficacia para el síndrome de ovario poliquístico sigue siendo controversial. La razón principal por la que investigamos la metformina sobre otros sensibilizadores de insulina conocidos, como las tiazolidinedionas (TZD), es que no existen diferencias significativas para estos otros compuestos en comparación con la metformina con respecto a variados parámetros metabólicos (127). Sin embargo, para la TZD, existen efectos secundarios adversos relevantes, como hepatotoxicidad y anemia, así también como que se clasifican como un medicamento Tipo C para el embarazo, lo que complica el panorama para las mujeres con PCOS que buscaran un embarazo (128, 129). El posible uso de Inositol como agente sensibilizante a la insulina todavía se considera una terapia experimental. Debido a las moléculas activas, Myoinositol y D-chiro-inositol, que participan en la captación celular de glucosa, sus concentraciones son altas en los tejidos consumidores de glucosa, mejorando en el rendimiento de la incorporación de la glucosa a las células (130). Además, se demostró que el Myoinositol media la respuesta folicular a las gonadotropinas en los ovarios de mujeres con PCOS (130, 131). Sin embargo, sin evidencia suficiente para su correcta evaluación en mujeres con PCOS, la recomendación es tomar precauciones en su uso hasta que haya más investigaciones y resultados (16, 132). Por último, el uso de ácido alfa-lipoico, como suplemento oral en mujeres con PCOS, resultó en mejoras de los perfiles metabólico y menstrual; sin embargo, con muy pocos e inconsistentes resultados, esta nueva perspectiva necesita más investigación (133-135).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primero que nada, este enfoque fue específico en intervenciones dietéticas; sin embargo, algunos estudios incluidos también tomaron en cuenta algún tipo de régimen físico (ejercicio), 3 publicaciones tuvieron una evaluación formal, 2 lo mantuvieron solo como consejería, 4 hicieron que los pacientes mantuvieran su actividad habitual y 2 más no especificaron con respecto a este tema. Para la intervención en el estilo de vida, se debe incluir un componente de ejercicio, observamos en numerosos estudios que muestran que las dietas junto con el ejercicio mejoran significativamente el metabolismo de la glucosa (136). Sin embargo, el ejercicio solo como intervención válida

tiene pruebas limitadas y, junto con la metformina, no se ha evaluado lo suficiente (137-139). Por lo tanto, se necesitan estudios futuros donde se examine la actividad física mediante un ensayo clínico más riguroso y diseñado para esos objetivos. En segundo lugar, los SDM agrupados no se ajustaron por la pérdida de peso, la edad, el nivel de RI o la duración del PCOS, debido a que para FPG, solo 4 estudios presentaron datos sobre la pérdida de peso y 6 estudios sobre el cambio en el IMC para determinar la efectividad de la dieta. Además, para el FPI, solo 4 estudios presentaron datos sobre la pérdida de peso y 5 estudios sobre el cambio en el IMC. Con pocos estudios que presenten datos completos, el ajuste de los SDM para la pérdida de peso podría dar lugar a un resultado tergiversado. En tercer lugar, para calcular los SDM agrupados, variamos el coeficiente de correlación porque se desconoce la correlación real, es por ello que se presentan los SDM con un coeficiente de correlación de 0,8; por lo tanto, los verdaderos SDM agrupados permanecen sin identificar. Cambiar el coeficiente de correlación para el análisis afectará el SDM agrupado; sin embargo, presentamos estos datos en los anexos y no hubo cambios significativos en la percepción general de los resultados.

Tabla suplementaria 1. Escala evaluativa de estudios de cohorte Newcastle-Ottawa

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en un metaanálisis, en este caso se realizó con Escala Newcastle-Ottawa, una puntuación <6 como criterio de exclusión (87).

Suplementary Table 1. Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale Cohort Studies

	Author (year)	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to	Adequacy of follow up of cohorts	Total score
1	Amiri 2014	★	★	★	★	★★	★S	★	★	9
2	Curi 2012	★	★	★	★	★☆	☆	★	★	7
3	Esfahanian 2012	★	★	★	★	★☆	☆	★	★	7
4	Fuxotta 2010	☆	★	★	★	★★	★D	★	★	8
5	Gambineri 2006	★	★	★	★	★★	★S	★	★	9
6	Ladson 2011a	☆	★	★	★	★★	★D	★	★	8
7	Ladson 2011b	★	★	★	★	★★	★D	★	☆	8
8	Pagotto 2002	☆	☆	★	★	★★	★D	★	★	7
9	Pasquali 2000	★	★	★	★	★★	★D	★	★	9
10	Qublan 2007	★	★	★	☆	★★	☆	★	★	7
11	Tang 2006	★	★	★	★	★★	★D	★	★	9

S: single-blind
D: double-blinded

Tabla suplementaria 2. El efecto de diferentes coeficientes de correlación en el conjunto de SDM

Supplement Table 2. The effect of increasing the correlation coefficient has on the pooled standard difference in means.

			Heterogeneity [b]			Effect [c]			Publication Bias [d]	
Category	**Correlation**	**N[a]**	**p-value**	**I^2 (%)**	**Effects Model**	**SDM**	**95%CI**	**p-value**	**Egger**	**Begg**
Glucose	0.2	9	0.238	23	Fixed	-0.071	-0.299 to 0.158	0.544	0.347	0.037*
	0.4	9	0.188	29	Fixed	-0.083	-0.312 to 0.145	0.475	0.338	0.037*
	0.6	9	0.125	37	Fixed	-0.102	-0.332 to 0.127	0.381	0.324	0.037*
	0.8	9	0.053	48	Random	-0.174	-0.500 to 0.152	0.295	0.297	0.144
Insulin	0.2	9	0.571	0	Fixed	0.099	-0.129 to 0.327	0.393	0.967	0.835
	0.4	9	0.388	6	Fixed	0.109	-0.120 to 0.337	0.350	0.984	0.835
	0.6	9	0.158	32	Fixed	0.124	-0.106 to 0.353	0.291	0.995	1.000
	0.8	9	0.009	61	Random	0.155	-0.224 to 0.534	0.423	0.985	0.834
HOMA1-IR	0.2	5	0.475	0	Fixed	0.183	-0.190 to 0.555	0.337	0.514	0.624
	0.4	5	0.380	5	Fixed	0.195	-0.178 to 0.568	0.306	0.537	0.624
	0.6	5	0.248	26	Fixed	0.214	-0.160 to 0.589	0.262	0.568	0.624
	0.8	5	0.085	51	Random	0.283	-0.269 to 0.835	0.315	0.607	0.327
QUICKI	0.2	4	0.459	0	Fixed	0.016	-0.244 to 0.276	0.906	0.899	0.497
	0.4	4	0.359	7	Fixed	0.014	-0.246 to 0.274	0.915	0.903	0.497
	0.6	4	0.234	30	Fixed	0.011	-0.249 to 0.272	0.933	0.905	0.497
	0.8	4	0.092	53	Random	-0.009	-0.424 to 0.407	0.968	0.887	0.497
ISI	0.2	5	0.199	33	Fixed	0.263	-0.070 to 0.596	0.121	0.313	0.142
	0.4	5	0.162	39	Fixed	0.268	-0.066 to 0.601	0.115	0.297	0.142
	0.6	5	0.122	45	Fixed	0.273	-0.061 to 0.607	0.109	0.282	0.142
	0.8	5	0.079	52	Random	0.344	-0.166 to 0.853	0.186	0.272	0.142

Abbreviations: 95% CI: 95% Confidence Interval; HOMA1-IR: Homeostatic Model Assessment for insulin resistance; I^2: Inconsistency Index; ISI: Insulin Sensitivity Index; SDM: Standard Difference in Means, and QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index.

[a] Number of studies included in the analysis.

[b] p-values were calculated using ψ^2-based Q-test using Comprehensive Meta-analysis software v2. * indicates a significant result ($p<0.10$).

[c] The pooled effect was calculated using Comprehensive Meta-analysis software v2.

d Publication bias was assessed by Egger's bias test (Egger) and Begg and Mazumdar's correlation test (Begg). Values shown are the p-value for each test. * indicates a significant result ($p<0.05$, two-tailed).

9. CONCLUSIONES

Aquí, mostramos que complementar una intervención dietética con metformina no mejoró las concentraciones séricas de glucosa e insulina, así como la RI. Se demostró que al complementar una intervención dietética con metformina no mejora las concentraciones los parámetros bioquímicos para el metabolismo de la glucosa. Dentro de nuestras limitantes se reconoce que algunas intervenciones están adicionadas con ejercicio, que debe de ser un pilar fundamental y ser tomado en cuenta para futuros estudios. Así mismo la falta de ajuste para el IMC debido a la escasez de datos para su recolección y análisis. Finalmente, la falta de beneficio podría ser debido a una fisiopatología diferente a la encontrada en Diabetes Tipo 2, al mecanismo de acción de metformina o su posología en específico para esta patología.

Sugerimos que no es adecuada la prescripción de metformina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, que siguen una dieta para mejorar la resistencia a la insulina, pues no mejora el beneficio ya establecido con esta misma. Esta investigación contribuye a que, en la práctica clínica, las recomendaciones sean sustentadas en evidencia científica necesaria y que la administración de fármacos e intervenciones sea adecuada para esta patología.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. In: Health NIo, editor.: National Institute of Health 2012.
2. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):Cd010287.
3. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. The Nursing clinics of North America. 2018;53(3):407-20.
4. Cree-Green M, Rahat H, Newcomer BR, Bergman BC, Brown MS, Coe GV, et al. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Mitochondria Dysfunction in Nonobese Girls With Polycystic Ovarian Syndrome. J Endocr Soc. 2017;1(7):931-44.
5. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Endocr Rev. 2016;37(5):467-520.
6. Barber TM, Golding SJ, Alvey C, Wass JA, Karpe F, Franks S, et al. Global adiposity rather than abnormal regional fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(3):999-1004.
7. Huang ZH, Manickam B, Ryvkin V, Zhou XJ, Fantuzzi G, Mazzone T, et al. PCOS is associated with increased CD11c expression and crown-like structures in adipose tissue and increased central abdominal fat depots independent of obesity. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(1):E17-24.
8. Porchia LM, Hernandez-Garcia SC, Gonzalez-Mejia ME, López-Bayghen E. Diets with lower carbohydrate concentrations improve insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;248:110-7.
9. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2016;164(11):740-51.
10. Amiri M, Golsorkhtabaramiri M, Esmaeilzadeh S, Ghofrani F, Bijani A, Ghorbani L, et al. Effect of Metformin and Flutamide on Anthropometric Indices and Laboratory Tests in Obese/Overweight PCOS Women under Hypocaloric Diet. J Reprod Infertil. 2014;15(4):205-13.
11. Esfahanian F, Zamani MM, Heshmat R, Moini nia F. Effect of metformin compared with hypocaloric diet on serum C-reactive protein level and insulin resistance in obese and overweight women with polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res. 2013;39(4):806-13.
12. Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AR, Demers LM, et al. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. Fertility and sterility. 2011;95(3):1059-66.e1-7.
13. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Kandaraki EA, Katsikis I. The guidelines issued by the European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine regarding the induction of ovulation with metformin in

patients with the polycystic ovary syndrome potentially require reconsideration. Hormones (Athens). 2013;12(2):192-200.
14. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2018;110(3):364-79.
15. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000;85(1):139-46.
16. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11):Cd003053.
17. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(6):2745-9.
18. Stein IF. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29:181-91.
19. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. International journal of environmental research and public health. 2018;15(11).
20. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol. 2013;6:1-13.
21. Abordaje Integral del Síndrome de Ovarios Polquísticos. México: Intituto Mexicano del Seguro Social; 2010.
22. Goodarzi MO, Quiñones MJ, Azziz R, Rotter JI, Hsueh WA, Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. Fertility and sterility. 2005;84(3):766-9.
23. Chan JL, Kar S, Vanky E, Morin-Papunen L, Piltonen T, Puurunen J, et al. Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(2):189.e1-.e8.
24. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(6):2100-4.
25. Dumesic DA, Abbott DH, Sanchita S, Chazenbalk GD. Endocrine-Metabolic Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome: an Evolutionary Perspective. Curr Opin Endocr Metab Res. 2020;12:41-8.
26. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburú B, Maliqueo M, Ladrón de Guevara A, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(6):1923-30.

27. Franks S, Webber LJ, Goh M, Valentine A, White DM, Conway GS, et al. Ovarian morphology is a marker of heritable biochemical traits in sisters with polycystic ovaries. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(9):3396-402.
28. Coviello AD, Zhuang WV, Lunetta KL, Bhasin S, Ulloor J, Zhang A, et al. Circulating testosterone and SHBG concentrations are heritable in women: the Framingham Heart Study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(9):E1491-5.
29. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(4):1275-83.
30. Stener-Victorin E, Padmanabhan V, Walters KA, Campbell RE, Benrick A, Giacobini P, et al. Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. Endocr Rev. 2020;41(4):538-76.
31. Yang S, Ding S, Jiang X, Sun B, Xu Q. Establishment and adipocyte differentiation of polycystic ovary syndrome-derived induced pluripotent stem cells. Cell Prolif. 2016;49(3):352-61.
32. Corbould A, Dunaif A. The adipose cell lineage is not intrinsically insulin resistant in polycystic ovary syndrome. Metabolism. 2007;56(5):716-22.
33. Oliveira FR, Mamede M, Bizzi MF, Rocha ALL, Ferreira CN, Gomes KB, et al. Brown adipose tissue activity is reduced in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2019;181(5):473-80.
34. Bergman RN. Orchestration of glucose homeostasis: from a small acorn to the California oak. Diabetes. 2007;56(6):1489-501.
35. Benito M. Tissue-specificity of insulin action and resistance. Arch Physiol Biochem. 2011;117(3):96-104.
36. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2008;358(1):47-54.
37. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2017;40(1):1-8.
38. Shorakae S, Ranasinha S, Abell S, Lambert G, Lambert E, de Courten B, et al. Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;89(5):628-33.
39. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1989;38(9):1165-74.
40. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev. 1997;18(6):774-800.
41. Du X, Rosenfield RL, Qin K. KLF15 Is a transcriptional regulator of the human 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5 gene. A potential link between regulation of testosterone production and fat stores in women. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(7):2594-601.
42. Corbould A. Effects of androgens on insulin action in women: is androgen excess a component of female metabolic syndrome? Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(7):520-32.

43. Rosenfield RL. Perspectives on the International Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2020;33(5):445-7.
44. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143(3):393-408.
45. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997;82(7):2248-56.
46. Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(5):1660-6.
47. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. Gynecol Oncol. 2015;136(1):99-103.
48. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. Lancet. 2003;362(9389):1017-21.
49. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11:56.
50. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1961;21:1440-7.
51. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol. 1981;140(7):815-30.
52. Diagnóstico y tratamiento del acné. México: Secretaria de Salud; 2009.
53. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, et al. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. Hum Reprod Open. 2019;2019(1):hoy021.
54. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and sterility. 2009;91(2):456-88.
55. Bergman RN, Mittelman SD. Central role of the adipocyte in insulin resistance. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 1998;9(2-4):205-21.
56. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. Obstet Gynecol. 2005;106(1):131-7.
57. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(1):48-53.

58. Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2005;83(2):494-7.
59. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(5):1741-7.
60. Simon S, Rahat H, Carreau AM, Garcia-Reyes Y, Halbower A, Pyle L, et al. Poor Sleep Is Related to Metabolic Syndrome Severity in Adolescents With PCOS and Obesity. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2020;105(4):e1827-34.
61. Helvaci N, Karabulut E, Demir AU, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. Endocr Connect. 2017;6(7):437-45.
62. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. Am J Med. 2001;111(8):607-13.
63. Phelan N, O'Connor A, Kyaw-Tun T, Correia N, Boran G, Roche HM, et al. Lipoprotein subclass patterns in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) compared with equally insulin-resistant women without PCOS. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(8):3933-9.
64. Lee I, Cooney LG, Saini S, Smith ME, Sammel MD, Allison KC, et al. Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2017;107(3):796-802.
65. Thannickal A, Brutocao C, Alsawas M, Morrow A, Zaiem F, Murad MH, et al. Eating, sleeping and sexual function disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2020;92(4):338-49.
66. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2014;20(3):334-52.
67. Kostakis EK, Gkioni LN, Macut D, Mastorakos G. Androgens in Menopausal Women: Not Only Polycystic Ovary Syndrome. Front Horm Res. 2019;53:135-61.
68. Rosenfield RL. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. Pediatrics. 2015;136(6):1154-65.
69. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005;34(3):677-705, x.
70. Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, Thabane L, Bassilious E. Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents With Polycystic Ovarian Syndrome: A Meta-analysis. Pediatrics. 2016;137(5).
71. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. Human reproduction (Oxford, England). 2013;28(3):777-84.
72. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med. 2016;375(1):54-64.
73. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, Morselli-Labate AM, Cacciari M, Pagotto U, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;60(2):241-9.

74. Essah PA, Arrowood JA, Cheang KI, Adawadkar SS, Stovall DW, Nestler JE. Effect of combined metformin and oral contraceptive therapy on metabolic factors and endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2011;96(2):501-4.e2.
75. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011(2):Cd007506.
76. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2018;34(4):272-7.
77. Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, Krassas G. Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels. Fertility and sterility. 2008;89(4):899-906.
78. Nybacka Å, Carlström K, Ståhle A, Nyrén S, Hellström PM, Hirschberg AL. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2011;96(6):1508-13.
79. Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. Minerva Ginecol. 2008;60(1):39-51.
80. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. J Sci Med Sport. 2010;13(5):496-502.
81. Hutchison SK, Stepto NK, Harrison CL, Moran LJ, Strauss BJ, Teede HJ. Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(1):E48-56.
82. Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(9):3373-80.
83. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. Med J Aust. 2011;195(6):S65-112.
84. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2004;81(3):630-7.
85. Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, Ovalle F, Oster RA, Azziz R. Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2006;85(3):679-88.
86. Ebbeling CB, Leidig MM, Sinclair KB, Seger-Shippee LG, Feldman HA, Ludwig DS. Effects of an ad libitum low-glycemic load diet on cardiovascular disease risk factors in obese young adults. Am J Clin Nutr. 2005;81(5):976-82.
87. 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(9):603-5.

88. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986;7(3):177-88.
89. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Bmj. 1997;315(7109):629-34.
90. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. Biometrics. 1994;50(4):1088-101.
91. Curi DD, Fonseca AM, Marcondes JA, Almeida JA, Bagnoli VR, Soares JM, Jr., et al. Metformin versus lifestyle changes in treating women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2012;28(3):182-5.
92. Fux Otta C, Wior M, Iraci GS, Kaplan R, Torres D, Gaido MI, et al. Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, and placebo control trial. Gynecol Endocrinol. 2010;26(3):173-8.
93. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(10):3970-80.
94. Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AR, Demers LM, et al. Effects of metformin in adolescents with polycystic ovary syndrome undertaking lifestyle therapy: a pilot randomized double-blind study. Fertility and sterility. 2011;95(8):2595-8.e86.
95. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschöp M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002;87(12):5625-9.
96. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000;85(8):2767-74.
97. Qublan HS, Yannakoula EK, Al-Qudah MA, El-Uri FI. Dietary intervention versus metformin to improve the reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome. A prospective comparative study. Saudi Med J. 2007;28(11):1694-9.
98. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. Human reproduction (Oxford, England). 2006;21(1):80-9.
99. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 2012;119(2 Pt 1):263-9.
100. Diamanti-Kandarakis E, Spritzer PM, Sir-Petermann T, Motta AB. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life. Curr Pharm Des. 2012;18(34):5569-76.
101. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or

hyperinsulinemia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1987;65(3):499-507.
102. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. Clin Endocrinol (Oxf). 1993;39(3):351-5.
103. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999;28(2):361-78.
104. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makrigiannakis A, et al. Predictors of Endothelial Dysfunction in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(9):5088-95.
105. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. Circulation. 2001;103(10):1410-5.
106. Brothers KJ, Wu S, DiVall SA, Messmer MR, Kahn CR, Miller RS, et al. Rescue of obesity-induced infertility in female mice due to a pituitary-specific knockout of the insulin receptor. Cell Metab. 2010;12(3):295-305.
107. Hill JW, Elias CF, Fukuda M, Williams KW, Berglund ED, Holland WL, et al. Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. Cell Metab. 2010;11(4):286-97.
108. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1992;75(2):577-83.
109. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. J Clin Invest. 1995;96(2):801-10.
110. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. Recent Prog Horm Res. 2001;56:295-308.
111. Li W, Ma L, Li Q. Insulin resistance but not impaired β-cell function: a key feature in Chinese normal-weight PCOS women with normal glucose regulation. Gynecol Endocrinol. 2012;28(8):598-601.
112. Bridges HR, Jones AJ, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. Biochem J. 2014;462(3):475-87.
113. Lord JM, White SI, Bailey CJ, Atkins TW, Fletcher RF, Taylor KG. Effect of metformin on insulin receptor binding and glycaemic control in type II diabetes. Br Med J (Clin Res Ed). 1983;286(6368):830-1.
114. Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, Sikkema S, Pulinilkunnil T, Chen ZP, et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. Nat Med. 2013;19(12):1649-54.
115. Kim CH, Chon SJ, Lee SH. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2020;10(1):7802.
116. Otto-Buczkowska E, Grzyb K, Jainta N. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the accompanying disorders of glucose homeostasis among girls at the time of puberty. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2018;24(1):40-4.

117. Adeva-Andany MM, Rañal-Muíño E, Fernández-Fernández C, Pazos-García C, Vila-Altesor M. Metabolic Effects of Metformin in Humans. Curr Diabetes Rev. 2019;15(4):328-39.
118. Johnston CS, Sears B, Perry M, Knurick JR. Use of Novel High-Protein Functional Food Products as Part of a Calorie-Restricted Diet to Reduce Insulin Resistance and Increase Lean Body Mass in Adults: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2017;9(11).
119. Yarar-Fisher C, Li J, McLain A, Gower B, Oster R, Morrow C. Utilizing a low-carbohydrate/high-protein diet to improve metabolic health in individuals with spinal cord injury (DISH): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2019;20(1):466.
120. Wang B, Smyl C, Chen CY, Li XY, Huang W, Zhang HM, et al. Suppression of Postprandial Blood Glucose Fluctuations by a Low-Carbohydrate, High-Protein, and High-Omega-3 Diet via Inhibition of Gluconeogenesis. Int J Mol Sci. 2018;19(7).
121. Jakubowicz D, Wainstein J, Landau Z, Ahren B, Barnea M, Bar-Dayan Y, et al. High-energy breakfast based on whey protein reduces body weight, postprandial glycemia and HbA(1C) in Type 2 diabetes. J Nutr Biochem. 2017;49:1-7.
122. Samkani A, Skytte MJ, Kandel D, Kjaer S, Astrup A, Deacon CF, et al. A carbohydrate-reduced high-protein diet acutely decreases postprandial and diurnal glucose excursions in type 2 diabetes patients. Br J Nutr. 2018;119(8):910-7.
123. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. J Acad Nutr Diet. 2013;113(4):520-45.
124. Marsh KA, Steinbeck KS, Atkinson FS, Petocz P, Brand-Miller JC. Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. Am J Clin Nutr. 2010;92(1):83-92.
125. González F, Considine RV, Abdelhadi OA, Acton AJ. Oxidative Stress in Response to Saturated Fat Ingestion Is Linked to Insulin Resistance and Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2019;104(11):5360-71.
126. Yogalakshmi B, Bhuvaneswari S, Sreeja S, Anuradha CV. Grape seed proanthocyanidins and metformin act by different mechanisms to promote insulin signaling in rats fed high calorie diet. J Cell Commun Signal. 2014;8(1):13-22.
127. Xu Y, Wu Y, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS:a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2017;296(4):661-77.
128. Aigner E, Bachofner N, Klein K, De Geyter C, Hohla F, Patsch W, et al. Retinol-binding protein 4 in polycystic ovary syndrome--association with steroid hormones and response to pioglitazone treatment. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(4):1229-35.
129. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(8):3835-40.
130. Nestler JE, Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. Gynecol Endocrinol. 2015;31(7):501-5.

131. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Int J Endocrinol. 2016;2016:1849162.
132. Romualdi D, Versace V, Lanzone A. What is new in the landscape of insulin-sensitizing agents for polycystic ovary syndrome treatment. Ther Adv Reprod Health. 2020;14:2633494120908709.
133. Cappelli V, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V. [Evaluation of a new association between insulin-sensitizers and α-lipoic acid in obese women affected by PCOS]. Minerva Ginecol. 2013;65(4):425-33.
134. De Cicco S, Immediata V, Romualdi D, Policola C, Tropea A, Di Florio C, et al. Myoinositol combined with alpha-lipoic acid may improve the clinical and endocrine features of polycystic ovary syndrome through an insulin-independent action. Gynecol Endocrinol. 2017;33(9):698-701.
135. Genazzani AD, Shefer K, Della Casa D, Prati A, Napolitano A, Manzo A, et al. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. J Endocrinol Invest. 2018;41(5):583-90.
136. Kite C, Lahart IM, Afzal I, Broom DR, Randeva H, Kyrou I, et al. Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2019;8(1):51.
137. Dos Santos IK, Ashe MC, Cobucci RN, Soares GM, de Oliveira Maranhão TM, Dantas PMS. The effect of exercise as an intervention for women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(16):e19644.
138. Tiwari N, Pasrija S, Jain S. Randomised controlled trial to study the efficacy of exercise with and without metformin on women with polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;234:149-54.
139. Wang A, Mo T, Li Q, Shen C, Liu M. The effectiveness of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification in improving the metabolism of overweight women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. Endocrine. 2019;64(2):220-32.

11. ANEXOS

Detalles de financiación

Este estudio fue apoyado por becas de Vicerrectoría de Investigación, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México (GOMM-SAL18-I). Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación o el análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito.

Logística

Recursos humanos

Asesor experto: D.C. Martha Elba González Mejía. Profesor Investigador Titular del Departamento de genética, de la Facultad de Medicina de la Benemérita universidad Autónoma de puebla. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel 1 (SNI-1).
Asesor metodológico: D.C. Ricardo Pérez Fuentes. Profesor Investigador TC de la Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel 1 (SNI-1).
Tesista: Samantha Celeste García Hernández. Médico Pasante de Pregrado de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
Colaboradores del Proyecto: D.C. Leonardo M. Porchia, Investigador Independiente y Colaborador del Laboratorio de Investigación en Fisiopatología de Enfermedades Crónicas, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, IMSS. Delegación Puebla. Candidato del Sistema Nacional de Investigadores nivel 1 (SNI-1). Asesor externo experto en realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Recursos materiales

Computadora propia del becario, Internet para tener acceso a bibliotecas electrónicas de la BUAP y CONRICyT a larga distancia, para entrar a las Bases de datos PubMed, Scopus, Ebsco, Wiley, Ovid y bases de datos de publicaciones latinas. Softwares: SPSS (Statistical Package for the Social Sciences version 21) EndNote X7 (EndNote version X7 7.1 Bld 11961) RevMan (Review Manager Version: 5.3.5) Comprehensive Meta-analysis (CMA

software V.2) para el procesamiento de datos. Recursos adicionales: libreta de laboratorio para record de trabajo, hojas blancas, impresora (Brother mfc-j480dw), Tintas para impresora Brother, necesarias para impresión de documentación, actividades etc.

Recursos financieros

Los Recursos financieros de adquisición de Software, presentación de avances en congresos, publicación de articulo/s derivados de esta investigación serán solventados por la asesora e investigadora principal D.C. Martha Elba González Mejía con recursos provenientes del Cuerpo Académico medicina interna CA-160 de la Facultad de Medicina, de la línea de investigación de enfermedades crónicas no transmisibles y se utilizará como recurso beca de servicio social brindada por secretaria de Salud del estado de Puebla por asignación de investigación en servicio social en investigación por CIFRHS.

Bioética

Cada estudio incluido en este metaanálisis cumple con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki y su modificación de Tokio para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos. Por lo que los criterios éticos y consentimiento asociado al número de registro de cada artículo incluido, será mostrado justo con la escala Newcastle-Ottawa para evaluar la calidad de los estudios incluidos en un metaanálisis (anexo 9.4). Este trabajo de investigación cumple con el principio de confidencialidad que supone el respeto por la intimidad del sujeto durante todo el estudio y el guardar secreto sobre su nombre al publicar los resultados obtenidos.