

BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA

COMPLEJO REGIONAL SUR



FACULTAD DE MEDICINA

TESIS

SOMATOTIPOS DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN UNIVERSITARIAS Y SU ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR POR INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS Y METABÓLICOS

PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO CIRUJANO Y PARTERO

PRESENTA

GABRIELA RAMIREZ AGUILAR

DIRECTORES DE TESIS

D.C. ADRIANA NIEVA VÁZQUEZ

D.C. HUMBERTO RAFAEL BRAVO DELGADO

TEHUACÁN, PUEBLA

AGOSTO 2020

OFICIO DE APROBACIÓN DE TESIS



VOTO APROBATORIO

Oficio No. CRS/LNC81/2020

**MTRA. ERNESTINA TORRES GÓMEZ
COORDINADOR DE TITULACIÓN Y EGRESO
COMPLEJO REGIONAL SUR
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

P R E S E N T E

Por medio de la presente le envío un cordial saludo y al mismo tiempo informo que la tesis de la alumna GABRIELA RÁMIREZ AGUILAR: **"SOMATOTIPOS DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN UNIVERSITARIAS Y SU ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR POR INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS Y METABÓLICOS"** ha pasado por el proceso de revisión conforme al reglamento realizándose las correcciones pertinentes, por lo que se da por concluida para que la alumna continúe con su proceso de titulación.

Agradeciendo la atención prestada a la presente quedo de usted como su atenta servidora.

A T E N T A M E N T E

"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"

Tehuacán Puebla, a 03 de Agosto de 2020

**DRA. EN C. ADRIANA NIEVA VÁZQUEZ
DIRECTOR DE TESIS
PROFESOR INVESTIGADOR CRS**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por iluminar y guiarme en este largo camino, por acompañarme en cada una de mis experiencias.

Le doy gracias a mi madre y a mi padre por darme oportunidad de recibir una excelente educación, por apoyarme en el momento que más lo necesite. A mis hermanos por ser parte importante de mi vida.

A mis hijos por ser el motivo que me impulso a superarme pero sobre todo por soportar mi ausencia.

A mis profesores por la confianza, apoyo, dedicación y tiempo brindado, por compartir conmigo sus conocimientos y sobretodo su amistad.

A mis directores de tesis por guiarme y dedicar su tiempo para culminar este trabajo y llegar a la meta.

Gabriela Ramírez Aguilar

DEDICATORIAS

A Dios por permitirme llegar tan lejos, por dejarme llegar a este momento especial en mi formación profesional, por los triunfos y fracasos que me enseñaron a valorarlo cada día más, a mis padres que me ha acompañado en mi trayecto de estudiante y de vida, a mi familia que ha creído en mí y me han brindado su apoyo, a mis hijos que me motivaron día a día, y especialmente a Abril que me acompañó desde el inicio hasta el final de esta travesía.

Gabriela Ramírez Aguilar

INDICE

Lista de graficas

Lista de cuadros

Lista de figuras

Lista de abreviaturas

1. ANTECEDENTES GENERALES 2

1.1 Síndrome de Ovario Poliquístico 2

1.2. Epidemiología de síndrome de ovario poliquístico 5

1.3. Etiología 6

1.4. Fisiopatología 7

1.5. Diagnóstico 16

1.5.1. Hiperandrogenismo clínico 17

2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS 20

2.1 Definición de riesgo cardiovascular 20

2.2 Epidemiología de enfermedades cardiovasculares 20

2.3 Factores para desarrollar enfermedades cardiovasculares 21

2.4 Parámetros para valorar riesgo cardiovascular 21

2.5 Somatotipos 22

2.6 Somatotipos y síndrome de ovario poliquístico 24

2.7 Relación entre SOP y riesgo cardiovascular 25

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 30

4. OBJETIVOS 31

4.1 Objetivo general 31

4.2 Objetivos específicos 31

| | |
|---|-----------|
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 33 |
| 5.1 Diseño del estudio..... | 33 |
| 5.2 Ubicación espacio temporal..... | 33 |
| 6. ESTRATEGIA DE TRABAJO | 34 |
| 7. ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS..... | 35 |
| 8. CONSIDERACIONES ÉTICAS | 36 |
| 9. RESULTADOS | 38 |
| 10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS | 44 |
| 11. CONCLUSIONES..... | 50 |
| 12. LIMITACIONES | 50 |
| 13. PERSPECTIVAS..... | 50 |
| 14. ANEXOS..... | 53 |
| 14.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACION EN EL ESTUDIO CLÍNICO DE INVESTIGACIÓN | 53 |
| 14.2 HISTORIA CLINICA..... | 55 |
| 14.3 ANTROPOMETRIA..... | 57 |
| 14.4 MÉTODOS ANTROPOMÉTRICOS..... | 57 |
| 14.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES..... | 60 |
| 15. BIBLIOGRAFIA..... | 62 |

LISTA DE GRÁFICAS

- Gráfica 1.** Espectro fenotípico de SOP
- Gráfico 2.** Frecuencia de riesgo cardiovascular

LISTA DE CUADROS

- Cuadro 1.** Criterios de SOP según las diferentes clasificaciones publicadas
- Cuadro 2.** Pruebas de laboratorio y gabinete en el diagnóstico de SOP
- Cuadro 3.** Consideraciones al valorar hirsutismo.
- Cuadro 4.** Características demográficas, de antropometría y bioquímicas de los grupos de estudio

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Fisiopatología de SOP.
- Figura 2.** Fisiopatología de SOP y enfermedad vascular
- Figura 3.** Esteroidogénesis ovárica y suprarrenal
- Figura 4.** Clasificación modificada de Ferriman-Gallwey
- Figura 5.** Relación entre tejido adiposo, insulinoresistencia y aumento de andrógeno en el síndrome de ovario poliquístico
- Figura 6.** Posición para Posición para obtención de IMC, peso y %GC

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|--------|---|
| ACV | Accidente Cerebrovascular |
| AES | Sociedad de exceso de Androgenos |
| AGL | Acidos Grasos Libres |
| cLDL | Colesterol unido lipoproteinas de baja densidad |
| CA | Cancer |
| CC | Circunferencia de Cintura |
| DGIS | Direccion General de Informacion en Salud |
| DHEA-S | Sulfato de Dehidroepiandrosterona |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DMT2 | Diabetes Mellitus tipo 2 |
| ECV | Enfermedad Cardiovascular |
| EVC | Evento Vascular Cerebral |
| FR | Factores de riesgo |
| FRCV | Factor de Riesgo Cardiovascular |
| GABA | Ácido gammaaminobutírico |
| GLUT4 | transportador de glucosa 4 |
| GnRH | Hormona Liberadora de Gonadotropina |
| HA | Hiper Androgenismo |
| HDL | High density lipoproteins |
| HTA | Hipertension Arterial |
| HVI | Hipertrofia Ventricular Izquierda |
| HWR | Índice Ponderal (estatura / raíz cubica peso) |
| IAM | Infarto Agudo Miocardio |
| IGFs | Factores de Crecimiento Similares a la Insulina |
| IMC | Indice de Masa Corporal |
| KISS1 | kisspeptina |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| LH | Hormona Luteinizante |

| | |
|------------|---|
| MET | Equivalente Metabolico Basal |
| MOP | Morfologia de Ovario Poloquistico |
| NCEP | National Cholesterol Education Program |
| NIH | National Institutes of Health |
| NPY | neuropéptido Y |
| Ob | Obesidad |
| OMS | Organizacion Mundial de la salud |
| OPS | Organización Panamericana de la salud |
| RCV | Riesgo Cardiovascular |
| RI | Resistencia a la insulina |
| SM | Sindrome Metabólico |
| SOP | Sindrome deOvario Poliquistico |
| SUAVE | Sistema Unico Automatizado para la Vigilancia Epidemiologica |
| TG | Trigliceridos |
| TG/HDL-col | Indice trigliceridos/colesterol de alta densidad |

CAPÍTULO 1

1. ANTECEDENTES GENERALES

1.1 Síndrome de Ovario Poliquístico

“El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es altamente prevalente y constituye el trastorno endocrino metabólico más común en mujeres en edad reproductiva. En 1935 Stein y Leventhal, describieron una serie de pacientes, en lugar de casos aislados, con la tríada de ovarios poliquísticos, hirsutismo y oligomenorrea, vinculando clínicamente lo que hasta entonces parecían características no relacionadas.” (Azziz & Adashi, 2016)

“En 1990 *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos de Norteamérica, llevo a cabo una reunión de expertos para establecer los criterios diagnósticos de este síndrome y originó los “Criterios diagnósticos del NIH”. En esta conferencia se realizó un cuestionario a los participantes con el fin de definir su postura frente a las características asociadas a esta entidad. Participaron 58 investigadores y se definió como criterio de SOP aquellos en que al menos 40% de los investigadores estuvo de acuerdo. La encuesta demostró que la hiperandrogenemia contó con la aprobación de 64% de los participantes, la exclusión de otras patologías con 60%, la disfunción menstrual con 52% y el hiperandrogenismo clínico (HA) con 48% de aprobación. La clasificación auspiciada por el NIH concluyó que el SOP se define como un trastorno caracterizado por hiperandrogenismo clínico o bioquímico más trastorno menstrual, y que, para realizar el diagnóstico, se deben excluir otras patologías como el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal congénita y la hiperprolactinemia.” (P. Merino et al., 2009)

“En el año 2003 se evaluaron nuevamente los criterios diagnósticos en un consenso de expertos auspiciado por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, realizado en la ciudad de Rotterdam, incorporando la morfología ovárica como criterio diagnóstico, definida como la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm

de diámetro o un volumen ovárico mayor a 10 ml en uno o los dos ovarios. No se considera el aspecto subjetivo de ovarios poliquísticos, la distribución folicular y tampoco el aspecto del estroma.” (Fauser, 2004)

“El consenso de Rotterdam definió como SOP a aquellas pacientes que cumplan dos de tres criterios: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligoanovulación y morfología de ovario poliquístico (MOP). Con esto se agregaron dos nuevos fenotipos a los descritos por el consenso NIH: pacientes con hiperandrogenismo clínico o bioquímico con alteración ecográfica y menstruaciones normales, y un segundo grupo con MOP y trastornos menstruales, sin hiperandrogenismo. A raíz de estas dificultades, la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) decidió nombrar un grupo de expertos que revisara la literatura en forma sistemática utilizando criterios basados en “medicina basada en la evidencia”, evaluando la literatura publicada respecto a la asociación de los diferentes fenotipos del SOP con morbilidad a largo plazo. Este consenso, concluyó que sólo se ha documentado que las pacientes con hiperandrogenismo clínico o bioquímico presentan un mayor riesgo metabólico y cardiovascular a largo plazo, y que por lo tanto el diagnóstico de SOP requiere la presencia de hiperandrogenismo.” (**Cuadro 1**) (Azziz et al., 2016)

Cuadro 1. Criterios para diagnóstico de SOP de acuerdo a diferentes clasificaciones

| Definición/año | Criterios diagnósticos | Fenotipos posibles | Criterios de exclusión | Hiperandrogenismo clínico | Hiperandrogenismo bioquímico | Morfología de ovario poliquístico |
|-----------------------|--|---|---|---|--|--|
| NICHD/1993 | Requiere presencia simultánea de: 1.Hiperandrogenismo clínico o bioquímico 2. trastorno menstrual | Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + trastorno menstrual | Hiperplasia suprarrenal congénita, secretores andrógenos, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia | Hirsutismo, alopecia, acné | 1.testosterona total 2.testosterona libre 3.androstenediona 4.DHEAS | No incluida |
| ROTTERDAM 2003 | Requiere la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: 1.hiperandrogenismo clínico o bioquímico 2.anovulación 3.morfología de ovario poliquístico | A)hiperandrogenismo clínico o bioquímico + anovulación B)hiperandrogenismo clínico o bioquímico + anovulación + MOP C)hiperandrogenismo clínico o bioquímico + MOP D)anovulación + MOP | Hiperplasia suprarrenal congénita, tumores de secretores andrógenos, síndrome de Cushing | Hirsutismo, acné y alopecia androgénica | 1.indice de andrógenos libres 2.testosterona total 3.DHEAS | Por lo menos un ovario que tenga: 1)12 o más folículos (2-9 mm de diámetro) 2)Volumen ovárico mayor a 10 ml. |
| AES/2006 | Requiere la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico y alguno de los siguientes criterios: oligoanovulación o morfología de ovario poliquístico. | 1.Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + oligoanovulación 2.hiperandrogenismo clínico o bioquímico + oligoanovulación + MOP 3.hiperandrogenismo clínico o bioquímico + MOP | Hiperplasia suprarrenal congénita, neoplasias de secretores de andrógenos, uso o abuso de drogas androgénicas/anabólicas, síndrome de resistencia insulínica severa, disfunción tiroidea, síndrome de Cushing e hiperprolactinemia. | Hirsutismo | 1.indice de andrógenos libres o testosterona libre 2.testosterona total 3.DHEAS 4.Androstenediona | Por lo menos un ovario que tenga: 1)12 o más folículos (2-9 mm de diámetro) 1)Volumen ovárico mayor a 10 ml. |

Modificada de Codner E, Escobar-Morreale HF, 2007

De acuerdo al consenso de Rotterdam se distinguen 4 fenotipos de SOP, los cuales se distribuyen por frecuencia en orden decreciente como lo muestra la **Gráfica 1**.

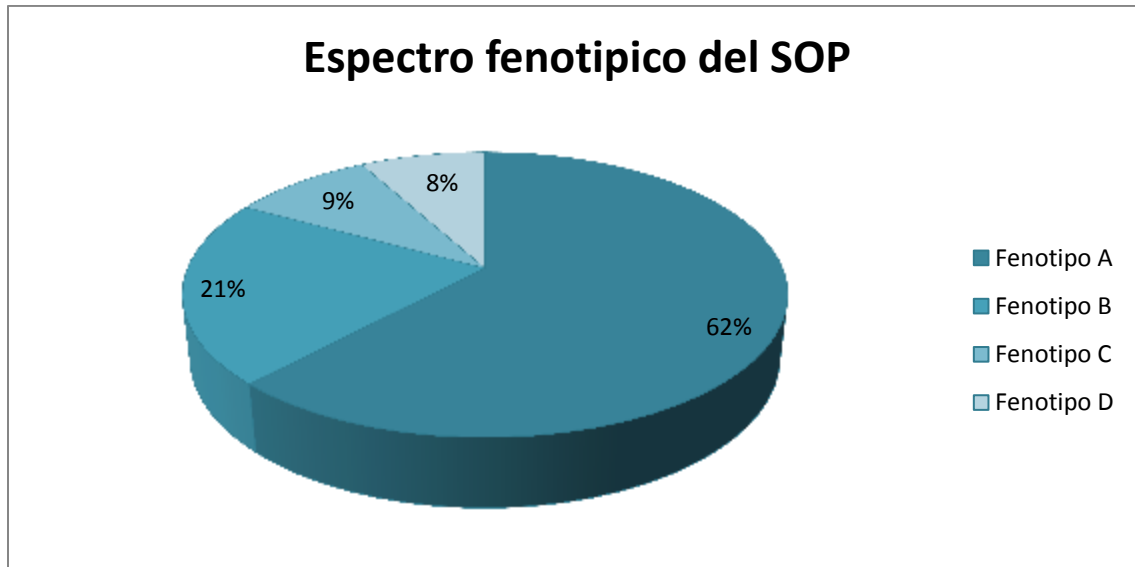


Grafico 1. Espectro fenotípico de SOP. Fuente: Rodrigo Carvajal et al. 2010

1.2. Epidemiología de síndrome de ovario poliquístico

El SOP afecta aproximadamente 6-8% de ellas, dependiendo del criterio de diagnóstico utilizado. (Azziz et al., 2009) por otro lado, algunos estudios reportan prevalencia cercana al 10 % en poblaciones de riesgo alto, (Apridonidze et al., 2005) lo que lo coloca en el primer lugar de causa de infertilidad anovulatoria. (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012)

En estudios de epidemiología hechos en Madrid, se estima que la prevalencia de SOP en la población en general alcanza el 6.5 %. (Asunción et al., 2000) Estos datos concuerdan con estudios hechos en Grecia y Estados Unidos, en donde se observa una prevalencia del 6.8 y 6.6 %, respectivamente. (Diamanti-Kandarakis et al., 1999) (Azziz et al., 2009)

“La prevalencia del SOP puede verse influida por las poblaciones sujetas a estudio, debido a la influencia de distintos factores en la etiología del síndrome. Así, en una población como la de los indios Pima, en donde existe una gran predisposición genética a la aparición de diabetes mellitus y obesidad, la prevalencia de SOP alcanza el 21 %, y en mujeres con diabetes mellitus tipo 1,

que reciben tratamiento con dosis supra fisiológicas de insulina, se estima en el 18.8 %.” (Asunción et al., 2000)

En nuestro país, se realizó un estudio en 150 mujeres encontrando una prevalencia de síndrome de ovario poliquístico de 6.6 % aplicando criterios de Rotterdam. (C. Moran et al., 2010)

“La prevalencia de este trastorno en la adolescencia se desconoce, pues sus síntomas y signos suelen sobreponerse a los cambios fisiológicos que caracterizan a esta edad.” (P. M. Merino et al., 2011)

En mujeres Mexicoamericanas residentes de los Ángeles con antecedentes heredo familiares de enfermedad cardiovascular se reporta una prevalencia de 13%. (Goodarzi et al., 2005)

1.3. Etiología

Aunque la etiología exacta del SOP es multifactorial, es probable que este síndrome tenga también un origen genético. (Maschinen et al., n.d.) Esta sospecha está basada en la frecuencia con la que observamos que varias integrantes de una familia presentan este síndrome, así como hiperandrogenismo y las alteraciones metabólicas que suelen acompañarlo. Al principio se pensó en la posible transmisión autosómica dominante, ya que se encontró en familiares de primer grado de pacientes con SOP la presencia aumentada de oligomenorrea en las mujeres, y presencia de alopecia en los varones. actualmente observamos que familiares directas de estas pacientes, presentan un aumento de la presencia de oligomenorrea, hiperandrogenismo e infertilidad. (Givens, 1988)

1.4. Fisiopatología

1.4.1. Actividad del eje neuroendocrino

“Con la pubertad inicia la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), (Terasawa & Fernandez, 2001) inhibida durante la infancia. La liberación de GnRH se lleva a cabo en forma de pulsos, de cuya frecuencia y amplitud depende la producción de las hormonas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), (Collins et al., 1972) que estimulan las células de la teca y las de la granulosa del ovario, respectivamente; (Ciccone & Kaiser, 2009) las primeras producen androstenediona mientras que las segundas aromatizan para la conversión a estradiol. El resultado es un cambio en la vía metabólica hacia estrógenos, el cual se expresa con crecimiento de las mamas y huesos y depósito de grasa tipo ginecoide.” (Roe & Dokras, 2011)

“La producción de andrógenos por parte de la glándula suprarrenal es muy importante. Durante este periodo, las células corticales, a través de la hormona adrenocorticotrópica en la zona fascicular, también liberan grandes cantidades de andrógenos, como dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de DHEA, responsables del desarrollo de los vellos púbico y axilar y del acné. El incremento de los andrógenos de origen ovárico también facilita el desarrollo del crecimiento del vello púbico.” (Roe & Dokras, 2011)

“La esteroidogénesis y la foliculogénesis, son dos fenómenos dependientes del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, el cual es dirigido por la red neuronal de las gonadotropinas, las cuales son liberadas desde las vesículas de las terminales eferentes de las neuronas en la eminencia media y el sistema portal hipofisario. La secreción de FSH promueve la expresión para receptores de LH, la estimulación inicial para el desarrollo folicular y la aromatización en las células de la granulosa de androstenediona a estradiol. La LH es reconocida por su participación en la fase lútea por promover la secreción de progesterona; además de su gran actividad en la fase folicular, es responsable de inducir la síntesis de andrógenos e

iniciar la maduración del ovocito. La exposición continua de la hipófisis por la estimulación de las gonadotropinas causa desensibilización, por lo que la secreción de estas es suprimida como una vía de retroalimentación.”(Baskind & Balen, 2016)

“Recientemente se ha descrito que la maduración y la sensibilización de la actividad de GnRH dependen de un polipéptido de 145 aminoácidos conocido como kisspeptina. El gen que codifica la kisspeptina (KISS1) ha sido localizado en el cromosoma 1. Las neuronas que expresan kisspeptina están presentes en el núcleo arcuato, el núcleo periventricular y el núcleo anteroventral periventricular en el ratón. Adicionalmente, en el área preóptica anterodorsal y el núcleo del lecho de la estría terminal. Se piensa que la GnRH y la kisspeptina en el hipotálamo son componentes cruciales del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y mantienen la función reproductiva, estimulando el crecimiento folicular y la síntesis de esteroides sexuales.” (Gianetti & Seminara, 2008) “Se ha establecido que las señales de kisspeptina en el hipotálamo medio basal son responsables de la generación de pulsos de la GnRH, (Ezzat et al., 2015) ya que la ausencia de kisspeptina condiciona un estado de inmadurez del eje hipotálamo-gónadas, donde, al bloquear su receptor GPR-54, se pierde la funcionalidad de esta vía, mientras que la adición del polipéptido kisspeptina restablece la funcionalidad y pulsos del eje.” (Hanchate et al., 2012) “La mayoría de los neurotransmisores y neuromoduladores poseen propiedades excitatorias e inhibitorias dependiendo de ciertos factores, como composición del neurocircuito, estado del desarrollo corporal a lo largo de la vida y del ambiente hormonal. Se ha establecido que una de las causas del origen del SOP durante la pubertad es la irregularidad en la liberación de GnRH.” (Terasawa & Fernandez, 2001) “Existe otro mecanismo de regulación neuroendocrina con efecto inhibitor o estimulador de la actividad hipotalámica, que actúa a través de los neurotransmisores como el ácido gammaaminobutírico (GABA), el neuropéptido Y (NPY) y la melatonina, que inhiben la actividad hipotalámica; o el glutamato, el ácido aspártico, la norepinefrina y las células de la glía, que tienen actividad estimuladora.” (Society, 2015)

“Las pacientes con SOP presentan una serie de alteraciones hormonales y metabólicas que condicionan las manifestaciones clínicas del síndrome. Estas alteraciones no afectan a un único eje hormonal, sino que se encuentran involucradas distintas glándulas. A nivel hipotalámico hipofisario, las pacientes con SOP muestran anomalías secretoras de la gonadotropina, que incluyen aumento de la amplitud y frecuencia del pulso de Hormona Luteinizante (LH) y aumento de los niveles circulantes de LH. El eje hipotálamo-hipófisis parece ser de cierta forma resistente a los efectos supresores de la progesterona sobre la frecuencia del pulso de la hormona liberadora de gonadotropina.” (Azziz et al., 2016)

“En la pubertad temprana de niñas con hiperandrogenismo, se observan pulsos de LH aumentados y pulso aumentado de secreción de LH durante el día, lo cual indica que las anomalías en la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas podría ser un defecto primario en el SOP, al menos en algunas pacientes. El aumento de los niveles de LH cumple el papel de estimular la secreción de andrógenos por las células de la teca ovárica. A nivel ovárico, los folículos muestran una resistencia relativa a la hormona estimulante del folículo que, en parte, puede ser intrínseca al trastorno. Sin embargo, también puede ser una consecuencia de los altos niveles de hormona antimülleriana secretada por una cohorte mayor de folículos pre antrales y el ambiente androgénico dentro de los ovarios.” (Azziz et al., 2016)

“La liberación pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) del hipotálamo se encuentra a menudo alterada en el síndrome de ovario poliquístico, causando una hipersecreción de LH por la glándula pituitaria, lo cual lleva a disfunción de la ovulación e hiperandrogenismo. Este trastorno en la secreción de LH parece surgir tempranamente en la pubertad y está relacionado con una inhibición alterada de la secreción de GnRH por efecto de la progesterona. Cabe destacar que existen variantes genéticas y epigenéticas que contribuyen considerablemente a la susceptibilidad a la mayoría de estas alteraciones. Los factores ambientales participan en una menor medida, sobre todo exacerbando la resistencia a la insulina y la secreción no regulada de gonadotropina.” (**Figura 1**)

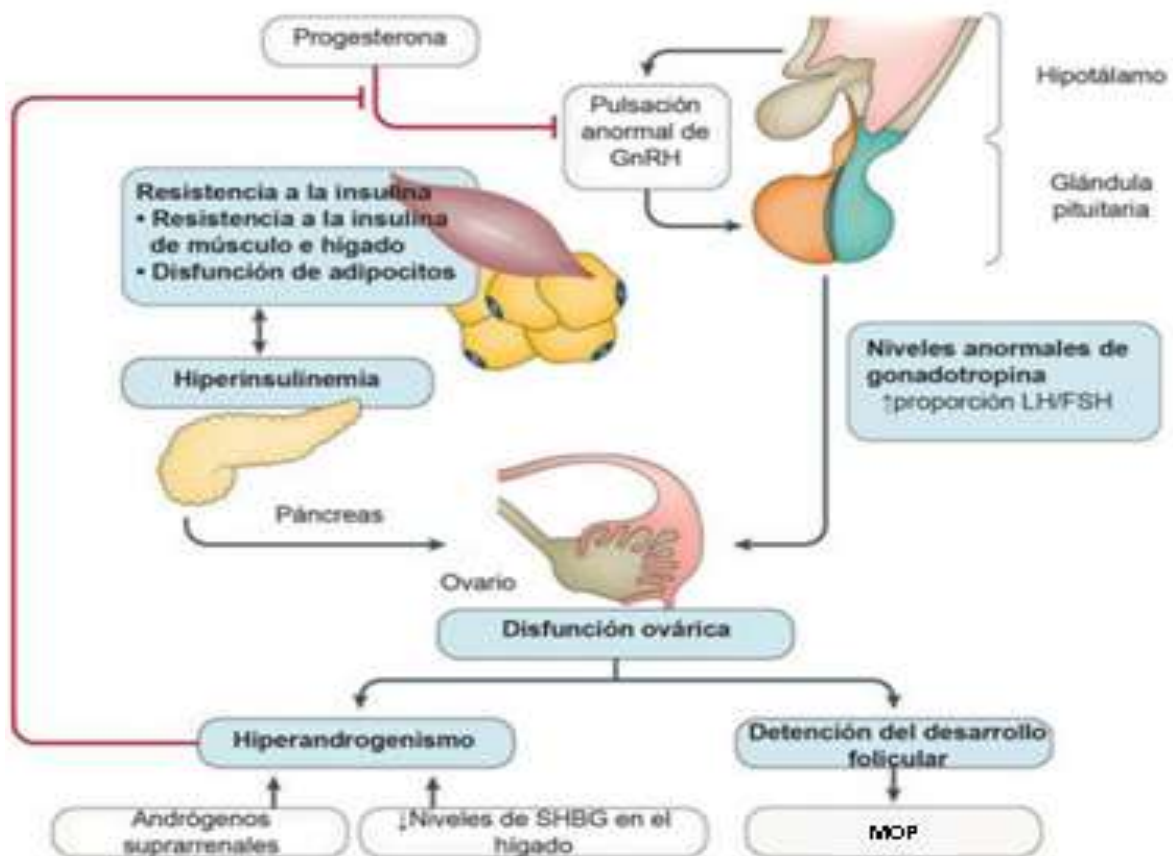


Figura 1. Fisiopatología de SOP. Syndrome, Azziz R, et al. 2016

“Otros factores que también pueden contribuir al desarrollo folicular anormal en el SOP incluyen niveles elevados de insulina circulante y desregulación de los factores intraováricos que modulan el reclutamiento y crecimiento folicular; entre ellos, miembros de la familia del factor de crecimiento transformante beta (hormona antimülleriana, inhibinas, activinas, proteínas morfogenéticas óseas y factores de diferenciación del crecimiento), otros factores de crecimiento y citoquinas. También existe evidencia de disfunción esteroidogénica adrenocortical en el SOP ya que aproximadamente un tercio de las mujeres con este trastorno presentan un exceso de sulfato de dehidroepiandrosterona, un metabolito o pro hormona de andrógenos que es secretada casi exclusivamente por la corteza

suprarrenal; sin embargo, el papel de los andrógenos suprarrenales en el desarrollo y mantenimiento del SOP aún no está muy claro.” (Azziz et al., 2016)

“La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología del SOP. El exceso de insulina, que actúa de forma sinérgica con la LH, estimula la producción de andrógenos por las células de la teca ovárica y junto con el exceso de andrógenos, suprime la producción hepática de la globulina fijadora de hormonas sexuales.” (Nestler et al., 1998) “Ambos factores favorecen el desarrollo del hiperandrogenismo. La etiología de la disminución de la sensibilidad a la insulina en el SOP sigue sin estar clara, aunque todas las diversas disfunciones genéticas y epigenéticas parecen conducir a defectos en la producción y acción del principal transportador celular de glucosa, el transportador de glucosa 4 (GLUT4) y a defectos en la eliminación de la glucosa mediada por insulina. Los defectos en la lipólisis mediada por insulina también son evidentes en pacientes con SOP. Además, el grado de resistencia a la insulina en el SOP empeora debido a un estado de inflamación subaguda crónica, causada en parte por la producción y acción anormal de las adipocitocinas. Por otro lado, existe mayor evidencia de que el tejido adiposo de las mujeres con SOP presenta diversos defectos que favorecen un estado inflamatorio o resistente a la insulina; entre ellos, disfunción de las adipocitocinas, desregulación del metabolismo de los ácidos grasos libres.” (Figura 2) (Azziz et al., 2016)

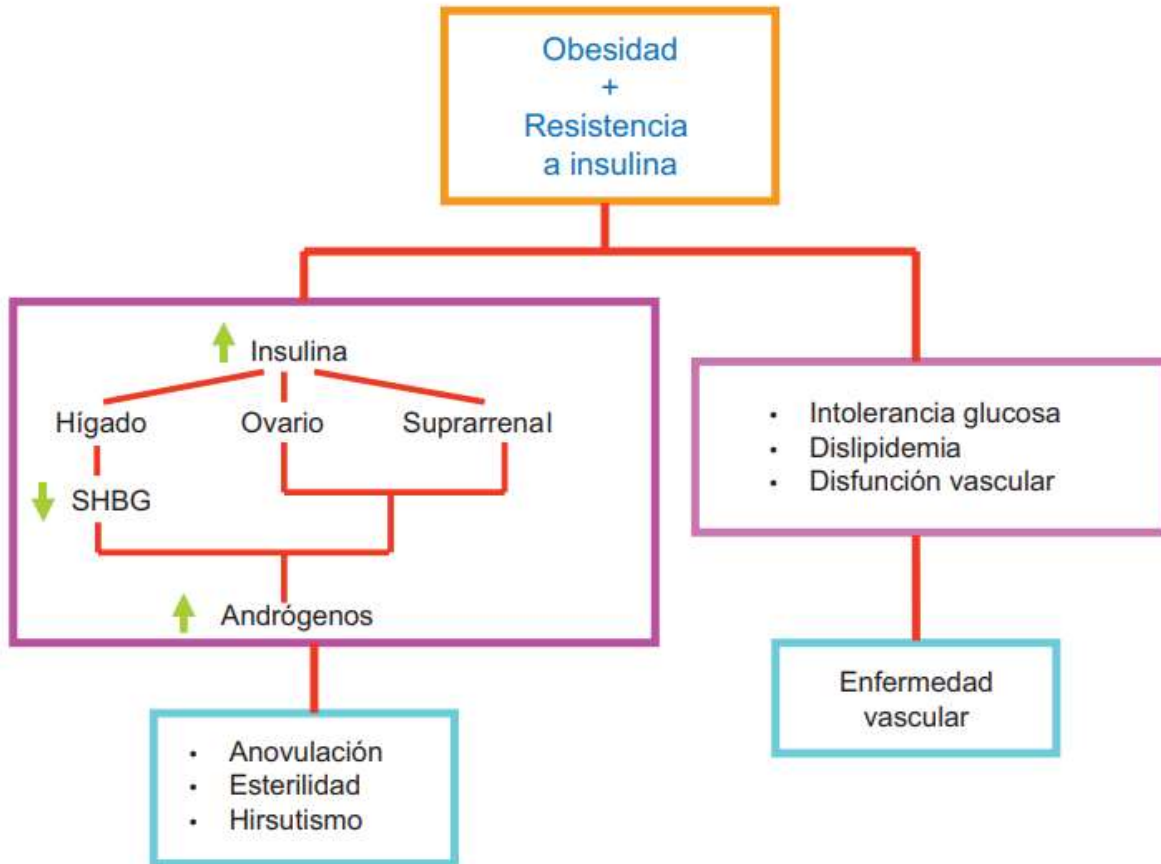


Figura 2. Fisiopatología de SOP y enfermedad vascular. Fuente: Estefanía Ventura-Arizmendi y Marcelino Hernández-Valencia, 2019.

En la **Figura 2** se describe un estado de insulina aumentada que modifica la actividad del hígado, ovario y glándulas suprarrenales, resultando en alteraciones hormonales a nivel sistémico, mismos que originan el cuadro clínico del síndrome de ovario poliquístico así como a trastornos vasculares sistémicos.

1.4.2. Alteraciones ováricas y suprarrenales

“El principal defecto presente en las pacientes con SOP es el aumento de la secreción de andrógenos por las células teca del ovario.” (Nestler et al., 1991)

“Estas células se encuentran reguladas fundamentalmente por la LH que estimula la secreción androgénica, aunque otras hormonas como la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), podrían presentar acciones metabólicas sobre las mismas, al existir en los ovarios receptores para ambas hormonas. La esteroidogénesis, es un proceso complejo en el que intervienen distintas enzimas.” (Figura 3)

“El *CYP17A1* (citocromo P450, familia 17, subfamilia A, miembro 1) es una monooxigenasa que se localiza en el retículo endoplasmático, la cual cataliza numerosas reacciones que involucran el metabolismo de diversas drogas, así como la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos a través de al menos 10 enzimas que se encuentran en las mitocondrias de los diferentes tejidos con capacidad esteroidogénica como los ovarios, testículos, glándulas suprarrenales, placenta, adipocitos y algunas zonas del cerebro. Este citocromo cataliza *17-hidroxilasa* y las reacciones subsecuentes de *17,20 liasa* con pregnenolona, progestesterona y alopregnanolona. Por lo tanto, es una llave enzimática de la vía esteroidogénica para la producción de progestinas, mineralcorticoides, glucocorticoides, andrógenos y estrógenos. Las mutaciones de este gen están asociadas con la deficiencia del esteroide *17- α -hidroxilasa* y *17- α -hidroxilasa/17,20-liasa*, que causa pseudohermafroditismo e hiperplasia suprarrenal congénita.” (Peng et al., 2016)

“Las células tecales de pacientes con SOP presentan una respuesta exagerada ante estímulos como la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) o sus análogos mediante la demostración de un aumento en la síntesis de *17-OH progesterona*, así como una hiperexpresión de enzimas como la de *escisión de la cadena lateral de colesterol*, *CYP17*, *3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa*, pero no de la *proteína StAR*, cuya consecuencia clínica sería un aumento en la síntesis de andrógenos.” (Morán et al., 1999)

“Las glándulas suprarrenales también contribuyen a la concentración plasmática de andrógenos. El principal andrógeno secretado, que es sintetizado en la zona reticular y se emplea como marcador de la secreción androgénica

suprarrenal, es el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S). 20-30 % de las mujeres con SOP presentan niveles plasmáticos aumentados de DHEA-S. (Morán et al., 1999) La secreción androgénica suprarrenal ante su estímulo más potente, la hormona adrenocorticotrofina (ACTH), presenta una variabilidad individual importante, observando diferencias muy significativas de esa respuesta en individuos sanos.” (Azziz et al., 2001) “Esta variabilidad en la respuesta fisiológica ante el estímulo con ACTH no aparece en la secreción de cortisol, cuya secreción entre distintos sujetos es mucho más homogénea. También ha sido demostrada la existencia de una heterogeneidad en las concentraciones de DHEA-S en función de la edad. Con estos datos, sería razonable plantear la posibilidad de que las mujeres con SOP presentaran una predisposición genética que desembocara en una mayor síntesis de andrógenos suprarrenales. En un estudio realizado en hermanos de pacientes afectas del síndrome, se apreció un aumento en las cifras plasmáticas de este andrógeno.” (Legro et al., 2014) “Entre los factores externos relacionados con la elevación de DHEA-S encontraríamos a los andrógenos ováricos y la insulina. En relación a los andrógenos ováricos, es conocido que la supresión de la esteroidogénesis ovárica mediante la administración prolongada de análogos de GnRH disminuye los niveles de DHEA-S en un 20-25 %, aunque sin llegar a normalizarlos. Por otro lado, las pacientes con SOP suelen asociar con frecuencia obesidad, con una distribución abdominal de la grasa, presentando un fenotipo similar al observado en las pacientes con síndrome de Cushing. Este hecho ha motivado el estudio de posibles alteraciones en la secreción de cortisol que podrían formar parte de la fisiopatología del síndrome. Se ha sugerido la existencia de un aumento en la actividad del enzima *11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa* tipo 2, que cataliza la formación de cortisona a partir de cortisol. Este incremento en la actividad conllevaría un hipotético descenso en los niveles de cortisol, con la consiguiente respuesta compensadora de la ACTH que incrementaría su secreción, y por lo tanto, produciría también un mayor estímulo para la secreción de andrógenos suprarrenales.” (Bickell et al., 1994)

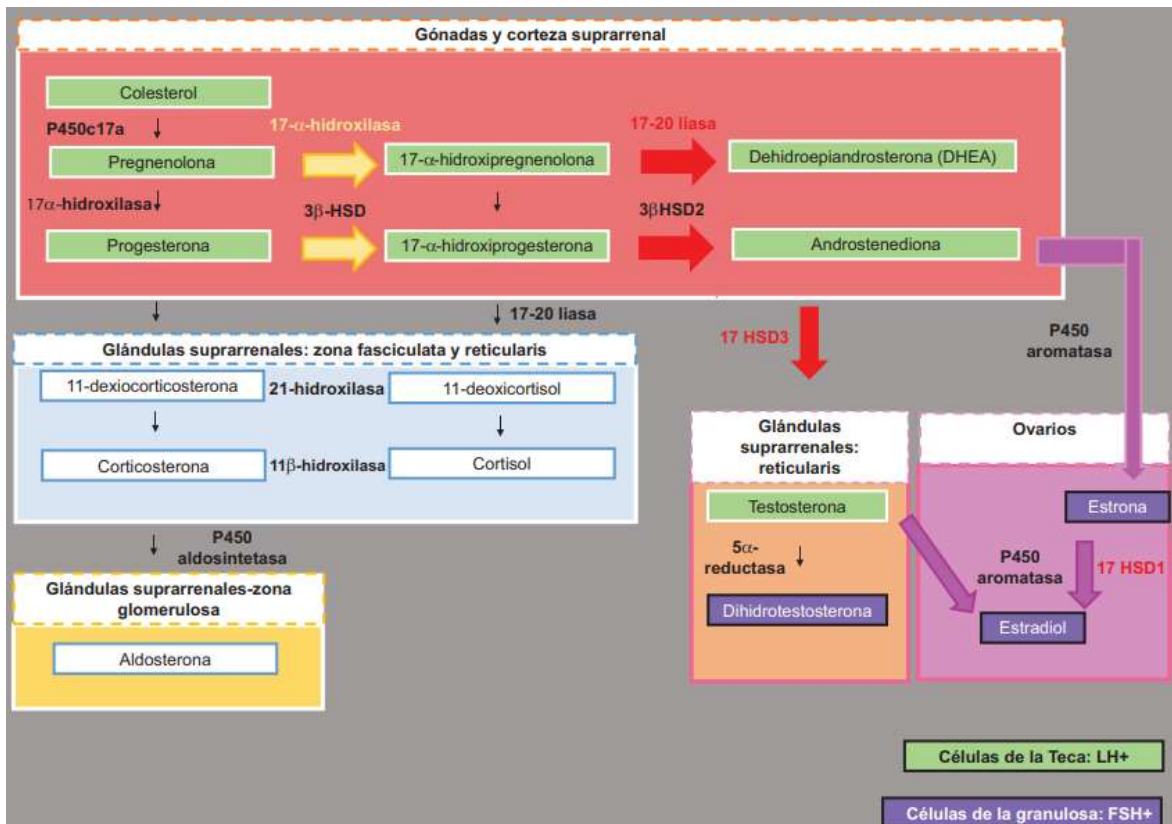


Figura 3. Esteroidogénesis ovárica y suprarrenal. Fuente: Estefanía Ventura-Arizmendi y Marcelino Hernández-Valencia, 2019.

En la **Figura 3** observamos las vías metabólicas a nivel glandular. Cada una de estas desarrolla una función específica para el equilibrio en su secreción.

Las glándulas suprarrenales se dividen en corteza y médula (zona fasciculata, reticularis y glomerulosa) En el cuadro rojo observamos las gónadas y la corteza suprarrenal, siendo el colesterol, el precursor en esta vía metabólica, el cual lleva a cabo su transformación por medio de la acción de enzimas, convirtiéndose así en progesterona y testosterona; misma que se transforma a dihidrotestosterona en la zona reticularis. El cuadro azul corresponde a la zona fasciculata y reticularis de la glándula suprarrenal donde se secreta el cortisol, Los mineralcorticoides se pueden observar en el cuadro amarillo. Al final se lleva a cabo la aromatización de los andrógenos a estradiol por medio de la *P450 aromatasas* en el ovario.

1.5. Diagnóstico

“Todas las definiciones para SOP obligan a la exclusión sistemática de trastornos similares. En pacientes con evidencia de disfunción ovulatoria, se deben excluir otras causas comunes de oligoanovulación como la disfunción tiroidea y la hiperprolactinemia, midiendo la hormona estimulante de la tiroides y la prolactina, respectivamente (**Cuadro 2**). En pacientes con evidencia de exceso de andrógenos se debe excluir la hiperplasia suprarrenal no clásica por deficiencia de *21- hidroxilasa* (actividad determinada por la enzima *P450c21* y codificada por el gen CYP21A2), mediante la medición de un nivel basal de 17-hidroxiprogesterona, obtenido en la fase folicular (preovulatoria) y preferiblemente por la mañana. Las pacientes con un nivel de detección de 17-hidroxiprogesterona superior a 2 ng/ml (200 ng/dL) deben someterse a una prueba de estimulación aguda de la hormona adrenocorticotrópica. Es necesario descartar síndrome de Cushing, neoplasias secretoras de andrógenos y trastornos de resistencia severa a la insulina.” (Azziz, 2018)

Cuadro 2. Pruebas de laboratorio y gabinete en el diagnóstico de SOP

Pruebas hormonales

- Pruebas hormonales para detectar o confirmar hiperandrogenismo:
 - T total y libre, principalmente en aquellas pacientes con evidencia no clara o hiperandrogenismo clínico
 - DHEAS, A4, o ambas aumentan la detección de hiperandrogenemia en aproximadamente 15-20%
- Pruebas hormonales para detectar o confirmar disfunción ovulatoria:
 - P4 en el día 22-24 del ciclo para detectar ovulación en pacientes hirsutas eumenorréicas
 - AMH para valorar aumento del conteo de folículos antrales
- Pruebas hormonales para excluir trastornos similares o que lo emulen:
 - TSH en todas las pacientes para descartar disfunción tiroidea
 - Prolactina en todas las pacientes para descartar hiperprolactinemia
 - 17-hidroprogesterona basal en la fase folicular y por la mañana a todas las pacientes para descartar NCAH por deficiencia de 21-OH
 - Prueba de estimulación aguda de ACTH según lo indiquen los resultados de la 17-hidroxiprogesterona basal para diagnosticar NCAH por deficiencia de 21-OH
 - OGTT para insulina y glucosa según indicación clínica para descartar síndromes de resistencia severa a la insulina (síndrome de HAIRAN o síndromes de lipodistrofia)
 - Cortisol libre o cortisol en orina de 24 horas después de una prueba de inhibición nocturna con dexametasona, según indicación clínica para descartar síndrome de Cushing

Estudios de imagen

- Ultrasonografía pélvica en todas las pacientes para valorar morfología ovárica, grosor endometrial, y otras patologías pélvicas
- TAC o MRI de glándulas suprarrenales, según indicación clínica para descartar neoplasias adrenales
- TAC o MRI de glándula pituitaria, según indicación clínica para descartar neoplasias hipofisarias o de la silla turca

T, testosterona; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; P4, progesterona; AMH, hormona antimülleriana; TSH, hormona estimulante de la tiroides; 21-OH, 21-hidroxilasa; NCAH, hiperplasia adrenal no clásica; ACTH, hormona adrenocorticotrófica; OGTT, prueba oral de tolerancia a la glucosa; HAIRAN, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans; CT, tomografía computarizada; MRI, estudios de imagen por resonancia magnética

Fuente: Azziz R, et al, 2016

1.5.1. Hiperandrogenismo clínico

“El signo clínico más común de hiperandrogenismo es el hirsutismo o la presencia de exceso de vello terminal con un patrón de tipo masculino. El vello terminal se refiere a vello que crece más de 5 mm de longitud (si no se corta), es medulado (con un núcleo central de queratinocitos compactos) y con frecuencia tiene tanto forma como pigmento. Por otra parte, el vello corporal no es medulado, es más suave, generalmente de menos de 5 mm de largo, puede estar pigmentado o no y tiene una forma uniforme. El patrón de tipo masculino se refiere al crecimiento de vello en áreas en las cuales los hombres generalmente desarrollan crecimiento de vello terminal. Clínicamente, el nivel de crecimiento de vello terminal en áreas de tipo masculino se evalúa usando una escala visual, la calificación modificada de Ferriman-Gallwey. Esta puntuación se obtiene

asignando una puntuación de 0 (sin vello terminal visible) a 4 (crecimiento de vello terminal consistente con el de un individuo masculino normal) en nueve áreas del cuerpo (labio superior, mentón y cuello, parte superior del pecho, parte superior del abdomen, parte inferior del abdomen o patrón masculino en escudo, parte superior de la espalda, parte inferior de la espalda, parte superior de los brazos y muslos) y luego, sumando los valores (**Figura 4**). Se deben tomar en cuenta algunas consideraciones para valorar la calificación modificada de Ferriman-Gallwey” (**Cuadro 3**). (Yildiz et al., 2009)

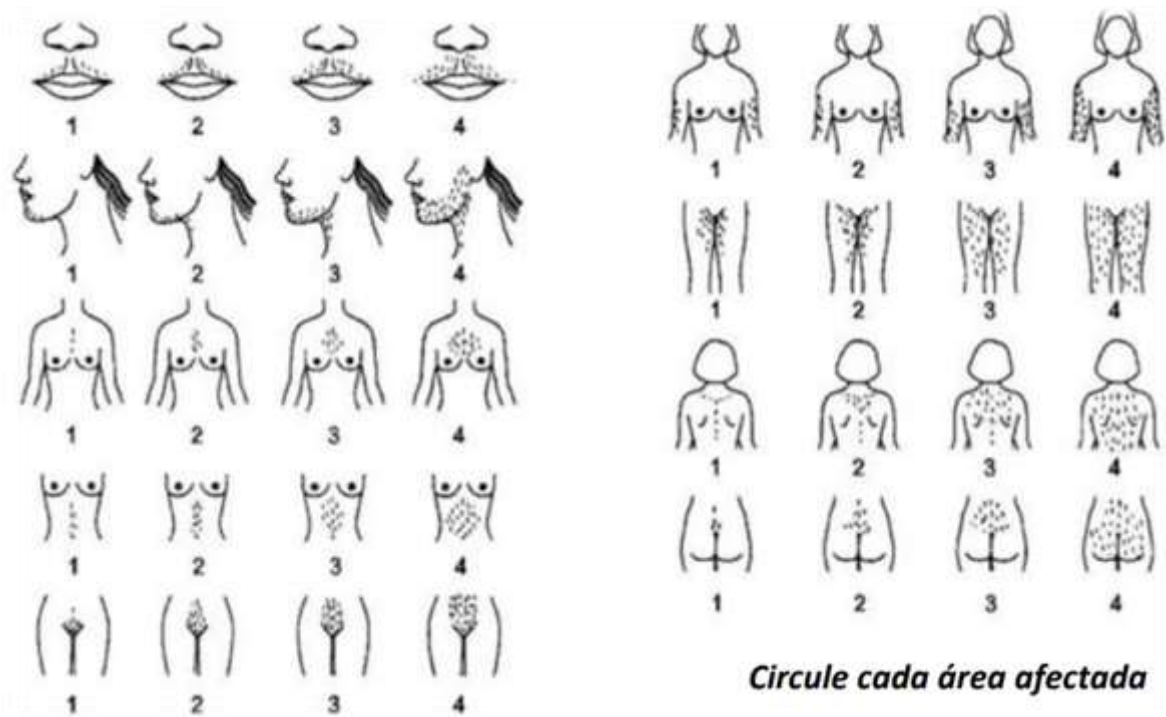


Figura 4. Clasificación modificada de Ferriman-Gallwey. Fuente: Azziz R, et al, 2016.

Cuadro 3. Consideraciones al valorar hirsutismo.

- Se debe evaluar todo el cuerpo
- Se debe evaluar a las pacientes antes de la remoción del vello
- Se debe minimizar el grado de variabilidad al evaluar la calificación mFG
- El valor de punto de corte que define lo que es un mFG superior a lo normal con frecuencia es bastante bajo, 3 o mayor.
- Se debe valorar excedente de andrógenos en las mujeres con grados mínimos de exceso de crecimiento de vello terminal o en aquellas que reportan tener demasiado vello
- El crecimiento de vello terminal relacionado con hiperandrogenismo se desarrolla progresivamente y a menudo puede no expresarse plenamente en adolescentes con SOP.

mFG, Ferriman-Gallwey modificado; SOP, síndrome de ovario poliquístico

Fuente: Azziz R, et al, 2016.

2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

2.1 Definición de riesgo cardiovascular

“El riesgo coronario y/o cardiovascular (RCV) es la probabilidad de presentar una enfermedad coronaria o cardiovascular en un periodo de tiempo determinado, generalmente de 5 o 10 años; en general, se habla de riesgo coronario o cardiovascular indistintamente ya que ambas medidas se correlacionan bien, aunque algunos autores consideran que multiplicando el riesgo coronario por 4/3 obtenemos una mejor estimación del riesgo cardiovascular.” (Jackson, 2000)

“Existen dos métodos de cálculo de RCV: cualitativos y cuantitativos; los cualitativos se basan en la suma de factores de riesgo y clasifican al individuo en riesgo leve, moderado y alto riesgo; los cuantitativos nos dan un número que es la probabilidad de presentar un evento cardiovascular en un determinado tiempo; la forma de cálculo es a través de programas informáticos, basados en ecuaciones de predicción de riesgo, o las llamadas tablas de riesgo cardiovascular.” (Morey, 2000)

2.2 Epidemiología de enfermedades cardiovasculares

“Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2015 murieron por esta causa 17,7 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones, a los accidentes cerebro vasculares (ACV). Más de tres cuartas partes de las defunciones por ECV se producen en los países de ingresos bajos y medios. De los 17 millones de muertes de personas menores de 70 años atribuibles a enfermedades no transmisibles, un 82% corresponden a los países

de ingresos bajos y medios y un 37% se deben a las ECV. En México el 19 % de mujeres y hombres de 30 a 69 años muere de ECV.” (OMS 2017)

2.3 Factores para desarrollar enfermedades cardiovasculares

“Un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) es una característica biológica o un hábito o estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer o de morir a causa de una ECV en aquellos individuos que lo presentan. Precisamente, al tratarse de una probabilidad, la ausencia de los factores de riesgo no excluye la posibilidad de desarrollar una ECV en el futuro, y la presencia de ellos tampoco implica necesariamente su aparición.” (Lobos Bejarano & Brotons Cuixart, 2011)

“Los principales factores de riesgo pueden ser no modificables (edad, sexo, factores genéticos/historia familiar) o modificables, precisamente los de mayor interés, ya que en ellos cabe actuar de forma preventiva: hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM) y sobrepeso/obesidad (particularmente la obesidad abdominal o visceral), frecuentemente unido a la inactividad física. Estos son los denominados factores de riesgo mayores e independientes, y son los que tienen una asociación más fuerte con la ECV, siendo muy frecuentes en la población.” (1ª conferencia de prevención y promoción de la práctica clínica en España 2008)

2.4 Parámetros para valorar riesgo cardiovascular

2.4.1. Relación triglicéridos/colesterol-HDL

“Existen diversos criterios para estratificar el riesgo cardiovascular del paciente de acuerdo con las alteraciones que presenta, como los antecedentes, la antropometría y los estudios de laboratorio y de gabinete, donde uno de los objetivos para la práctica clínica es facilitar la aplicación de estos criterios para la

detección temprana de la enfermedad, por lo que se han establecido índices predictivos y pronósticos de la enfermedad cardiovascular, como la relación triglicéridos/colesterol-HDL (TGL/HDL-col), utilizada como marcador de aterogénesis. Por otro lado, aunque los datos obtenidos sobre esta relación en cuanto a pronóstico de la enfermedad son aún escasos, se ha demostrado que su valor predictivo para cardiopatía es alto, además, se ha establecido su relación directa con entidades como hipertensión arterial sistémica y síndrome metabólico, como se demostró en el estudio Metabolic Syndrome in Active Subject in Spain (MESYAS).” (Cordero et al., 2006; González-Chávez et al., 2008)

“El índice TG/HDL-col es un recurso de fácil determinación, con buena correlación con el índice HOMA en adultos y ha demostrado ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares. (Salazar et al., 2012) El índice TG/HDL podría ser usado como un marcador para identificar niños y adolescentes en riesgo de desarrollar obesidad, dislipemia, hipertensión arterial y/o SM, teniendo en cuenta que no se modifica con los diferentes estadios de Tanner.” (Quijada et al., 2008)

2.5 Somatotipos

“La necesidad de agrupar a los seres humanos de acuerdo a su forma física, se remonta a los tiempos de Hipócrates. El “Somatotipo” concepto impuesto por Sheldon en el año 1940, desarrolla la teoría que clasifica a los humanos de acuerdo al desarrollo de tres elementos fundamentales que constituyen y determinan el somatotipo. Estos componentes son determinados por las capas germinativas, endodermo, mesodermo y ectodermo. (Carter L. et al; 1996) Finalmente Lindsay Carter y Bárbara Heath a fines del siglo XX son quienes basados en la teoría de Sheldon, modifican su planteamiento, ampliando y mejorando el método.” (Carter L. et al; 1990)

“El somatotipo corresponde a la determinación de la forma corpórea y su composición, expresada en tres números que determinan las características

morfológicas de cada sujeto como un todo. Siendo éste, un método tricompartimental que divide el cuerpo en endomorfia (masa adiposa), mesomorfia (masa muscular) y ectomorfía (masa ósea) de acuerdo a su forma extracorpórea. (Carter L. et al; 2004) La escala del somatotipo se puede caracterizar por medio de valores que son cuantitativos, determinando rangos que van desde bajo, moderado, alto y extremadamente alto, para finalmente otorgar una clasificación dentro de trece posibles combinaciones.” (Carter L. et al; 2002)

“La técnica de somatotipado se utiliza para evaluar la forma y composición del cuerpo, los somatotipos se definen como cuantificación de la forma y composición actuales del cuerpo humano. Eso se expresa en una calificación de tres números que representa endomorfia, mesomorfia y ectomorfia componentes respectivamente, siempre en el mismo orden. La endomorfia es la gordura relativa, la mesomorfia es la relativa robustez musculo esquelética y la ectomorfia es la relativa linealidad o esbeltez de un físico. Por ejemplo, una calificación 3-5-2 se registra de esta manera y se lee como tres, cinco, dos. Estos números dan la magnitud de cada uno de los tres componentes. Calificaciones de cada componente de $\frac{1}{2}$ a $2\frac{1}{2}$ se consideran bajos, de 3 a 5 son moderados, de $5\frac{1}{2}$ a 7 son altos y $7\frac{1}{2}$ y más son muy altos” (Carter y Heath, 1990). “La calificación es fenotípica, basada en el concepto de disociación de tamaño geométrico y aplicable a ambos sexos desde la infancia hasta la vejez.

El método de somatotipado de Heath-Carter es el más utilizado hoy en día. Hay tres formas de obtener el somatotipo.

1. El método antropométrico, en el cual se usa la antropometría para estimar el somatotipo
2. El método fotoscópico, en el que las calificaciones se realizan a partir de una fotografía estandarizada.
3. El método antropométrico más fotoscópico, que combina antropometría y calificaciones de una fotografía

Debido a que la mayoría de las personas no tienen la oportunidad de convertirse en evaluadores de criterio utilizando fotografías, el método antropométrico ha demostrado ser el más útil.” (Carter L. et al; 2002)

2.6 Somatotipos y síndrome de ovario poliquístico

“El SOP, así como la obesidad son trastornos poligénicos, influidos por factores ambientales, como el estilo de vida y la dieta relacionados con la vida moderna, donde prevalece un aumento de tejido adiposo, y los cambios metabólicos a los que se enfrenta la mujer en la etapa reproductiva. Estos cambios son la hiperandrogenemia, que conduce a un aumento del tejido adiposo, especialmente en el tronco; el tejido adiposo favorece la RI por un incremento de los AGL, que elevan la glucemia. En las pacientes con SOP se han encontrado alteraciones en los adipocitos, los cuales tendrían una actividad lipolítica disminuida por la RI, la cual se sabe está correlacionada con la obesidad de tipo central. Por lo tanto, resulta importante el estudio de la composición corporal en las pacientes con SOP para establecer la respuesta a los tratamientos empleados en la corrección de este trastorno.” (Arevalo Monter et al., 2017)

2.7 Relación entre SOP y riesgo cardiovascular

“El aumento de tejido graso, particularmente abdominal está asociado a aumento de producción de andrógenos y mayor riesgo cardiovascular, se estima una prevalencia de obesidad en este tipo de pacientes entre el 30 a 60%; estudios reportan que las mujeres portadoras de SOP tienen un riesgo mayor de producir síndrome metabólico, diabetes tipo 2, enfermedad vascular de gran vaso o afectación renal, síndrome de apnea obstructiva del sueño, alteración hepática y cáncer de endometrio.” (Morán et al., 2006)

“Es conocido que de manera independiente y la asociación entre síndrome metabólico y SOP predispone a alteraciones metabólicas con implicación cardiovascular y repercusiones significativas en la salud (Flores, 2012) debido a que mujeres portadoras de SOP tienden a tener mayor IMC, circunferencia de cintura, presión arterial, glucemia en ayuno y concentración de insulina en comparación de las que no lo presentan; por lo tanto, el SOP no sólo afecta la salud reproductiva, también plantea riesgos significativos potenciales a largo plazo especialmente cardiovasculares.” (Francisco & Gonz, 2013; Vivas et al., 2011)

“Mujeres con SOP tiene una mayor distribución de grasa visceral comparada con sus controles. Esto a su vez está asociado a una insulino-resistencia (Legro et al., 2005) y síndrome metabólico que puede exacerbar las anormalidades metabólicas y de fertilidad, teniendo esta población más riesgo de presentar prediabetes y posteriormente diabetes mellitus tipo 2 (DM2). (L. J. Moran et al., 2010) El riesgo es tres veces mayor comparado con sus controles y este difiere según las regiones geográficas. (La Marca et al., 2004) Cuanto más severo sea el fenotipo mayor asociación tendrá con estos riesgos sean o no obesa.” (Azziz et al., 2003; Cook et al., 2002)

“Se sabe que las células adiposas viscerales producen un número importante de sustancias llamadas adipocinas como la leptina, adiponectina y grelina. En el SOP se elevan los niveles de leptina y resistina, con disminución de adiponectina

y grelina. Ellas controlan el apetito, influyen en la sensibilidad a la insulina, modulan el número y tamaño de las células adiposas, y la angiogénesis, este mecanismo por vía paracrina ejerce un rol en la regulación de la masa del adipocito. Además, altos niveles de interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral, disminución de los niveles del activador del plasminógeno, conllevan a trastornos metabólicos e incremento de los factores de riesgo cardiovascular.” (Dewailly et al., 2014; Matsuzawa, 2006) En la **Figura 5** podemos apreciar los mecanismos descritos.

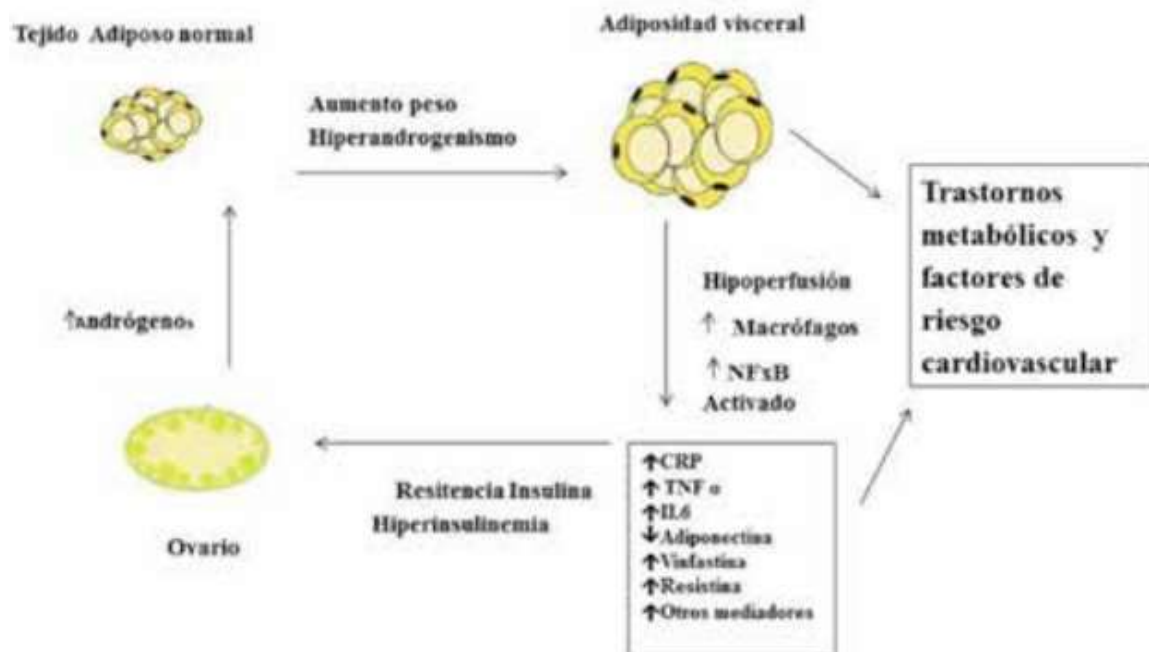


Figura 5. Relación entre tejido adiposo, insulinoresistencia y aumento de andrógenos en el síndrome de ovario poliquístico. Fuente: Spritzer PM, Lacke SB, Satler F, Mersch D. 2015.

“Las alteraciones de los niveles de triglicéridos, lipoproteína de baja densidad (LDL-colesterol), lipoproteína de alta densidad (HDL-col), y la relación apolipoproteína B (Apo B)/Apo A, son frecuentes en pacientes con SOP. Hay una inflamación sistémica asociada a una disfunción endotelial y marcadores de trombosis que están presentes y relacionados con la insulino-resistencia.” (Kim &

Choi, 2013) “Un engrosamiento de la carótida-intima media, calcificación de la arteria coronaria y en menor cuantía la calcificación aórtica está presente en mujeres con SOP comparadas a sus controles independientemente de la edad y del IMC.” (Ketel et al., 2011; Sprung et al., 2013) “Hay estudios aleatorizados de intervención para bajar de peso, con cambios de estilo de vida logrando beneficios metabólicos y reproductivos.” (Dumesic et al., 2015) “Un metaanálisis demostró que mujeres con SOP tiene niveles altos de triglicéridos, elevado colesterol LDL y colesterol total, con un bajo colesterol HDL, comparado al grupo control, no relacionado con su IMC.” (Wild et al., 2011)

“Christian y col. (Christian et al., 2003) demostraron calcificaciones coronarias significativas cerca de 40 % en mujeres con SOP de 38 años, comparado con 20 % de los controles. Otro estudio de seguimiento por 10 años reportó mayor prevalencia de calcificaciones coronarias, en mujeres con SOP en edad media. (Talbot et al., 2004) Las calcificaciones coronarias estaban relacionadas con RI y síndrome metabólico. Talbot y col. (Talbot et al., 2004) en un estudio prospectivo de 10 años, reportaron una incidencia elevada de calcificaciones aórticas en mujeres con SOP comparado con controles, asociados únicamente con niveles de testosterona. Otro estudio realizado en mujeres jóvenes con SOP (media de 24 años) se demostró que engrosamiento endotelial se relacionó principalmente con el hiperandrogenismo.” (Luque-Ramírez et al., 2007)

“En el adulto el índice TG/HDL-col superior a 3 es un marcador de insulinoresistencia (Hannon et al., 2006) y con valores superiores a 3.5 se lo considera indicador de predominio de partículas de LDL pequeñas y densas (McLaughlin et al., 2005) Similares resultados se encontraron en poblaciones de adolescentes. (Hannon et al., 2006) Recientemente, Di Bonito y cols; encontraron que el índice TG/HDL se asocia a riesgo cardiometabólico en adolescentes, sin diferencias entre varones y mujeres. Más aun, aquellos adolescentes con un índice superior a 2.0, presentaban hasta 58 veces mayor riesgo de insulinoresistencia, hipertensión y síndrome metabólico.” (Di Bonito et al., 2012)

“En trabajos previos se ha descrito que adolescentes con síndrome metabólico presentan un valor de TG/HDL más elevado que aquellos sin síndrome metabólico (4.0 ± 2.5 vs 1.60 ± 0.9 , $p < 0.001$). Así mismo se reportó una correlación significativamente con el IMC, con la obesidad abdominal y con distintos marcadores de riesgo cardiovascular como la apoproteína B.” (Musso et al., 2011)

CAPÍTULO II

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia en aumento de desórdenes metabólicos sugiere que se debe estudiar a estas pacientes considerando cada uno de los signos implícitos en este síndrome, ya que se unen diversos factores involucrados en esta patología metabólica y, por lo tanto, se debemos llevar a cabo la estratificación de riesgo cardiovascular en las subpoblaciones independientemente, de acuerdo a este orden de ideas, los subgrupos nos puede ayudar a identificar los trastornos sistémicos que puede presentar cada paciente. Uno de estos parámetros es la composición corporal, en el que el tejido adiposo modifica el estado hormonal cíclico de la paciente.

Así, las mediciones de antropometría ayudan a calcular la masa corporal, la cual se expresa por el peso, la estatura, la composición corporal y las reservas de tejido adiposo y muscular. El somatotipo se define como la descripción de la configuración morfológica de un individuo, esta refleja la constitución del cuerpo pudiendo así determinar su endomorfia, que corresponde a la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo, la mesomorfia, que corresponde a la masa muscular, y la ectomorfia, la cual refleja la normalidad de la constitución física de una persona.

Es importante la realización del presente estudio dado que estratificar el riesgo cardiovascular según los diferentes somatotipos en pacientes con diagnóstico de SOP serían de gran impacto en las medidas preventivas desde el primer contacto, en el que con la realización de antropometría y clasificación en un somatotipo podríamos predecir el riesgo cardiovascular de la paciente. Por lo que el presente estudio aborda la siguiente pregunta:

¿Cuál es la relación que existe entre los somatotipos de síndrome de ovario poliquístico y estratificación de riesgo cardiovascular por indicadores antropométricos y metabólicos?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Caracterizar los somatotipos de síndrome de ovario Poliquístico en universitarias y estratificar el riesgo cardiovascular por indicadores antropométricos y metabólicos.

4.2 Objetivos específicos

1. Identificar y seleccionar a la población de estudio con SOP
2. Determinar los somatotipos en la población de estudio mediante la complexión corporal.
3. Estratificar el riesgo cardiovascular mediante marcadores antropométricos
4. Estratificar el riesgo cardiovascular mediante el índice de TG/HDL-col
5. Conformar grupos de estudio según los diferentes somatotipos
6. Correlacionar el somatotipo con el riesgo cardiovascular en la población de estudio

CAPÍTULO III

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo, transversal, prospectivo, correlacional, cuantitativo y cualitativo.

5.2 Ubicación espacio temporal

El estudio se llevó a cabo en el Complejo Regional Sur de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla durante el periodo de Marzo a Julio 2019.

5.3. Universo de trabajo

La población de estudio estuvo conformada por 53 universitarias que cumplieron los criterios de inclusión.

5.4. Método de muestreo

Muestreo probabilístico y secuencial para la captación de pacientes.

5.5. Criterios de selección

5.5.1. Criterios de inclusión:

- Paciente femenina que tenga de 18 a 45 años.
- Pacientes pertenecientes al Complejo Regional Sur previamente diagnosticadas con SOP.
- Pacientes que cumplan dos o más de los siguientes datos:
 - Alteraciones en su ciclo menstrual (amenorrea, dismenorrea, polimenorrea o hipermenorrea).
 - Datos de signos de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo o alopecia).
 - Sobrepeso u obesidad

5.5.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que no deseen participar.
- Pacientes que tengan tratamiento hormonales

5.5.3. Criterios de eliminación

- Pacientes que no concluyan con el estudio

- Pacientes que por cualquier causa no completen los cuestionarios y mediciones previos a la realización de la prueba.

6. ESTRATEGIA DE TRABAJO

1. Selección e identificación de la población de estudio: en el universo de estudio se identificaron las universitarias que cumplen con los criterios de inclusión, se excluyeron a las universitarias que no contaban con historia clínica completa, medidas antropométricas incompletas.
2. Caracterización antropométrica: se revisó la información obtenida a partir de la base de datos sobre la caracterización antropométrica como: medición de peso (kg), y estatura (m) para calcular el índice de masa corporal (IMC; Kg/m²), edad, perímetro de cintura, diámetro de carpo para obtener la complexión corporal, porcentaje de grasa corporal.
3. Caracterización metabólica: Se determinó glucosa en ayuno e insulina en ayuno para calcular HOMA-IR, se obtuvieron los niveles de triglicéridos (TG; mg/dL), colesterol total (CT; Mg/dL).
4. Conformación de grupos de estudio: se analizaron las variables consideradas y se evaluó su nivel de riesgo, mediante el estado antropométrico y metabólico.
5. El protocolo de estudio incluyó historial clínico y ecografía. Los ovarios se escanearon desde sus márgenes internos a externos en el plano longitudinal utilizando el *ultrasonido CHISON digital Doppler ultrasound system*, modelo *ECO5*, *transductor convexo y endovaginal 4.5 mhz*. Las imágenes ultrasonidos de cada ovario se analizaron utilizando el *software CHISON medical imaging*.
6. Las muestras de sangre fueron obtenidas en ayunas para determinar GA, TG, CT, HDL y LDL. Las muestras fueron procesadas con el *equipo CM 250 Wiener Lab®* por el método de espectrofotometría por cinética rápida. La HbA1c se determinó mediante el equipo *HPLC simple D-10™*

System Biorad, por el método de cromatografía líquida de alta resolución y la IA se determinó mediante el *autoanalizador Cobas® 6000 Roche*, mediante el método de electroquimioluminiscencia.

7. Se determinaron medidas antropométricas de peso y talla para calcular el IMC, circunferencia cintura (CC) y CCad para medir el radio CC/Cad y %GC. Las mediciones antropométricas como peso, IMC, %GC se realizaron mediante la *Báscula FitScan Segmental Body Composición Monitor BC-545-F*. La determinación de talla se hizo a través del *estadímetro SECA213*, CC, Ccad se realizaron con la *cinta metálica Luckin*.

7. ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS

La información obtenida de las escalas predictivas y resultados de la prueba se vació a una base de datos del programa Exel para Office 365 versión 1901. El análisis de datos se realizó con el programa IBM SPSS Statistics Base 25.0. Se llevó a cabo el análisis descriptivo de las variables de estudio. Se llevó a cabo el análisis de relación entre una variable cuantitativa y otra cualitativa con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney tomándose en cuenta una significancia estadística $p \leq 0.05$.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las pacientes que colaboren en este proyecto de investigación, tendrán garantía de respeto a los principios de autonomía, beneficencia y justicia, ya que se solicitará personalmente la participación consiente e informada de los población invitada. Se lleva a cabo la formalización de la inclusión de los pacientes al estudio, por medio de la firma de la carta de consentimiento informado (Anexo 1) entendiendo que podrán retirarse del estudio sí sus intereses así lo convienen y si ellos así lo desean. Además, se deberá mantener con los participantes, un clima de respeto y cordialidad durante el desarrollo de la investigación, se mantendrán en el anonimato la identidad de las pacientes y se pondrán a la disposición de ellas los resultados y datos obtenidos.

El estudio cumplirá con las pautas de la declaración de Helsinki, además del Instructivo para la operación de la Comisión de Investigación Científica y de los Comités locales de Investigación y Bioética de la Facultad de Medicina.

CAPÍTULO IV

9. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron a 53 mujeres de entre 18 a 33 años de edad, con antecedente de morfología de ovario poliquístico, ciclos menstruales irregulares e hirsutismo, de las cuales 29 mujeres cumplieron con los criterios de selección, 24 mujeres fueron excluidas del estudio debido a que no se contaba con historia clínica completa así como medidas antropométricas completas.

El 41.37 % (n=12) ya contaban con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico; de entre 3 meses y 10 años de evolución. Sin embargo, en el presente estudio, se corroboró el diagnóstico así como el tipo de SOP que presentaban. De la población de pacientes que ya tenían establecido el diagnóstico de SOP al ingresar a nuestro proyecto el 65.5 % (n=8) refirieron no recibir tratamiento médico, el 34.4 % (n=4) recibían tratamiento con base a hormonales que consistieron en anticonceptivos orales y metformina a dosis de 250-500 mg cada 12 horas.

Por otra parte, en el 58.62 % (n=17) de pacientes no se había establecido el diagnóstico con SOP y fueron diagnosticadas durante el estudio. Para diagnosticar a las pacientes con SOP, se usaron los criterios de Rotterdam 2003 el cual define la presencia de dos de 3 de los siguientes criterios: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligoanovulación y MOP. Cabe mencionar que en el presente estudio se categorizo a las pacientes con hirsutismo como hiperandrogenismo clínico.

Del universo de la población con morfología de ovario poliquístico el 24.1 % (n=7) presento poliquistosis ovárica simple bilateral, que se definió como la presencia de 12 ó más folículos en cada ovario, con una medición entre 2 y 9 mm de diámetro y/o el incremento del volumen ovárico (>10 ml). Mientras que el 75.8 % (n=22) presento micropoliquistosis ovárica bilateral.

El presente estudio incluyó a pacientes de entre 18 a 33 años de edad, mujeres en edad reproductiva con antecedentes de irregularidades en la menstruación, hirsutismo, antecedentes de morfología de ovario poliquístico.

Con respecto a la valoración del IMC, se encontró que el 31 % (n=9) de la población presentó obesidad, definida con IMC >30kg/m².

Por otra parte, la circunferencia de la muñeca (carpo) se determinó la complejión ósea mediante la ecuación propuesta por *Grant JP* para uso en clínica; su clasificación se realizó teniendo en cuenta los puntos de corte propuestos también por *Grant* para mujeres: pequeña > 11,0; mediana 10,1 a 11,0; y grande < 10,1.13. De acuerdo a esta clasificación, en el presente estudio el 48.27 % (n=14) corresponde a complejión grande, el 44.8 % (n=13) corresponde a complejión mediana y el 6.8 % (n=2) corresponde a complejión pequeña.

De la población de estudio encontramos los siguientes porcentajes con respecto a grasa corporal:

Delgado: menor a 15,0 % de grasa corporal (n=0)

Óptimo: entre 15,1 a 20,9 % de grasa corporal (n=0)

Ligero sobrepeso: entre 21,0 a 25,9 % de grasa corporal (n=0)

Sobrepeso: entre 26,0 a 31,9 % de grasa corporal, 48.27 % (n=14)

Obeso: igual o mayor a 32,0 % de grasa corporal, 51.72 % (n=15)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se define como “hipertensión arterial (HTA), cifras de presión arterial sistólica (TAS)>140 mmHg y presión arterial diastólica (TAD) > 90, y / o el uso de fármacos antihipertensivos”, en el presente estudio no se encontraron pacientes con hipertensión arterial.

Para valorar el riesgo cardiovascular se utilizó el índice TG/HDL-col y se encontró que el 44.8 % (n=13) mostro un índice TG/cHDL menor a 3, por lo que se consideran sin riesgo cardiovascular, El 55.1 % (n=16) mostro un índice TG/cHDL mayor a 3 por lo que se consideran con riesgo cardiovascular, como podemos observar en la **Gráfica 2**.

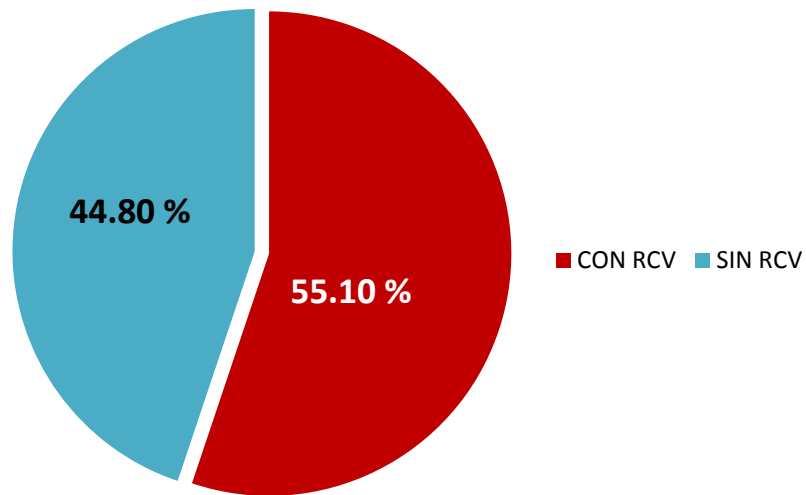


Grafico 2. Frecuencia de riesgo cardiovascular determinada por el índice TG/cHDL. TG/cHDL >3; RCV.

Se clasifico como glucosa de ayuno alterada a los valores de glucosa obtenidos con ayuno de 8 a 12 horas que se encontraron dentro del rango de 100 a 125 mg/dL. En nuestro estudio se encontró que 13.7 % (n=4) de las pacientes presentaron alteración de la glucosa en ayuno, el 86.2 % (n=25) se encontró sin alteración.

La insulina alcanza concentraciones en ayuno de 10-20 uU/ml y postprandiales de 80 uU/ml en sangre periférica, en el presente estudio se determinó insulina de ayuno encontrando que el 10.3 % (n=3) presento hiperinsulinismo, el 89.6 % (n=26) se encontró sin alteración.

Para el análisis de índice de HOMA-IR se consideró como valor normal menos de 2.5 y valor superior a este se consideró resistencia a la insulina. El 37.9 % (n=11) presentó RI, el 62 % (n=18) se encontró sin alteraciones.

Conformación de grupos de estudio a partir de la relación de complexión corporal y Somatotipo. Se realizó la caracterización antropométrica en las 29 pacientes en las cuales se determinó peso, talla, circunferencia de carpo, IMC. Lo cual nos permitió conformar 3 grupos de estudio:

Grupo 1: Endomorfo 48.27 % (n=14). El grupo de endomorfo, presento circunferencia de carpo de 15.2 a 32 cm. y estatura de 151 a 173 cm, lo que corresponde a complexión grande.

Grupo 2: Mesomorfo 44.82 % (n=13). El grupo de mesomorfo, presento circunferencia de carpo de 15 a 16.8 cm. y estatura de 141 a 177 cm, lo que corresponde a complexión mediana.

Grupo 3: Ectomorfo 6.8 % (n=2). El grupo de ectomorfo, presento circunferencia de carpo de 13.5 a 14.6 cm. y estatura de 156 a 164 cm, lo que corresponde a complexión pequeña.

Cuadro 4. Características demográficas, de antropometría y bioquímicas de los grupos de estudio.

| Grupos de Estudio | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Variables | G1. Endomorfo n=14 | G2. Mesomorfo n=13 | G3. Ectomorfo n=2 | p |
| Edad (años) | 21.78 ± 3.92 | 20.76 ± 1.48 | 24.00 ± 7.07 | .941 |
| IMC (kg/m²) | 29.71 ± 4.35 | 26.80 ± 2.53 | 24.35 ± 1.48 | .031^{*a} |
| CARPO (cm) | 18.30 ± 5.57 | 15.12 ± .82 | 14.05 ± .77 | .002^{* b} |
| GRASA CORPORAL (%) | 33.91 ± 4.58 | 31.26 ± 2.51 | 28.84 ± .83 | .099 |
| TAS (mmHg) | 110.71 ± 8.28 | 116.00 ± 4.96 | 115.00 ± 7.07 | .105 |
| TAD (mmHg) | 77.14 ± 4.68 | 76.53 ± 8.51 | 70.00 ± 0.0 | .745 |
| TG/HDL-col | 3.89 ± 1.53 | 3.44 ± 2.12 | 2.16 ± .48 | .174 |
| GLUCOSA AYUNO (mg/dL) | 91.57 ± 8.18 | 88.07 ± 8.92 | 81.00 ± 11.31 | .263 |
| INSULINA (µUI/ml) | 13.88 ± 6.05 | 9.86 ± 5.64 | 8.97 ± 4.12 | .081 |
| HOMA-IR | 3.13 ± 1.36 | 2.17 ± 1.38 | 1.73 ± .57 | .058 |

RCV: Riesgo cardiovascular. IMC: Índice de Masa Corporal. HDL-c: Lipoproteína de alta densidad-colesterol. PC: Perímetro de cintura. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. TG: Triglicéridos. HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance. Los datos se expresan como media ± DE. *P ≤ 0.05, prueba de T Student para muestras independientes. +p≤0.05, prueba de Chi cuadrada.
a; G2 vs G1; p<0.05, b; G3 vs G1

Análisis de la caracterización antropométrica de los grupos de estudio.

El promedio de edad entre los grupos de estudio, no mostro diferencias significativas (p=.941)

El análisis de las variables antropométricas y metabólicas entre el grupo mesomorfo con respecto al grupo endomorfo, mostró una diferencia significativa en el IMC y circunferencia del carpo, siendo mayor en el grupo endomorfo. Mientras que en el porcentaje de grasa corporal, TAS, TAD, glucosa, insulina y HOMA-IR no se mostró diferencias significativas entre grupos de estudio (**Cuadro 4**).

En la valoración del índice TG/HDL-col, se mostró un mayor RCV siendo significativa en el grupo endomorfo comparado al ectomorfo.

10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno heterogéneo con una elevada prevalencia que afecta la fertilidad en mujeres en edad reproductiva. En la actualidad se reconoce también como una condición que predispone o que puede acompañarse con mayor frecuencia de alteraciones metabólicas con implicación cardiovascular, predominantemente que se deben tener presentes en la atención, aunque no sea el motivo de consulta ya que con los datos clínicos que se obtienen rápidamente por interrogatorio y la exploración física se puede reconocer y tratar a pacientes con mayor riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles. (Flores, 2012) Es por eso que el presente estudio tuvo como objetivo estratificar el riesgo cardiovascular clasificando a las pacientes con síndrome de ovario poliquístico en somatotipos, así el médico de primer contacto contara con una herramienta de fácil acceso como son marcadores antropométricos para predecir el riesgo cardiovascular de las mujeres con SOP y tratarlas de manera oportuna.

Diversos estudios realizados en mujeres con SOP se han llevado a cabo en mujeres en edad fértil, definiéndose una edad de 15 y 49 años de edad. (Asunción M. et al, 2000) (Azziz R. et al, 2004)

Por tal motivo el presente estudio se enfocó en mujeres en edad fértil de entre 18 a 33 años de edad. En las cuales se puede aplicar los criterios de Rotterdam para diagnosticarlas ya que el diagnóstico de SOP, en otras edades como en la adolescencia representan un reto, ya que los criterios diagnósticos utilizados para las adultas, no puede extrapolarse a las adolescentes. Por otra parte se superponen los signos y síntomas clínicos del SOP, con los hallazgos fisiológicos durante la progresión de la pubertad normal. Determinar los criterios diagnósticos mínimos para este grupo etario es aún un tema de controversia, y actualmente no existen criterios diagnósticos universalmente aceptados. (Sophia E. Agapova, Tamara Cameo, Aviva B. Sopher & Oberfield, 2014), y por otro lado tiene una prevalencia desconocida durante el climaterio y la menopausia, probablemente muy leve, con sólo algunos reportes de casos aislados y muy pocos estudios epidemiológicos de valor. (Krug & Berga, 2002)

En otros estudios como el realizado en Chile por Del Rio M.; 2006 en donde se analizó a mujeres con síndrome de ovario poliquístico agrupadas por IMC encontraron que 71.7% de las pacientes presentan IMC normal, 21.7% presentan IMC sobrepeso, nuestra población se encuentra por arriba de la comparada, esto se puede deber a los diferentes hábitos alimenticios así como estilo de vida. (Del rio M. 2006)

Con respecto a la grasa corporal Marroquín R. et al, 2012 reportan en su estudio que el grupo control mostro el 10% dentro del rango ideal, el 13% se encontraba dentro del porcentaje normal, el 24%, el resto de la población de casos control (77%) mostro que se encontraba en porcentajes de grasa elevados. Del grupo de las pacientes solamente el 3% se encontraba en un porcentaje de grasa ideal, el 13% se encontraba en un porcentaje de grasa normal y el resto (84%) se encontraba en un porcentaje de grasa alto, comparado con nuestro estudio el 100% de la población de estudio se encontró con un porcentaje de grasa alto. (Marroquín R. et al, 2012)

Un estudio realizado en el noreste de Brasil por Martins W.; 2009 en mujeres con y sin síndrome de ovario poliquísticos, realizado en mujeres en edad reproductiva reportó la asociación entre HTA y esta enfermedad endocrina, revelando una prevalencia 2 veces mayor de HTA en mujeres con SOP (18.6 vs 9.9, $p < 0,05$). (Martins W.; 2009) Sin embargo en nuestro estudio no se encontró pacientes que presentaran hipertensión arterial, esto se puede explicar por la edad de las pacientes incluidas en el estudio ya que a mayor edad mayor probabilidad de presentar hipertensión arterial, y nuestra población consistió en una población adulta muy joven (18 a 33 años). La edad es un factor, no modificable, que influye sobre las cifras de presión arterial, de manera que tanto la presión arterial sistólica como la diastólica aumentan con la edad. (Salas P. et al, 2019)

El índice triglicéridos/colesterol HDL (TG/HDL-col), ha demostrado ser un marcador de aterogénesis, que relaciona resistencia insulínica (RI) y enfermedad cardiovascular. El índice TG/HDL-col se calcula a partir de dividir los niveles de TG entre los niveles de HDL y ha sido utilizado en diferentes tipos de poblaciones

como son sujetos con alto riesgo de enfermedad coronaria,(De La Luz PL et al,2008) sujetos con diabetes tipo 2, (Boizel R et al, 2000) sujetos con síndrome metabólico, pacientes con enfermedad coronaria arterial, (Baez Duarte EG et al, 2010) en todos estos estudios el índice TG/HDL-col fue un predictor independiente de ECV. Además este índice ha sido evocado como un indicador clínico sencillo de RCV, al estimar partículas LDL pequeñas y densas y altamente aterogénicas, así como al predecir la rigidez arterial y eventos cardiovasculares agudos en adultos con DT2, (Boizel R et al, 2000) sujetos sanos sin diabetes, (Maruyama C et al, 2003) en adultos jóvenes y adolescentes con obesidad. (Urbina EM et al, 2013) Es por eso que este índice fue considerado para la realización de nuestro estudio. En un estudio realizado por Calvar C. et al, 2009 en pacientes con SOP donde fue evaluado este índice encontraron que el 19.5% de su población de estudio presento un aumento significativo de este, mientras que en nuestro estudio se encontró que el 55.1 % presento aumento del índice triglicéridos/colesterol HDL lo que se traduce a mayor riesgo cardiovascular. Se considera que la intervención temprana de estas pacientes tendría un impacto positivo en la disminución del riesgo cardiovascular al cual están sometidas, justificando así la evaluación metabólica en mujeres con SOP para indicar las medidas terapéuticas no sólo desde el punto de vista hormonal y de fertilidad, sino también desde el aspecto metabólico. (Calvar C. et al, 2009)

En el presente estudio se encontró que el 13.7% (n=4) presento alteración de la glucosa en ayuno encontrándose por debajo del porcentaje reportado por otros estudios como el de Pulido D. et al, 2016 donde encontró que 47.05% de su población presento hiperglucemia.

En conjunto, al tener mayor frecuencia de obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia, las mujeres afectadas también tienen mayor prevalencia de síndrome metabólico que la población general, (Apridonidze et al., 2005), como se encontró en el estudio de Calvar C. et al, 2009 donde el 19.5% presento síndrome metabólico. Si bien en nuestro estudio no se llevó a cabo la clasificación de las

pacientes con y sin síndrome metabólico, nuestra población de estudio ya cuenta con factores de riesgo que las predisponen a presentarlo.

“A la inversa, las mujeres con resistencia a la insulina con y sin síndrome metabólico tienen mayor riesgo de padecer el síndrome de ovario poliquístico.” (Bloomgarden, 2003) Esto resulta en que estas pacientes presenten un aumento de algunos marcadores de aterosclerosis, (Migdalís, 2001), que coincide con el riesgo cardiovascular elevado encontrado en nuestro estudio.

“La RI no constituye por sí misma una enfermedad, sino una anomalía fisiopatológica presente en los órganos terminales tales como hígado, músculo, tejido adiposo y endotelio” (Pérez J et al, 2003) y “puede ser definida como una disminución en la capacidad de la insulina endógena o exógena de estimular la utilización celular de glucosa, en función de defectos a nivel del receptor de la insulina o de los mecanismos de acción a nivel del post-receptor, comprometidos en la utilización de la glucosa.” (Pinheiro A et al, 2008)

Lo citado anteriormente se traduce como una “respuesta disminuida de los tejidos periféricos, fundamentalmente el adiposo y muscular, a las acciones biológicas de la insulina y como consecuencia se produce un aumento de la producción de esta hormona por las células β del páncreas para así mantener los niveles normales de glucosa.” (Chaila M et al, 2005)

“La RI que se observa en muchas de las mujeres con SOP, en presencia de un páncreas competente, las puede llevar a desarrollar un estado de hiperinsulinemia crónica compensatoria, (Escobar CE et al, 2012) la cual va a jugar un importante papel en el desarrollo de este síndrome y de las comorbilidades acompañantes, entre las que se encuentran la diabetes tipo 2 (DT2), la dislipidemia, el hígado graso no alcohólico, la hipertensión arterial (HTA), el infarto del miocardio (IAM), la enfermedad cerebro vascular (ECV), el síndrome metabólico (SM) y el cáncer de endometrio y mamas, entre otros problemas de salud, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad de estas personas.” (Mota AB et al, 2010)

En un estudio realizado por López Rivero y cols; 2012 concluyeron que la correlación entre resistencia a la insulina (RI) y otros andrógenos no fue significativa, lo que apoyaría a nuestro estudio en donde se encontró que el 37.9% (n=11) presento un índice HOMA-IR mayor a 2.5 el cual se considera resistencia a la insulina y 62.06% (n=18) presentaron un índice HOMA-IR menor a 2.5 En el presente estudio no se encontró diferencia significativa. Sin embargo numerosos estudios demuestran la relación entre RI Y SOP, como el realizado por Calvar C. et al, 2009, en pacientes diagnosticadas con SOP y síndrome metabólico en que cual reporta que el 19.5 % de su población presento RI, en nuestro estudio no se diagnosticó síndrome metabólico, debido a esto no se encontró significancia con respecto a la resistencia a la insulina.

“Las mediciones antropométricas más comunes tienen por objeto determinar la masa corporal expresada por el peso, las dimensiones lineales como la estatura, la composición corporal y las reservas de tejido adiposo y muscular, estimadas por los principales tejidos blandos superficiales: la masa grasa y la masa magra. El somatotipo es la descripción numérica de la configuración morfológica de un individuo en el momento de ser estudiado. Estudia las medidas antropométricas de todos aquellos caracteres que individualizan a las personas, se expresan en valores cuantitativos. El somatotipo refleja los constituyentes del cuerpo y permite determinar su endomorfia, (cantidad de tejido adiposo), mesomorfia (masa muscular) y ectomorfía (linealidad)” (Carter et al, 1990).

La relación entre somatotipo y la enfermedad fue investigada por primera vez por Sheldon et al, 1940. El psicólogo quería relacionar el somatotipo con anormalidad de comportamiento y función. En el caso de pacientes con enfermedad coronaria (CAD), la endomorfia se correlacionó significativamente con circunferencia abdominal, mientras que la mesomorfia no estaba relacionada con estos indicadores de adiposidad androide o abdominal. Por otro lado, la ectomorfia fue inversamente relacionada con los índices de adiposidad, lo que indica que estos somatotipos pueden estar asociados con riesgo cardiovascular. (Sheldon et al, 1940)

En un estudio realizado por Marroquín y cols. Predomino la endomorfia en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico, coincidiendo con nuestro estudio en que cual encontramos que el 48.27 % (n=14) pertenecen al grupo de endomorfo. Caracterizado por tener mayor cantidad de tejido adiposo y en el que se encontró los valores más altos comparado con los otros dos grupos en cuanto a peso, IMC, TG, perímetro de cintura, circunferencia de carpo, grasa corporal, glucosa e insulina. “Las mediciones antropométricas ayudan a calcular la masa corporal, la cual se expresa por el peso, la estatura, la composición corporal y las reservas de tejido adiposo y muscular. El somatotipo es la descripción de la configuración morfológica de un individuo, el cual refleja los constituyentes del cuerpo y permite determinar su endomorfia, que es la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo, así como la mesomorfia, que se refiere a la masa muscular, y la ectomorfia, que expresa la normalidad de la constitución física de un individuo.” (Gambineri et al., 2002).

“Debe considerarse actualmente, como parte del seguimiento de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, el estudio de la composición corporal para establecer la respuesta a los tratamientos empleados en la corrección de este trastorno sistémico.” (Arevalo Monter et al., 2017)

En el presente estudio se encontró que el somatotipo endomorfo fue el que presento mayor alteración en cuanto a RI, RCV, obesidad, lo que predispone a mayor probabilidad de presentar un evento cardiovascular razón por la cual debe ser valorada de la composición corporal en las pacientes con SOP.

Por otro lado al evaluar el diámetro del carpo, encontramos diferencia significativa en los grupos endomorfo y mesomorfo, lo que sugiere que es una medida antropométrica que debe ser estudiada más a fondo para poder establecer la relación existente entre este y el riesgo cardiovascular.

11. CONCLUSIONES

- Los somatotipos no deben ser usado únicamente en el ámbito del deporte, ya que la composición corporal nos permite valorar el estado clínico y bioquímico del paciente, para prevenir comorbilidades en el paciente con SOP.
- La evaluación del somatotipo de los pacientes puede ser de gran utilidad para la prevención de complicaciones o la aparición de patologías concomitantes, como en el caso del síndrome de ovario poliquístico, en donde al evaluar por primera vez a la paciente y encontrar que corresponde al grupo de endomorfo, acompañado de los demás signos y síntomas sabemos que tiene mayor posibilidad de presentar síndrome de ovario poliquístico.
- La identificación de factores de riesgo cardiovascular requiere un ardua labor del médico de primer contacto, y la valoración antropométrica es esencial en la valoración de riesgo cardiovascular.

12. LIMITACIONES

Las limitaciones a las que nos enfrentamos en el presente estudio son:

- El tamaño de la muestra
- Las características de la población de ser una población adulta joven

13. PERSPECTIVAS

- Aumentar el tamaño de muestra, para caracterizar mejor cada una de las variables estudiadas.

- Realizar el estudio en una población adulta mayor
- Caracterizar a la población de acuerdo a las comorbilidades clínicas
- Caracterizar a la población por tipos de fenotipos de SOP
- Determinar perfil hormonal TSH y FL para realizar un escrutinio de otras endocrinopatías.

CAPÍTULO V

14. ANEXOS

14.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACION EN EL ESTUDIO CLÍNICO DE INVESTIGACIÓN



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
COMPLEJO REGIONAL SUR



Nombre:

No. de Folio: Fecha: / /

Usted está siendo invitado a participar en un estudio clínico. Las autoridades de salud correspondientes requieren que usted sea informado de la manera más completa posible sobre la naturaleza, propósito y riesgos que implica el desarrollo del presente estudio. Es importante que usted lea completamente este documento, y aclare con el responsable todas las preguntas que tenga, antes de aceptar participar en el estudio.

OBJETIVO GENERAL: Determinar los somatotipos de síndrome de ovario Poliquístico en universitarias del Complejo Regional Sur y su estratificación de riesgo cardiovascular por indicadores antropométricos y metabólicos.

PARTICIPACIÓN: Se me ha explicado que mi participación es para poder evaluar mi estado clínico, nutricional para determinar si poseo algún factor de riesgo para enfermedades crónico degenerativas o Posible Síndrome de Ovario Poliquístico, por lo que implicará el responder a varias encuestas, seré sometido a toma de signos vitales, mediciones antropométricas y plicometría y ultrasonido para lo cual me presentaré en tiempo y forma a todas las citas establecidas y en las condiciones indicadas para cada procedimiento. Para el asesoramiento nutricio y/o de actividad física, acudiré puntualmente a todas y cada una de las pláticas individuales o grupales y seguiré las indicaciones de dichas pláticas. Además de lo anterior, estoy consciente de que los estudios de laboratorio clínicos que se requieren para mi evaluación metabólica tienen un costo que serán asumidos por el participante mismo que lo hace de forma voluntaria para aportar más información a mi valoración clínica, teniendo como beneficio consulta clínica, asesoramiento, antropometría, plicometría y ultrasonido de forma gratuita así como seguimientos. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: el tiempo necesario para ser sometido a las encuestas nutricias, mediciones antropométricas, plicometría y ultrasonido. Me comprometo a contestar con veracidad todas y cada una de las preguntas relacionada con el protocolo de investigación. Entiendo que de no concluir el protocolo, o de establecerse algún criterio de eliminación durante mi participación, seré eliminado del protocolo. El responsable del proyecto me ha explicado que de existir algún criterio de eliminación, que ponga en peligro mi salud, se me dará a conocer, de manera verbal, individual y en total confidencialidad; se me explicará la posible causa y se me orientará para la búsqueda de ayuda profesional. Con lo cual se dará por finalizada mi relación con el proyecto de investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte mi estancia en la facultad. El coordinador del proyecto me

ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

CONFIDENCIALIDAD: Se garantiza a los encuestados la confidencialidad de la información que proporcionen; que los datos obtenidos de ellos, no podrán comunicarse, en ningún caso en forma nominativa o individualizada, pudiendo ser divulgados de esta manera en eventos científicos y en publicaciones.

CONSENTIMIENTO:

Yo, _____, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre y Firma del participante

Nombre y Firma del testigo

He explicado al sujeto de investigación la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar la presente investigación y me apego a ella.

D.C. Adriana Nieva Vázquez

Investigador responsable

ANÁLISIS GINECOLÓGICO

| |
|---|
| Ciclo menstrual <input type="radio"/> Regular <input type="radio"/> Irregular ¿Cuántos días? _____ |
| Dismenorrea <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Severa |

| Grado | Síntomas sistémicos | Analgésia | Interrupción de actividades |
|---------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| I - Ligero | Ninguno | Raramente requerida | Raramente afectada |
| II - Moderado | Pocos | La requiere | Afectada en ocasiones |
| III - Intenso | Presentes siempre | Pobre efecto | Siempre afectada |

REPORTE DE USG

| | | |
|---|--------------------------------|------------------------|
| Tipo USG: <input type="radio"/> Endovaginal <input type="radio"/> Pélvico | | |
| Número de folículos | Medida de los folículos | Volumen Ovárico |
| Observaciones: _____ _____ _____ _____ | | |

MEDICAMENTOS

| | |
|--------------------|---|
| CIPROTERONA | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |
| INOSITOL | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |
| METFORMINA | <input type="radio"/> 500mg/12hrs x 1 mes <input type="radio"/> 500mg/12hrs x 3 meses <input type="radio"/> 850mg/12hrs x 1 mes |

14.3 ANTROPOMETRIA

| | |
|-------------------------|--|
| PESO | |
| TALLA | |
| CIRCUNFERENCIA DE CARPO | |

14.4 MÉTODOS ANTROPOMÉTRICOS

Procedimiento para realizar mediciones antropométricas.

- Se explicó los detalles básicos de las mediciones que se realizaron y el objetivo del estudio.
- Se completó el procedimiento necesario relacionado con el consentimiento informado.
- Se realizó un examen físico general para determinar algunas condiciones que introduzcan variación en las mediciones como edema o falta de algún segmento corporal
- Se pidió a las pacientes contar con ayuno de mínimo 8 horas
- de por lo menos, de 8 horas

Procedimiento para la persona a la que se le realizaran las mediciones antropométricas (Figura 6).

- Vestir ropa ligera (pantalón corto o bañador de 2 piezas) que no dificulte las posiciones y movimientos necesarios para la realización de las mediciones.
- No portar accesorios que entorpezcan o introduzcan variación en las mediciones (monedas, llaves, espejuelos, anillos, relojes, cadenas, pulseras y semejantes).
- No portar zapatos ni calcetines (medias, calcetas).

Procedimiento relacionado con la persona que realizará las mediciones antropométricas.

- Poseer los conocimientos teórico y prácticos sobre antropometría en general y sobre las mediciones antropométricas que se realizarán.
- Guardar distancia prudencial por respeto a la persona examinada.
- Por convención internacional, todas las medidas se realizaron en el lado derecho del cuerpo. Antes de comenzar se marcarán, con lápiz demográfico, los puntos anatómicos que servirán de referencia para la toma posterior de medidas.
- En la realización de marcas y medidas antropométricas se siguió una secuencia (arriba abajo o viceversa).
- Las técnicas y anotaciones deben ser homogéneos en todas las personas a las que se realizarán las mediciones, por lo que se recomienda el número menor de personas para realizar las mediciones.
- Posición anatómica para la realización de las mediciones antropométricas (Posición “Cineantropométrica”, “de atención antropométrica” o “estándar erecta”).
- De pie (bipedestación), postura erguida y vista al frente, con la cabeza y los ojos dirigidos hacia el punto de fijación, las extremidades superiores relajadas a lo largo del cuerpo con los dedos extendidos, apoyando el peso del cuerpo por igual en ambas piernas, los pies con los talones juntos formando un ángulo de 45°.
- En esta posición las palmas de las manos se colocaron tocando ligeramente la parte lateral de los muslos, a diferencia de la posición anatómica tradicional en que las palmas están colocadas hacia el frente, para procurar la comodidad de la persona. (Figura 6)
- Las mediciones antropométricas como peso, IMC, %GC se realizaron mediante la *Báscula FitScan Segmental Body Composición Monitor BC-545-F*. La determinación de talla se hizo a través del *estadímetro SECA213*, CC, Ccad se realizaron con la *cinta metálica Luckin*.

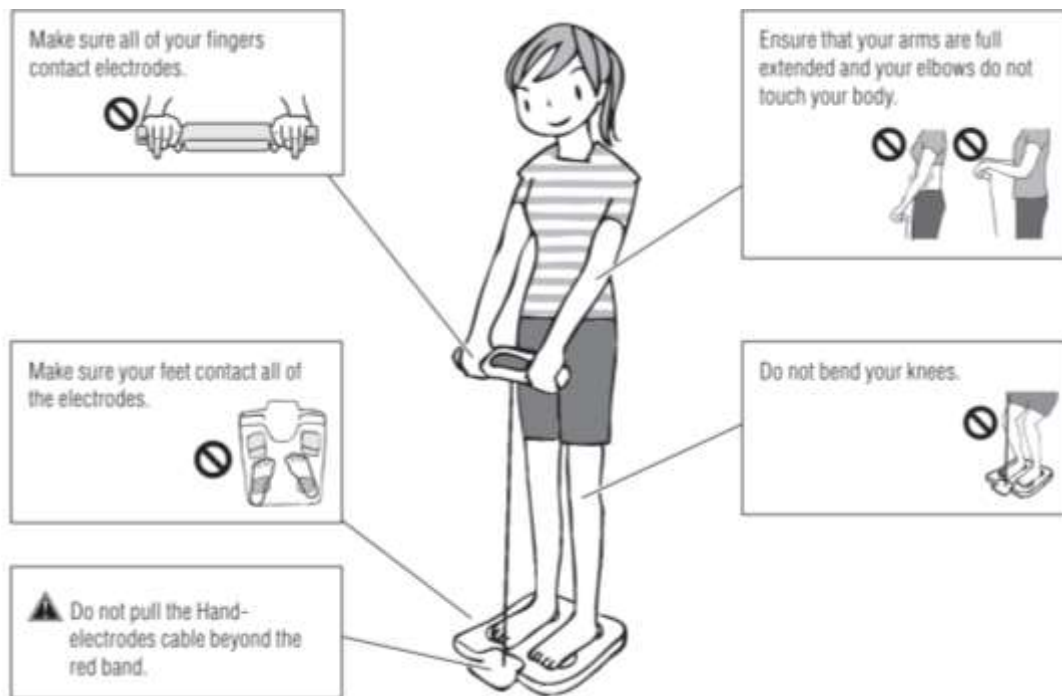


Figura 6. Posición para obtención de IMC, peso y %GC

14.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES

| Variables demográficas | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|---|-------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición | Unidades de la Escala |
| Edad | Tiempo que una persona ha vivido. | Años de vida cumplidos al momento de la entrevista. | Cuantitativa | Discreta | Años |

| Variables de estudio | | | | | |
|-----------------------------|--|--|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición | Unidades de la escala |
| somatotipo | Es un sistema diseñado para clasificar el tipo corporal o físico | Endomorfo Mesomorfo Ectomorfo | cualitativa | discreta | Endomorfo, mesomorfo, ectomorfo |
| Circunferencia de carpo | Medición de la circunferencia del carpo | Centímetros de circunferencia de carpo | Cuantitativa | discreta | Centímetros |
| Grasa corporal | Medida de la composición relativa del cuerpo | % de masa grasa | cuantitativa | discreta | porcentaje |
| TAS | Presión más elevada ejercida por la onda de sangre expulsada por la sístole ventricular contra la pared arterial | Primer ruido de korotkoff | cuantitativa | discreta | Milímetros de mercurio Mm/Hg |
| TAD | Presión más baja ejercida por la onda | Ultimo ruido de korotkoff | cuantitativa | discreta | Milímetros de mercurio |

| | | | | | |
|-------------------|---|--|--------------|-------------------|-------------------|
| | de sangre expulsada por la sístole ventricular contra la pared arterial | | | | Mm/Hg |
| Índice TG/HDL-col | Cociente entre la concentración sérica de TG y HDL-col | Valor resultado de la división de los TG entre el colesterol HDL | cuantitativa | discreta | valor |
| Glucosa de ayuno | Concentración de glucosa en ayuno de 8 horas | Valor de la concentración de glucosa en ayuno de 8 horas | cuantitativa | discreta | mg/dL |
| Insulina | Concentración de insulina basal | Obtención por métodos bioquímicos de insulina | cuantitativa | discreta | (μ UI/ml) |
| HOMA-IR | Homeostatic model assessment | Índice de resistencia a la insulina | cuantitativa | discreta | valor |
| IMC | Índice que estima la composición corporal de un sujeto | Índice que relaciona el peso corporal y la talla en cm | Cuantitativa | Numérica continua | Kg/m ² |

15. BIBLIOGRAFIA

Apridonidze, T., Essah, P. A., Luorno, M. J., & Nestler, J. E. (2005). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(4), 1929–1935. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1045>

Arevalo Monter, S. P., Hernández Hernández, D. I., Szustkiewicz, A. M., Zárate, A., & Hernández Valencia, M. (2017). Manifestación clínica de la composición corporal en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Perinatología y Reproducción Humana*, 31(2), 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2017.10.017>

Asunción, M., Calvo, R. M., San Millán, J. L., Sancho, J., Avila, S., & Escobar-Morreale, H. F. (2000). A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(7), 2434–2438. <https://doi.org/10.1210/jc.85.7.2434>

Azziz, R. (2018). Reproductive endocrinology and infertility: Clinical expert series polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*, 132(2), 321–336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>

Azziz, R., & Adashi, E. Y. (2016). Stein and Leventhal: 80 years on. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(2), 247.e1-247.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.013>

Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S. E., Legro, R. S., Lizneva, D., Natterson-Horowitz, B., Teede, H. J., & Yildiz, B. O. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>

Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E., & Witchel, S. F. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. In *Fertility and Sterility* (Vol. 91, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>

Azziz, R., Ehrmann, D. A., Legro, R. S., Fereshetian, A. G., O'Keefe, M., & Ghazzi, M. N. (2003). Troglitazone decreases adrenal androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 79(4), 932–937. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04914-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04914-2)

Azziz, R., Fox, L. M., Zacur, H. A., Parker, R. C., & Boots, L. R. (2001). Adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone in healthy women: Highly variable response to adrenocorticotropin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(6), 2513–2517. <https://doi.org/10.1210/jc.86.6.2513>

Baskind, N. E., & Balen, A. H. (2016). Hypothalamic–pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 37, 80–97. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.005>

Bickell, W. H., Wall, M. J., Pepe, P. E., Martin, R. R., Ginger, V. F., Allen, M. K., & Mattox, K. L. (1994). The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at NIPPON MEDICAL SCHOOL on March 30, 2012. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *The New England Journal of Medicine*, 331(17), 1105–1109. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410273311701>

Bloomgarden, Z. T. (2003). *Endocrinologists (AACE) Consensus*. 26(3).

Christian, R. C., Dumesic, D. A., Behrenbeck, T., Oberg, A. L., Sheedy, P. F., & Fitzpatrick, L. A. (2003). Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(6), 2562–2568. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030334>

Ciccone, N. A., & Kaiser, U. B. (2009). The biology of gonadotroph regulation. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 16(4), 321–327. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32832d88fb>

Collins, W. P., Ormston, B. J., & Alexander, L. (1972). Hormonal Responses to Synthetic Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone-Releasing Hormone in Man. *British Medical Journal*, 3(5821), 267–271. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5821.267>

Cook, C. L., Siow, Y., Brenner, A. G., & Fallat, M. E. (2002). Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertility and Sterility*, 77(1), 141–146. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02944-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02944-2)

Cordero, A., Laclaustra, M., León, M., Grima, A., Casasnovas, J. A., Luengo, E., Del Rio, A., Ferreira, I., & Alegria, E. (2006). Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment: A Metabolic Syndrome in

Active Subjects in Spain (MESYAS) Registry substudy. *American Journal of Hypertension*, 19(2), 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.08.018>

del Tirado, F. J. C., Ortega, A. J. M., & Del Tirado, R. A. C. (2014). Guía de práctica clínica de síndrome de ovario poliquístico. *Archivos de Medicina*, 10(2), 1–14. <https://doi.org/10.3823/1216>

Dewailly, D., Lujan, M. E., Carmina, E., Cedars, M. I., Laven, J., Norman, R. J., & Escobar-morreale, H. F. (2014). Definition and significance of polycystic ovarian morphology: A task force report from the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Human Reproduction Update*, 20(3), 334–352. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt061>

Di Bonito, P., Moio, N., Scilla, C., Cavuto, L., Sibilio, G., Sanguigno, E., Forziato, C., Saitta, F., Iardino, M. R., Di Carluccio, C., & Capaldo, B. (2012). Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. *Diabetes Care*, 35(1), 158–162. <https://doi.org/10.2337/dc11-1456>

Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews*, 33(6), 981–1030. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>

Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C. R., Bergiele, A. T., Filandra, F. A., Tsianateli, T. C., Spina, G. G., Zapanti, E. D., & Bartzis, M. I. (1999). A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek Island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(11), 4006–4011. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.11.6148>

Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S. (2015). Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, 36(5), 487–525. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1018>

Ezzat, A., Pereira, A., & Clarke, I. J. (2015). Kisspeptin is a component of the pulse generator for GnRH secretion in female sheep but not the pulse generator. *Endocrinology*, 156(5), 1828–1837. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1756>

Fauser, B. C. J. M. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81(1), 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>

Flores, M. R. (2012). Síndrome de ovario poliquístico: El enfoque del internista. *Medicina Interna de Mexico*, 28(1), 47–56.

Francisco, J., & Gonz, C. O. (2013). Síndrome de ovario poliquístico. *Revista Mexicana de Medicina de La Reproducción Volumen*, 4(2), 57–68. <http://www.medigraphic.com/pdfs/reproduccion/mr-2011/mr112b.pdf>

Gambineri, A., Pelusi¹, C., Vicennati¹, V., Pasquali¹, U. P. and R., & *. (2002). Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International Journal of Obesity*, 26(3), 883–896.

Gianetti, E., & Seminara, S. (2008). Kisspeptin and KISS1R: A critical pathway in the reproductive system. *Reproduction*, 136(3), 295–301. <https://doi.org/10.1530/REP-08-0091>

Givens, J. R. (1988). Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 17(4), 771–783. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3058473>

González-Chávez, A., Amancio-Chassin, O., Islas-Andrade, S., Revilla-Monsalve, C., Hernández-Q, M., Lara-Esqueda, A., Naranjo, S., Rodríguez-Morán, M., Guerrero-Romero, F., & México, D. (2008). Factores de riesgo cardiovascular asociados a obesidad abdominal en adultos aparentemente sanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 46(3), 273–279.

Goodarzi, M. O., Quiñones, M. J., Azziz, R., Rotter, J. I., Hsueh, W. A., & Yang, H. (2005). Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: Prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertility and Sterility*, 84(3), 766–769. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.051>

Hanchate, N. K., Parkash, J., Bellefontaine, N., Mazur, D., Colledge, W. H., de Tassigny, X. D. A., & Prevot, V. (2012). Kisspeptin-GPR54 signaling in mouse No-Synthesizing neurons participates in the hypothalamic control of ovulation. *Journal of Neuroscience*, 32(3), 932–945. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4765-11.2012>

Hannon, T. S., Bacha, F., Lee, S. J., Janosky, J., & Arslanian, S. A. (2006). Use of markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance. *Pediatric Diabetes*, 7(5), 260–266. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2006.00199.x>

Jackson, R. (2000). Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *British Medical Journal*, 320(7236), 659–661. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7236.659>

Ketel, I. J. G., Sern, E. H., Ijzerman, R. G., Korsen, T. J. M., Twisk, J. W., Hompes, P. G. A., Smulders, Y. M., Homburg, R., Vorstermans, L., Stehouwer, C. D. A., & Lambalk, C. B. (2011). Insulin-induced capillary recruitment is impaired in both lean and obese women with PCOS. *Human Reproduction*, 26(11), 3130–3137. <https://doi.org/10.1093/humrep/der296>

Kim, J. J., & Choi, Y. M. (2013). Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology Science*, 56(3), 137. <https://doi.org/10.5468/ogs.2013.56.3.137>

Krug, E., & Berga, S. L. (2002). Postmenopausal hyperthecosis: Functional dysregulation of androgenesis in climacteric ovary. *Obstetrics and Gynecology*, 99(5 SUPPL. 1), 893–897. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01588-5](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01588-5)

La Marca, A., Orvieto, R., Giulini, S., Jasonni, V. M., Volpe, A., & De Leo, V. (2004). Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: Relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertility and Sterility*, 82(4), 970–972. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.001>

Legro, R. S., Chiu, P., Kusanman, A. R., Bentley, C. M., Dodson, W. C., & Dunaif, A. (2005). Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(5), 2571–2579. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0219>

Legro, R. S., Kusanman, A. R., Demers, L., Wang, S. C., Bentley-lewis, R., & Dunaif, A. (2014). Elevated Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels as the Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(October), 2134–2138. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8387>

Lobos Bejarano, J. M., & Brotons Cuixart, C. (2011). Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Atencion Primaria*, 43(12), 668–677. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.10.002>

Luque-Ramírez, M., Mendieta-Azcona, C., Álvarez-Blasco, F., & Escobar-Morreale, H. F. (2007). Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 22(12), 3197–3203. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem324>

Matsuzawa, Y. (2006). Therapy insight: Adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 3(1), 35–42. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0380>

McLaughlin, T., Reaven, G., Abbasi, F., Lamendola, C., Saad, M., Waters, D., Simon, J., & Krauss, R. M. (2005). Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *American Journal of Cardiology*, 96(3), 399–404. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.085>

Merino, P. M., Codner, E., & Cassorla, F. (2011). A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(8), 590–598. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302011000800013>

Merino, P., Schulin-Zeuthen, C., & Codner, E. (2009). Diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico: Nuevos fenotipos, nuevas incógnitas. *Revista Medica de Chile*, 137(8), 1071–1080. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872009000800012>

Migdalis, I. (2001). *Increased Endothelin-1 Levels in Women with Polycystic Metformin Therapy*. 86(10), 4666–4673.

Morán, C., Hernández, M., Cravioto, M. del C., Porias, H. L., Malacara, J. M., & Bermúdez, J. A. (2006). Síndrome de Ovario Poliquístico . Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 14(1), 7–12.

Morán, C., Knochenhauer, E., Boots, L. R., & Azziz, R. (1999). Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: Relation to age and body mass. *Fertility and Sterility*, 71(4), 671–674. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00536-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00536-6)

Moran, C., Tena, G., Moran, S., Ruiz, P., Reyna, R., & Duque, X. (2010). Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 69(4), 274–280. <https://doi.org/10.1159/000277640>

Moran, L. J., Misso, M. L., Wild, R. A., & Norman, R. J. (2010). Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 16(4), 347–363. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq001>

Morey, S. S. (2000). AHA and ACC outline approaches to coronary disease risk assessment. *American Family Physician*, 61(8), 2534–2542.

Musso, C., Graffigna, M., Soutelo, J., Honfi, M., Ledesma, L., Miksztoicz, V., Pazos, M., Migliano, M., Schreier, L. E., & Berg, G. A. (2011). Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: Cross-sectional study in middle class suburban children. *Pediatric Diabetes*, 12(3 PART 2), 229–234. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00710.x>

Nestler, J. E., Jakubowicz, D. J., De Vargas, A. F., Brik, C., Quintero, N., & Medina, F. (1998). Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(6), 2001–2005. <https://doi.org/10.1210/jc.83.6.2001>

Nestler, J. E., Powers, L. P., Matt, D. W., Steingold, K. A., Plymate, S. R., Rittmaster, R. S., Clore, J. N., & Blackard, W. G. (1991). A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72(1), 83–89. <https://doi.org/10.1210/jcem-72-1-83>

Peng, H. M., Im, S. C., Pearl, N. M., Turcu, A. F., Rege, J., Waskell, L., & Auchus, R. J. (2016). Cytochrome b5 Activates the 17,20-Lyase Activity of Human Cytochrome P450 17A1 by Increasing the Coupling of NADPH Consumption to Androgen Production. *Biochemistry*, 55(31), 4356–4365. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00532>

Quijada, Z., Paoli, M., Zerpa, Y., Camacho, N., Cichetti, R., Villaruel, V., Aratabellarba, G., & Lanes, R. (2008). The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of

cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatric Diabetes*, 9(5), 464–471. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00406.x>

Roe, A. H., & Dokras, A. (2011). The Diagnosis of Polycystic Ovary. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*, 4(2), 45–51. <https://doi.org/10.3909/riog0151>

Salazar, M. R., Carbajal, H. A., Espeche, W. G., Leiva Sisnieguez, C. E., Balbín, E., Dulbecco, C. A., Aizpurúa, M., Marillet, A. G., & Reaven, G. M. (2012). Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *American Journal of Cardiology*, 109(12), 1749–1753. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.02.016>

Society, E. (2015). *amino acids in the regulation in these*. 131(3), 1559–1561.

Sophia E. Agapova, Tamara Cameo, Aviva B. Sopher, and S. E., & Oberfield. (2014). Diagnosis and Challenges of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Semin Reprod Med*, 176(1), 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.03.011>

Sprung, V. S., Atkinson, G., Cuthbertson, D. J., Pugh, C. J. A., Aziz, N., Green, D. J., Cable, N. T., & Jones, H. (2013). Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of the observational studies. *Clinical Endocrinology*, 78(3), 438–446. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04490.x>

Talbott, E. O., Zborowski, J. V., Rager, J. R., Boudreaux, M. Y., Edmundowicz, D. A., & Guzick, D. S. (2004). Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(11), 5454–5461. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032237>

Terasawa, E., & Fernandez, D. L. (2001). Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocrine Reviews*, 22(1), 111–151. <https://doi.org/10.1210/er.22.1.111>

Vivas, C., Castao Trujillo, p., García Trujillo, G., & Ospina Gutiérrez, M. (2011). Síndrome de ovario poliquístico. Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas. *CES Medicina*, 2, 169–179.

Wild, R. A., Rizzo, M., Clifton, S., & Carmina, E. (2011). Lipid levels in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, *95*(3), 1073-1079.e11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.027>

Yildiz, B. O., Bolour, S., Woods, K., Moore, A., & Azziz, R. (2009). Visually scoring hirsutism. *Human Reproduction Update*, *16*(1), 51–64. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp024>