



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**CORRELACIÓN ENTRE LOS INDICADORES DEL SÍNDROME METABÓLICO
Y LOS FENOTIPOS DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN
MUJERES DE EDAD REPRODUCTIVA. HOSPITAL DE LA MUJER ALFREDO**

G. PAULSON, 2017-2019.

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO
PARA EL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORA:

GIANELLA NICOLE MESÍAS GRANJA

TUTORA:

DRA. LETICIA SUSANA PARPACÉN BRIONES

SAMBORONDÓN, 2021

HOJA DE APROBACIÓN

Samborondón, 8 de octubre, 2021

Doctor:
Juan Carlos Zevallos
Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Especialidades Espíritu Santo
Samborondón

De mi consideración:

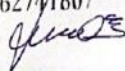
En calidad de tutor del alumno **GIANELLA NICOLE MESÍAS GRANJA**, egresado de la carrera de Medicina, informo a usted que he realizado las tutorías de la tesis sobre el tema **“Correlación entre los indicadores del Síndrome Metabólico y los fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico en mujeres de edad reproductiva. Hospital De La Mujer Alfredo G. Paulson, 2017-2019”**.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad de Ciencias de la Salud “Enrique Ortega Moreira”, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Informó a usted que he cumplido con las 19 horas establecidas en calidad de tutor asignado, para lo cual he firmado el documento de control de asesoría de tesis, detallando lo realizado con el **GIANELLA NICOLE MESÍAS GRANJA**.

Atentamente.

Dra Leticia S Parpacén B.
Ginecología y Obstetricia
ACCESS C.C. 0962741807



LETICIA SUSANA PARPACÉN BRIONES
CI: 0962741807
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

DEDICATORIA

A mis padres, Manuel Mesías y Polly Granja, quienes me inspiraron a seguir esta carrera desde muy corta edad al demostrarme un maravilloso ejemplo de lo que significa ser médico.

A mis hermanos, Andrés Mesías y Elliot Mesías, quienes siempre confiaron en mí de manera indudable y fueron mi fuente de paz cuando la carga académica se tornaba agobiante.

A mis hermanas de la vida, Ivanna, Waylin, Chung Eun, Katherine y Nicole, quienes, a pesar de haber escogido caminos muy distintos, siempre estuvieron pendientes de mis logros y preocupaciones durante mi vida universitaria.

A mis mejores amigos, Paulo, Rubén, Martín y Daniel, quienes me acompañaron en esta travesía desde el día uno y se convirtieron en cuatro miembros más de mi familia. Definitivamente no hubiera sido lo mismo sin ellos.

A mi mejor amiga y futura colega, Karla Medina, quien fue mi más fiel compañera de la carrera e hizo de mis primeros años de Medicina los más divertidos y memorables.

A mis docentes, a quienes admiro por la generosidad con la que me impartieron sus conocimientos y a quienes les debo mi formación integral como médico.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, la institución que me ha visto crecer académicamente y me ha brindado las herramientas necesarias para llegar a este preciso momento con la mejor calidad de educación.

A mi tutora, la Dra. Leticia Parpacén Briones, quien me ha acompañado con infinita paciencia y constancia durante todo el proceso de titulación. No solamente fue mi guía académica sino también un constante apoyo a lo largo de este año.

A mi revisora, la Dra. Yolanda Valdés Rodríguez, a quien conozco desde que ingresé a la carrera y admiro por su devoción a la docencia. Sé que ha dedicado gran parte de su tiempo para corregir y potenciar la calidad de mi trabajo, y no puedo dejar de agradecerle por ello.

A la Dra. Myriam Reyes, Coordinadora Hospitalaria de la Carrera de Medicina, quien también fue parte de mi formación académica y dejó en mí importantes enseñanzas para el futuro. Hoy le agradezco por su inmensa paciencia e insistencia durante mi proceso de titulación.

ÍNDICE

RESUMEN	1
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	3
1.1. Antecedentes científicos	3
1.2. Planteamiento del problema	5
1.3. Pregunta de investigación	7
1.4. Justificación	7
1.5. Objetivos generales y específicos	8
1.5.1. Objetivo general.....	8
1.5.2. Objetivos específicos.....	9
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	10
2.1. Síndrome de Ovario Poliquístico	10
2.1.1. Definición.....	10
2.1.2. Epidemiología.....	10
2.1.3. Etiopatogenia.....	11
2.1.4. Fisiopatología.....	14
2.1.5. Manifestaciones clínicas.....	16
2.1.6. Diagnóstico.....	18
2.1.7. Fenotipos de SOP.....	23
2.2. Síndrome metabólico	25
2.2.1. Definición y Criterios Diagnósticos.....	25
2.2.2. Epidemiología.....	27
2.3. Relación entre el síndrome metabólico y el síndrome de ovario poliquístico	28
2.3.1. Resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y la célula β	28
2.3.2. Obesidad, adipocitos y exceso de nutrientes.....	29
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	32
3.1. Tipo de estudio	32
3.2. Localización	32
3.3. Período de estudio	32
3.4. Universo	32
3.5. Muestra	32
3.5.1. Criterios de Inclusión.....	32
3.5.2. Criterios de exclusión.....	33
3.6. Análisis de datos	33
3.7. Aspectos legales y éticos	34
3.7.1 Legales.....	34
3.7.2. Éticos.....	35
3.8. Operacionalización de Variables	35
3.9. Presupuesto	41
3.10. Cronograma de Actividades	42
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	44
4.1. Análisis de Resultados	44
4.1.1. Categorización fenotípica de las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.....	44
4.1.2. Caracterización clínica, bioquímica y epidemiológica de las pacientes de cada categoría fenotípica del Síndrome de Ovario Poliquístico.....	45

4.1.3. Prevalencia de Síndrome Metabólico en cada categoría fenotípica del Síndrome de Ovario Poliquístico.	52
4.1.4. Correlación entre los indicadores del Síndrome Metabólico y las categorías fenotípicas del Síndrome de Ovario Poliquístico.....	53
4.2. Discusión de Resultados	57
4.3. Limitaciones.....	61
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	63
5.1. Conclusiones	63
5.2. Recomendaciones	63
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

Tabla 1. Genes asociados al SOP	12
Tabla 2. Criterios diagnósticos para el SOP.....	19
Tabla 3. Criterios de Rotterdam para el SOP.....	20
Tabla 4. Fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico	24
Tabla 5. Criterios Diagnósticos para el Síndrome Metabólico.....	26

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas cualitativas del interrogatorio, según el fenotipo de SOP.....	45
Tabla 2. Características clínicas cualitativas de la exploración física, según el fenotipo de SOP.....	48
Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas cuantitativas, según el fenotipo de SOP.....	51
Tabla 4. Prevalencia de síndrome metabólico, según el fenotipo de SOP.....	52
Tabla 5. Prueba de normalidad para la distribución de las variables cuantitativas clínicas y bioquímicas del SM	53
Tabla 6. Test de Kruskal-Wallis entre los indicadores del SM y los fenotipos de SOP	54

ÍNDICE DE GRÁFICOS

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

Figura 1. Proceso de filtraje para la selección de la muestra del estudio...	34
---	----

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Figura 1. Categorización fenotípica de las pacientes con SOP.....	44
Figura 2. Relación entre la CC y los fenotipos del SOP.....	55
Figura 3. Relación entre la Glicemia en ayunas y los fenotipos del SOP.....	56
Figura 4. Relación entre la PAS y los fenotipos del SOP.....	56
Figura 5. Relación entre el HDL-c y los fenotipos del SOP.....	57

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) constituye una entidad clínica que está asociada a alteraciones reproductivas y metabólicas, entre las cuales resalta el Síndrome Metabólico (SM). El SM aumenta el riesgo de las pacientes con SOP para padecer patologías con altas tasas de morbimortalidad como Diabetes Mellitus Tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cáncer de endometrio, por lo que genera una carga socioeconómica importante. Se ha estipulado que la presentación del SM y sus indicadores individuales en el SOP, dependen del fenotipo de la paciente según los criterios de Rotterdam (A, B, C o D), pero aún hay resultados contradictorios en la bibliografía publicada. Por lo que, este tema está en necesidad de mayor estudio. **Objetivo:** Correlacionar los indicadores del Síndrome Metabólico con los fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico en mujeres de edad reproductiva del Hospital de la Mujer Alfredo G. Paulson durante el período 2017-2019. **Metodología:** Se llevó a cabo un estudio descriptivo, correlacional, retrospectivo y transversal de enfoque mixto, con una muestra de 306 pacientes. Los datos fueron recolectados a través del sistema MIS y procesados en SPSS Statistics, utilizando estadísticos descriptivos y pruebas no paramétricas para cumplir con el objetivo. **Resultados:** La muestra constaba de 94 (30,72%) pacientes del fenotipo A, 87 (28,43%) del B, 65 (21,24%) del C y 60 (19,61%) del D. La mayoría eran del grupo etario entre 25-35 años, a excepción del fenotipo D cuyo rango de edad más común fue el de 18-25 años. En general, el hirsutismo y el sobrepeso fueron las características que se mostraron con mayor frecuencia. La prevalencia de SM fue de 41,49% en el fenotipo A, 35,63% en el B, 29,23% en el C y 28,33% en el D. El valor p de las pruebas no paramétricas para demostrar asociación con los fenotipos de SOP fue $< 0,05$ con cuatro de los indicadores del SM (CC, glicemia en ayunas, PAS y HDL-c). **Conclusiones:** Existe una asociación estadísticamente significativa entre los fenotipos de SOP y los valores de CC, glicemia, PAS y HDL-c, siendo el fenotipo A el que se asocia a un mayor riesgo metabólico por presentar valores más alejados de la normalidad en los parámetros anteriormente mencionados.

Palabras Clave: Fenotipos, Síndrome de Ovario Poliquístico, Indicadores, Síndrome Metabólico.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) constitutes a clinical entity that is associated with reproductive and metabolic disorders, among which the Metabolic Syndrome (MS) stands out. MS increases the risk of PCOS patients to develop complications with high rates of morbidity and mortality such as Type 2 Diabetes Mellitus, cardiovascular diseases and endometrial cancer, thus generating a significant socioeconomic burden. It has been stipulated that the presentation of MS and its individual indicators in PCOS depends on the phenotype of the patient according to the Rotterdam criteria (A, B, C or D), but there are still contradictory results in the published literature. Therefore, this topic is in need of further study. **Objective:** To correlate the indicators of the Metabolic Syndrome with the phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome in women of reproductive age at the Alfredo G. Paulson Women's Hospital during the period 2017-2019. **Methods:** A descriptive, correlational, retrospective and cross-sectional study with a sample of 306 patients, was carried out. The data were collected through the MIS system and processed in SPSS Statistics program, using descriptive statistics and non-parametric tests to meet the objective. **Results:** The sample consisted of 94 (30.72%) patients with phenotype A, 87 (28.43%) with B, 65 (21.24%) with C and 60 (19.61%) with D. The sample patients were mostly from the age group between 25-35 years, with the exception of phenotype D for which most common age range was 18-25 years. In general, hirsutism and overweight were the characteristics that were most frequently displayed. The prevalence of MS was 41.49% in phenotype A, 35.63% in B, 29.23% in C and 28.33% in D. The p-value of the non-parametric tests to demonstrate association with PCOS phenotypes was <0.05 with four of the MS indicators (WC, fasting glycemia, SBP and HDL-c). **Conclusions:** There is a statistically significant association between the PCOS phenotypes and the values of WC, glycemia, SBP and HDL-c, being the phenotype A the one that is associated with a higher metabolic risk due to presenting values further from normal in the parameters previously mentioned.

Key Words: Phenotypes, Polycystic Ovary Syndrome, Indicators, Metabolic Syndrome.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes científicos

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), es una entidad clínica, cuyas principales características incluyen: oligoanovulación, hiperandrogenismo (HA) y morfología ovárica poliquística (MOP). Se trata de un síndrome heterogéneo que está asociado tanto a alteraciones reproductivas como metabólicas (1).

Entre las anomalías metabólicas que tienen mayor prevalencia en las mujeres con SOP se destaca el Síndrome Metabólico (SM), con un 26% aproximadamente (2). Las cifras de prevalencia e incidencia de SM en el SOP han crecido en la última década debido a que las alteraciones frecuentemente halladas bajo el contexto del SOP coinciden con los últimos criterios e indicadores diagnósticos del SM acordados en el 2009 (3), los cuales incluyen: obesidad central, hiperglicemia en ayunas, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y/o HDL-c disminuido (4).

Diversos autores han descrito la fuerte relación entre el SOP y el SM en revisiones actualizadas que reportan una prevalencia de SM significativamente mayor en pacientes con SOP que en grupos control (2,5). También se ha evidenciado que existe un riesgo aumentado de padecer SM en mujeres con SOP a través de recientes metaanálisis como el de Lim et al (6), en el cual se reportó un OR de 3.35 en comparación a mujeres sanas.

La resistencia a la insulina (RI) se ha reconocido como uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes a través de los cuales se explica la frecuente asociación del SOP y el SM (7–9). Pues, la RI está presente en el 60-80% de los

casos de SOP, y además de contribuir al HA y la anovulación constituye una de las bases patogénicas del SM por su hiperinsulinemia subrogada (10,11).

El SM no se presenta de la misma manera en todos los casos del SOP. La alteración de sus distintos indicadores y su severidad guarda relación con el fenotipo de SOP de la paciente, que viene determinado por los 2 ó 3 criterios de Rotterdam que le dan el diagnóstico (12,13). Los cuatro principales fenotipos del SOP son: el A o Clásico I (HA, oligoanovulación y MOP), el B o Clásico II (HA y oligoanovulación), el C u ovulatorio (HA y MOP) y el D o normoandrogénico (oligoanovulación y MOP); y el grado de afectación sobre el metabolismo de los carbohidratos y el perfil lipídico de las pacientes varía entre cada uno (14).

Las pacientes con fenotipos A, B y C presentan mayor prevalencia de SM en comparación a mujeres con SOP normoandrogénico (Fenotipo D), según lo descrito por Yang et al (15) en un metaanálisis. Además, en varias publicaciones de The Oxford University Press (8,16) se ha evidenciado que específicamente los fenotipos A y B (“clásicos”) se caracterizan por un mayor grado de RI, obesidad abdominal, SM y Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), en comparación con el C y el D. Consecuentemente, los fenotipos simultáneamente hiperandrogénicos y oligomenorreicos han sido catalogados como los de mayor riesgo metabólico.

El fenotipo D es el que ha presentado menor grado de alteraciones metabólicas y prevalencia de SM en múltiples trabajos basados en diferentes países (17–20). A pesar de ello, Yang et al (15) y Daskalopoulos et al (20) han reportado un mayor grado de hiperinsulinemia y alteraciones en el perfil lipídico de las

pacientes con SOP normoandrogénico cuando se han comparado con mujeres sanas. Por lo que, hay evidencia de que en ambos escenarios del SOP (hiper o normo -androgénico) existe un riesgo aumentado de alteraciones sobre los parámetros del SM. Sin embargo éste sigue siendo un dato controversial ya que no se ha estudiado lo suficiente y ciertos autores alegan no haber comprobado cambios metabólicos significativos en los casos de SOP normoandrogénicos al compararlos con controles (21,22).

El estudio del SM en los diversos fenotipos del SOP ha permanecido en auge durante los últimos diez años. Sin embargo, existe discrepancia de resultados entre los estudios que sí han encontrado diferencias significativas en el riesgo metabólico de los cuatro principales fenotipos de SOP y, por otra parte, hay publicaciones que han concluido que no hay diferencias representativas entre sí (19,23,24). Incluso, se ha propuesto que las características metabólicas en el SOP están más relacionadas al grado de obesidad total y/o abdominal de las pacientes en cada grupo que a los fenotipos en sí (16,25). Por tanto, la correlación del SM y sus indicadores con los diferentes fenotipos del SOP es un tema que sigue en necesidad de estudios más robustos.

1.2. Planteamiento del problema

Según la Sociedad Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, por sus siglas en inglés) el SOP representa el trastorno endocrino más común en mujeres de edad fértil, con una prevalencia que va entre 5-18% a nivel mundial dependiendo de la población estudiada y los criterios utilizados para diagnosticarlo (23,26).

El padecimiento de SOP no solamente implica un desbalance hormonal para las mujeres, sino también un relevante desorden metabólico. La incidencia de SM en las mujeres con SOP ha sido reportada tan alta como 46% (27), y éste aumenta el riesgo de las pacientes para padecer patologías con altas tasas de morbimortalidad como DM2, enfermedades cardiovasculares (ECV) y cáncer de endometrio (28–30). Por lo que, se ha comprobado que el SM sobreagregado al SOP afecta la calidad de vida de las pacientes a largo plazo y duplica sus tasas de hospitalización (31–33), generando una carga socioeconómica importante para los sistemas de salud globalmente (33).

Los diferentes fenotipos de SOP (A, B, C y D) han demostrado tener un riesgo metabólico variable, y resulta incierto si todos conllevan las mismas repercusiones o si tienen pronósticos diferentes (12,34). En poblaciones del Medio Oriente (13,34,35), el fenotipo B del SOP es el que más se ha relacionado al SM. Mientras, en Estados Unidos, Polonia, India y ciertos países latinoamericanos como Chile y Brasil (21,36–40), el fenotipo A ha demostrado tener el mayor grado de asociación con el SM al presentarse con niveles más elevados de colesterol, LDL, triglicéridos y glucosa en ayunas.

En Ecuador no se cuenta con estadística respecto a la relación del SM y sus indicadores con los diferentes fenotipos de SOP. El Ministerio de Salud Pública tampoco ha desarrollado una guía de práctica clínica sobre el manejo del SOP y sus complicaciones metabólicas. Sin embargo, la prevalencia del SOP se ha estimado entre 5,1-13,3% en ciudades como Guayaquil y Cuenca (41–43), y el SM ha sido catalogado como una de las enfermedades crónicas no transmisibles con mayor impacto sobre la mortalidad de la población según el último Boletín

de Defunciones Generales del INEC (44). Por lo que, se considera relevante obtener datos locales sobre el SM dentro del contexto del SOP y sus fenotipos, resolviendo la siguiente interrogante:

1.3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la correlación entre los indicadores del Síndrome Metabólico y los fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico en las mujeres de edad reproductiva del Hospital de la Mujer Alfredo G. Paulson atendidas durante el período 2017-2019?

1.4. Justificación

A nivel del sistema nacional de salud existen alarmantes falencias en el control metabólico de las pacientes con SOP, a pesar de su frecuente asociación con el SM. Pues, tradicionalmente el personal médico ecuatoriano ha tenido como objetivo principal el abordaje de las repercusiones reproductivas del SOP (ej: infertilidad y anovulación), dejando en segundo plano sus importantes implicaciones metabólicas.

Dada la heterogeneidad de la presentación del SM en los diferentes fenotipos del SOP y la falta de estadística local en torno al tema, este estudio busca aportar datos relevantes que sirvan de base para investigaciones a mayor escala que tengan como objetivo desarrollar mejores estrategias de vigilancia en las pacientes con SOP, priorizando a aquellas que posean fenotipos de SOP con mayor riesgo metabólico.

La correcta monitorización de las pacientes con SOP le evitarían considerables costos socioeconómicos a la población y al estado, ya que permitiría identificar precozmente las irregularidades metabólicas características de cada fenotipo, instaurar oportunamente el tratamiento y prevenir futuras complicaciones derivadas del SM que repercuten negativamente sobre la expectativa de vida de las pacientes afectadas (ej: ECV y DM2).

De esta manera, el presente estudio busca contribuir con la Línea de investigación 1 de la UEES (Salud; sublínea: Salud Pública) y el Área de investigación 14 (Enfermedades endocrinas) del Ministerio de Salud Pública (45), que le dan énfasis a las patologías de carácter epidemiológico. Para ello, se ha elegido al Hospital Alfredo G. Paulson debido a que es el establecimiento de salud más concurrido por pacientes ginecológicas en la ciudad de Guayaquil y cuenta con un Área de Endocrinología especializada, lo cual es oportuno para profundizar en los resultados de laboratorio de las pacientes investigadas para SM.

1.5. Objetivos generales y específicos

1.5.1. Objetivo general

- Correlacionar los indicadores del Síndrome Metabólico con los fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico en mujeres de edad reproductiva del Hospital de la Mujer Alfredo G. Paulson durante el período 2017-2019.

1.5.2. Objetivos específicos

- Categorizar a las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico en fenotipos A, B, C o D, aplicando los criterios de Rotterdam.
- Describir las características clínicas, bioquímicas y epidemiológicas de las pacientes dentro de cada categoría fenotípica del Síndrome de Ovario Poliquístico.
- Estimar la prevalencia de Síndrome Metabólico, según los criterios del consenso 2009, en cada categoría fenotípica del Síndrome de Ovario Poliquístico.
- Valorar la correlación entre los indicadores clínicos y bioquímicos del Síndrome Metabólico y las categorías fenotípicas del Síndrome de Ovario Poliquístico en la muestra estudiada.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1. Síndrome de Ovario Poliquístico

2.1.1. Definición

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), también conocido como anovulación hiperandrogénica (AH) o síndrome de Stein-Leventhal (46), fue descrito por primera vez por Stein y Leventhal en 1935, aunque la presencia de ovarios escleroquisticos ya había sido reconocida al menos noventa años antes (47). La definición del SOP ha sido ampliamente discutida y fluctuante desde su primer informe, pero actualmente se lo reconoce como un cuadro sindrómico caracterizado por al menos dos de los siguientes: hiperandrogenismo, oligoanovulación y/u ovarios de morfología poliquística (14).

2.1.2. Epidemiología

Se estima que el SOP afecta entre 5-18% de las mujeres de edad reproductiva, representando el trastorno del sistema endocrino más prevalente en esta etapa (26). Según Ding (26), el SOP es más frecuente en mujeres de raza negra, seguidas de las mujeres del Medio Oriente, caucásicas y asiáticas, en orden descendente. El país con mayor prevalencia reportada ha sido Estados Unidos con un 47,5% en su región sur (48). Sin embargo, la inconsistencia entre los criterios de diagnóstico y los métodos de reclutamiento utilizados en los diversos estudios realizados acerca de la prevalencia del SOP hace poco probable que todos sean lo suficientemente comparables para determinar si hay una diferencia realmente significativa entre las diferentes razas y países (26,48).

Los costos financieros derivados del SOP han demostrado representar una carga económica enorme para los sistemas de salud a nivel mundial, de acuerdo

a reportes internacionales (33). Alrededor de 4 mil millones de dólares se gastan anualmente en Estados Unidos para detectar la enfermedad y tratar sus diversas comorbilidades, incluyendo el hirsutismo, la infertilidad, el SM y la DM2. Asimismo, el Sistema de Salud de Australia gasta más de 400 millones de dólares cada año para cubrir las cuentas derivadas de esta patología. Pues, los pacientes con SOP tienen el doble de probabilidades de ser ingresados en el hospital en comparación con los pacientes sin esta patología (32).

2.1.3. Etiopatogenia

La etiopatogenia del SOP sigue sin entenderse por completo a pesar de su extenso estudio. En general, se centra en la disfunción del eje hipotalámico-pituitario-ovárico, por lo cual cursa con exceso de andrógenos y alteraciones sutiles en los niveles séricos de gonadotropinas y estrógenos. Sin embargo, al momento en que aparecen los síntomas en las pacientes, el SOP refleja un ciclo vicioso que involucra no solamente un trastorno neuroendocrino, sino también metabólico (RI e inflamación crónica de bajo grado) y ovárico (49,50).

El origen etiopatogénico del SOP es producto de múltiples interacciones entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales (51). Algunas de las vías que se han visto implicadas en el desarrollo de la enfermedad son las alteraciones en la estructura y función ovárica, la esteroidogénesis suprarrenal, las vías hipofisarias de gonadotropinas y la señalización de la insulina (52).

2.1.3.1. Genética

Existen componentes hereditarios y factores genéticos implicados en la patogénesis del SOP (53). Su agregación familiar ha sido comprobada por varios

estudios realizados en hermanas y gemelas de mujeres con SOP (54,55). Sin embargo, se ha evidenciado que pueden presentarse diversos fenotipos de SOP en una misma familia. Se estipula que estas diferencias son el reflejo de una expresión genética múltiple y/o penetrancia variable junto con la intervención de factores epigenéticos (56). Pues, hasta la actualidad, no se ha demostrado selección positiva de un solo gen o grupo de genes exclusivamente involucrado en la etiopatogenia del SOP (57,58).

La diversidad de genes implicados en el SOP ha sido objeto importante de investigación en la última década. Varios estudios, entre los que destacan los Estudios de Asociación Amplia del Genoma (GWAS, por sus siglas en inglés (59,60), han conducido a la identificación de polimorfismos genéticos que podrían estar involucrados en el SOP a través de diversas vías y procesos. Los más importantes se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Genes asociados al SOP

Proceso involucrado	Genes	Proteína (Hormona/Enzima) o Receptor que codifica
Genes involucrados en la esteroidogénesis ovárica y adrenal	<ul style="list-style-type: none"> ● CYP1A1 ● CYP11A ● CYP21 ● CYP17 ● CYP19 	<ul style="list-style-type: none"> ● Aril-hidrocarburo hidroxilasa ● Enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol ● 21-hidroxilasa ● 17α-hidroxilasa y 17,20-liasa ● Complejo aromatasa p450
Genes involucrados en el efecto de las hormonas esteroideas	<ul style="list-style-type: none"> ● AR-VNTR ● 4-kb (SHBG) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Receptores de andrógenos ● Globulina fijadora de hormonas sexuales
Genes involucrados en la acción y regulación de las gonadotropinas	<ul style="list-style-type: none"> ● Trp8Arg e Il15Thr ● LHCGR ● AMH ● AMHR2 ● FSHR ● FSHB ● THADA 	<ul style="list-style-type: none"> ● LH-Subunidad β ● Receptor LH/HCG ● Hormona antimulleriana ● Receptor de AMH tipo 2 ● Receptor de FSH ● FSH-Subunidad β ● Proteína asociada a adenoma tiroideo

Genes involucrados en la acción y secreción de la insulina	<ul style="list-style-type: none"> • INS-VNTR • INSR • IRS-1 e IRS-2 • Haplotipo 112/121 del CAPN10 • IGF-1 e IGF-2 • DENND1A • PPARG1 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina • Receptor de insulina • Sustratos del receptor de insulina tipo 1 y 2 • Calpain-10 • Factores de crecimiento similares a insulina tipo 1 y 2 • Connecdenn-1 • Receptores del proliferador activado de peroxisomas y tipo 1
Genes involucrados en la inflamación crónica	<ul style="list-style-type: none"> • TNF-α • TNFR2 • IL-6 	<ul style="list-style-type: none"> • Factor de necrosis tumoral α • Receptor de TNF tipo 2) • Interleucina-6
Genes asociados al metabolismo energético	<ul style="list-style-type: none"> • FTO • ADIPOQ 	<ul style="list-style-type: none"> • Dioxigenasa dependiente de α-cetoglutarato • Adipoquinas

Fuentes: (58,61)

2.1.3.2. Epigenética

La programación genética dada por factores a los que ha estado expuesto el feto durante la gestación está implicada en la patogenia del SOP. Las condiciones del entorno intrauterino que tienen impacto epigenético sobre el desarrollo del SOP se pueden dividir en dos:

2.1.3.2.1. Ambiente intrauterino hiperandrogénico

Independientemente de la fuente del exceso de andrógenos prenatal, la exposición fetal a un entorno intrauterino hiperandrogénico induce cambios en sus tejidos reproductivos diferenciados (62). Dichos cambios epigenéticos provocan la reprogramación de genes relacionados con la esteroidogénesis ovárica, el metabolismo de la insulina, la secreción de gonadotropinas y el desarrollo del folículo ovárico, de manera que resultan en el desarrollo de SOP, según estudios en modelos humanos y animales (63,64).

Uno de los estudios en animales más importantes realizados con monas *rhesus* (64) demostró que la exposición a un exceso de andrógenos al inicio de su gestación condujo a fenotipos de SOP con hiperandrogenismo, oligomenorrea, hipersecreción de LH, ovarios multi-foliculares agrandados, además de RI, hiperlipidemias y aumento de la adiposidad abdominal.

2.1.3.2.2. Restricción nutricional intrauterina

Otro posible mecanismo relacionado con la programación fetal del SOP es la insuficiencia nutricional intrauterina (65). Cuando la madre no se alimenta de manera óptima se produce una reducción en la secreción de insulina fetal y, como mecanismo compensatorio, RI en los tejidos diana. El desarrollo de RI se da porque el metabolismo fetal detecta un aporte nutricional deficiente y un futuro estado de inanición para el feto. Por lo que, entra en modo de “ahorro”. Los cambios metabólicos en estos fetos, por lo general, resultan en retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y desarrollo de SOP cuando se exponen a un excedente nutricional más adelante en la vida (61).

2.1.4. Fisiopatología

Como producto de los factores hereditarios y adquiridos involucrados en la etiopatogenia del SOP, resultan una serie de alteraciones que perpetúan el ciclo vicioso típico de esta enfermedad (66). Se resumen en:

2.1.4.1. Disfunción neuroendocrina en el eje de las gonadotropinas

En el SOP existe una alteración a nivel del eje hipotálamo-hipofisario que produce un aumento en la frecuencia y duración en los pulsos de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo cual favorece la producción

de la hormona luteinizante (LH) sobre la de la hormona folículo estimulante (FSH). En respuesta a un cociente LH:FSH elevado, se genera un aumento de la síntesis androgénica a nivel de las células de la teca ovárica. La androgénesis desmesurada, a su vez, se ve agravada porque existe una sobreexpresión del receptor de LH y una disminución de la sensibilidad a la FSH en los folículos ováricos de las pacientes con SOP (67,68). El exceso de andrógenos resultante en el microambiente ovárico es lo que contribuye a una deficiente maduración folicular y provoca las manifestaciones clínicas típicas del HA (hirsutismo, acné y/o alopecia) en los tejidos diana (49,53).

2.1.4.2. Esteroidogénesis alterada

La enzima del citocromo p450c17 (CYP17) constituye un complejo enzimático esencial en la síntesis de andrógenos por su actividad 17-hidroxilasa y 17,20-liasa. Debido a una alteración en el gen que codifica la CYP17 en el SOP, ésta aumenta su actividad y provoca una desregulación de la esteroidogénesis tanto a nivel ovárico como adrenal, contribuyendo al hiperandrogenismo generado por la disfunción neuroendocrina previamente descrita (53).

2.1.4.3. Resistencia a la insulina

La insulinoresistencia, reiteradamente asociada al SOP, provoca hiperinsulinemia compensatoria en las pacientes afectadas. El exceso de insulina conduce a HA ya que produce un aumento de la síntesis de andrógenos a nivel de las células tecales (10,69), además de un aumento en la actividad 17,20-liasa de la CYP17 (53). La insulina además inhibe la síntesis de globulina ligadora de andrógenos y estrógenos (GLAE) en el hígado, elevando los niveles

de testosterona libre y biodisponible (70,71). Por lo que, la RI también conlleva a un agravamiento del HA en las pacientes con SOP.

2.1.5. Manifestaciones clínicas

El SOP tiene una expresión clínica muy heterogénea (72), pero se destaca por causar HA, disfunción ovárica e irregularidades metabólicas en las pacientes afectadas (73).

El HA se presenta en alrededor del 60-80% de los casos de SOP, y puede manifestarse bioquímica o clínicamente (74). Desde el punto de vista bioquímico, el HA se evidencia por una elevación en los niveles de andrógenos séricos. No obstante, algunas de las limitaciones de las pruebas de laboratorio que miden dichos niveles incluyen la variabilidad e imprecisión de los métodos empleados y la falta de rangos de normalidad estandarizados por edad para interpretar los resultados (75). Por lo que, clínicamente se ha determinado la existencia de HA por la presencia de signos como: hirsutismo, acné y/o alopecia (72).

- El hirsutismo es definido como el exceso de vello terminal, oscuro y pigmentado, en áreas de distribución masculina sensibles a andrógenos (porción inferior del rostro, hemiabdomen inferior y zona periareolar de las mamas). Constituye el signo clínico principalmente utilizado como indicador de HA ya que se encuentra presente en aproximadamente la mitad de los casos, y se relaciona estrechamente con niveles elevados de andrógenos séricos (76).
- El acné es una condición crónica de las unidades pilosebáceas caracterizada por la presencia de comedones, pústulas, pápulas y quistes

a nivel de la cara y el torso. Constituye una posible manifestación de HA, pero múltiples factores pueden contribuir a su desarrollo, por lo que tiene un valor predictivo incierto. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que cuando es de origen androgénico, la distribución predominante del acné es en el tercio inferior de la cara (región mandibular, perioral y mentoniana) (74,77).

- La alopecia es la pérdida y/o adelgazamiento del cabello de las pacientes. Al igual que el acné, es de carácter multifactorial y tiene un valor predictivo bajo. En pocas ocasiones se relaciona con verdadera hiperandrogenemia, pero en caso de hacerlo, se da mayoritariamente en la región frontoparietal del cuero cabelludo (78,79).

La disfunción ovárica producida por el SOP se manifiesta como menstruaciones poco frecuentes (oligoovulación) o totalmente ausentes (anovulación) (76). Aquellas pacientes que cursan con anovulación crónica también suelen sufrir sangrados uterinos anormales abundantes (metrorragias) luego de un prolongado período de tiempo sin ovular (80). Además, las pacientes pueden o no presentar el aspecto poliquístico típico de los ovarios en una ultrasonografía pélvica, el cual se caracteriza por la aparición de múltiples folículos en la periferia o el aumento del volumen ovárico total (14,81). Como consecuencia de las irregularidades gonadales antes mencionadas, las pacientes con SOP a menudo desarrollan infertilidad, hiperplasia y cáncer endometrial a largo plazo (82–84).

Las alteraciones metabólicas más comúnmente desarrolladas en el SOP son: obesidad, RI, intolerancia a la glucosa, dislipidemias y SM (8,12,85). En la consulta médica, éstas se pueden evidenciar por un IMC elevado, circunferencia

de cintura (CC) aumentada, presencia de acantosis nigricans y alteraciones en los parámetros del perfil lipídico y glucémico de las pacientes. Por lo que, las pacientes con SOP, a su vez, tienen un riesgo aumentado de padecer ECV y DM2 a futuro (12,76,86).

2.1.6. Diagnóstico

2.1.6.1. Criterios Diagnósticos

Los criterios diagnósticos para el SOP, mostrados en la Tabla 2, han sido propuestos por tres organizaciones distintas a lo largo de los años: el Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) (87), la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología con la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ESHRE/ASRM, por sus siglas en inglés) (14) y la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS Society, por sus siglas en inglés) (88).

Los primeros criterios del NIH (87) definen al SOP como una entidad caracterizada por oligoovulación e hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico). Los de la ESHRE/ASRM (14), también llamados Criterios de Rotterdam, incluyen un criterio ultrasonográfico y fueron propuestos en el 2003 por la necesidad de un concepto más amplio para el SOP. Mientras, los de la AE-PCOS Society (88) modificaron los de Rotterdam para volver a situar al hiperandrogenismo como un criterio esencial del SOP (48).

Tabla 2. Criterios diagnósticos para el SOP

NIH 1990	ESHRE/ASMR (Rotterdam) 2003	AE-PCOS Society 2006
En exclusión de otras patologías hiperandrogénicas:		
2 criterios (mandatorios):	Al menos 2 de los 3 criterios:	2 criterios (mandatorios):
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperandrogenismo Clínico y/o Bioquímico • Oligoovulación 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperandrogenismo Clínico y/o Bioquímico • Oligo-anovulación • Ovarios de morfología poliquística 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperandrogenismo Clínico y/o Bioquímico • Disfunción ovárica: Oligo-anovulación y/u Ovarios de morfología poliquística

Fuente: (89)

Los estudios que han comparado la utilidad de los distintos criterios han demostrado que los de Rotterdam y los de la AE-PCOS Society implican una prevalencia similar entre sí, pero ésta es dos a tres veces mayor a aquella dada por los del NIH (90).

Según el último Taller de Metodología Basada en la Evidencia del NIH acerca del SOP 2012 (91), los criterios de Rotterdam son los únicos que deben ser implementados en los campos de investigación y diagnóstico para estandarizar la definición del SOP luego de haber sido ampliamente discutida. Esto último fue reafirmado en el reciente consenso publicado en la Guía Internacional Basada en la Evidencia para la Evaluación y el Manejo del SOP 2018 (77), ya que son los únicos criterios que reconocen incluso las formas más leves del síndrome. Por ello, serán los utilizados en el presente estudio, y se detallan a continuación:

Tabla 3. Criterios de Rotterdam para el SOP

Hiperandrogenismo	<ul style="list-style-type: none">▪ Bioquímico: Testosterona total, Androstenediona y/o DHEAS elevados en base al rango normal del laboratorio.▪ Clínico: Hirsutismo (Escala de Ferriman-Gallwey modificada ≥ 8), acné y/o alopecia.
Oligoanovulación	<ul style="list-style-type: none">▪ Duración de ciclos menstruales > 35 días y/o▪ < 8 ciclos menstruales al año
Morfología Ovárica Poliquística	Por ecografía, en al menos un ovario: <ul style="list-style-type: none">▪ 12 ó más folículos antrales (diámetro: 2-9 mm) y/o▪ Volumen ovárico $>10 \text{ cm}^3$

Fuente: (14)

Hiperandrogenismo bioquímico. Se determina mediante pruebas de laboratorio que miden los niveles de andrógenos en sangre, las cuales no pueden ser realizadas si la paciente está bajo el efecto de anticonceptivos hormonales ya que éstos generan impacto sobre la producción de andrógenos estrógeno-dependiente y los niveles de la GLAE. En caso de que la paciente sí se esté administrando anticonceptivos hormonales, se debe suspender la medicación, reemplazarla por otro método y esperar un periodo mínimo de 3 meses para hacer las pruebas androgénicas (76).

La testosterona libre constituye el marcador bioquímico cuya elevación plasmática es la más usada para demostrar HA en el SOP (53). Usualmente se utiliza su cálculo partir de los valores de testosterona total y GLAE, ya que el método de laboratorio necesario para medir sus niveles con precisión (equilibrio de diálisis) es altamente costoso (75,92). En caso de no obtener resultados concluyentes, otros parámetros válidos para catalogar a una paciente con HA son la elevación de los niveles de: testosterona total, testosterona biodisponible,

dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) o androstenediona (77,93), siempre interpretando sus valores de acuerdo a los rangos normales de cada laboratorio ya que no están mundialmente normalizados y generalmente se basan en los de una población control sana propia del entorno local (94).

Hiperandrogenismo clínico. El hirsutismo es el signo mayormente validado para determinar HA clínicamente, pero el acné y la alopecia también son signos sugestivos de HA. Por lo que, la presencia de cualquiera de estos signos cuenta como criterio clínico cumplido para el SOP (95).

Existe una escala visual globalmente aceptada para el hirsutismo (Escala de Ferriman-Gallwey modificada, mFG) (96), la cual determina su existencia según la presencia de vello terminal en 9 áreas corporales: labio superior, mentón y cuello, pecho, abdomen superior, abdomen inferior, muslos (cara anterior y/o posterior), espalda alta, espalda baja y zona proximal de miembros superiores. Cada área es evaluada con valores del 0-4 en base a un atlas de referencia. El rango de normalidad es variable según la etnicidad de la población a la que es aplicada, siendo menor en poblaciones asiáticas y mayor en las del Medio Oriente, pero totales $\geq 4-8$ en la mFG generalmente indican hirsutismo y, a su vez, HA (96–98).

La alopecia y el acné son signos valorados más subjetivamente por el médico. Para la determinación y clasificación de la alopecia femenina androgenética se utiliza la Escala Visual de Ludwig, que la categoriza en grados de severidad (I, II o III) según la semejanza del patrón de pérdida de cabello de la paciente a las imágenes guía de este instrumento. Sin embargo, en el caso del acné, no existe

una herramienta aprobada para su valoración en mujeres adultas, por lo que su presencia debe ser precisada exclusivamente en base al criterio clínico del evaluador (77).

Oligoanovulación. A partir de que ha transcurrido 1 año desde la menarquia, la oligoanovulación viene determinada por ciclos menstruales > 45 días o al menos uno con duración > 90 días. Si ya han transcurrido 3 años desde la menarquia, los ciclos menstruales de una paciente se consideran oligoanovulatorios cuando duran > 35 días. Antes del año post-menarquia la evaluación de este criterio no es recomendada, ya que las irregularidades menstruales son consideradas normales en la transición puberal (77).

Morfología de ovarios poliquísticos (MOP). La MOP está dada por la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro y/o volumen ovárico ≥ 10 ml en al menos uno de los ovarios, idealmente evaluados durante el período comprendido entre los días 2-7 del ciclo menstrual y mediante ecografía transvaginal, aunque también se puede evaluar mediante ultrasonografía pélvica transabdominal valederamente (14,21). Los 10 ml siguen siendo el límite para el volumen ovárico, pero recientemente la Guía Internacional Basada en la Evidencia para la Evaluación y el Manejo del SOP 2018 ha sugerido que el recuento de folículos necesarios para el diagnóstico de MOP sea >20 cuando se utilice un ecógrafo de 8 MHz (77).

2.1.6.2. Abordaje Diagnóstico

El diagnóstico de SOP es de exclusión. Se confirma únicamente cuando se cumplen al menos dos de los criterios de Rotterdam y se descartan otras

afecciones que alteran el ciclo menstrual y/o son hiperandrogénicas, como: patologías tiroideas, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de la 21-hidroxilasa, Síndrome de Cushing, hiperprolactinemia y tumores productores de andrógenos (94). Por lo que, el abordaje de las pacientes con sospecha de SOP debe iniciar con una anamnesis y examinación profunda, pero se puede complementar con ciertas pruebas de laboratorio y métodos de imágenes en caso de que sea necesario para excluir otras patologías (95).

Durante la evaluación el especialista debe orientar el interrogatorio y el examen físico hacia el hallazgo de cambios en los ciclos menstruales de las pacientes, fluctuaciones de peso y/o afectaciones hiperandrogénicas a nivel cutáneo (hirsutismo, acné, alopecia, etc). En las pacientes en las cuales el HA no sea evidente de forma clínica, se deben incluir exámenes de laboratorio para investigar si los niveles de andrógenos séricos se encuentran elevados. De lo contrario, el ultrasonido también constituye una herramienta útil para el diagnóstico del SOP, aunque no es estrictamente necesaria cuando la clínica y/o los resultados de laboratorio son evidentes (95).

2.1.7. Fenotipos de SOP

A partir de los criterios de Rotterdam para el SOP se derivan diversas combinaciones de signos y síntomas que pueden terminar en el diagnóstico de SOP, lo que resulta en diferentes fenotipos para el mismo síndrome (77,91). En general, se consideran cuatro principales fenotipos (Tabla 4).

Tabla 4. Fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico

Fenotipo	Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	Oligo-anovulación	Morfología Ovárica Poliquística
A: Clásico I	X	X	X
B: Clásico II	X	X	
C: Ovulatorio	X		X
D: Normoandrogénico		X	X

Fuente: (99)

En varios estudios se ha estipulado que las mujeres con los fenotipos clásicos (A y B) presentan disfunción menstrual más significativa, mayor RI y mayor riesgo de SM en comparación a los otros fenotipos. Asimismo, se ha encontrado que la obesidad y dislipidemia aterogénica son más prevalentes en los SOP clásicos (16,100).

El fenotipo C (SOP ovulatorio) se ha relacionado muy poco con la RI. Los niveles de insulina sérica se elevan levemente en este grupo de pacientes. Sin embargo, se ha establecido que aunque el fenotipo C tiene un menor grado de riesgo y disfunción metabólica que las formas clásicas, sí son mensurablemente mayores que las del D, que es el fenotipo más leve (8).

El fenotipo D (normoandrogénico) reiteradamente ha sido catalogado como el más leve ya que se asocia con los indicadores metabólicos menos alterados (101). Los hallazgos endocrinos relevantes en el SOP normoandrogénico incluyen una relación LH / FSH más baja en comparación con individuos con SOP clásico (102). Por lo que, se ha estipulado que el hiperandrogenismo es

una característica clínica importante del síndrome que se asocia con un peor pronóstico y un mayor riesgo de enfermedad metabólica y cardiovascular (103).

2.2. Síndrome metabólico

El hallazgo simultáneo de anomalías metabólicas como: hiperglucemia, dislipidemias e hipertensión fue descrito como "Síndrome X" en primera instancia (104). El estudio de estas condiciones y su asociación con otros factores a lo largo de los años ha dado origen al concepto de "Síndrome Metabólico" (105).

2.2.1. Definición y Criterios Diagnósticos

El SM engloba a un conjunto de trastornos metabólicos (obesidad central, dislipidemia aterogénica, hipertensión e hiperglucemia), que constituyen factores de riesgo para ECV y DM2 (106–108). Varias organizaciones lo han definido de manera ligeramente diferente a través del tiempo como se muestra en la Tabla 5, pero los criterios más recientemente validados son los del III Panel de Tratamiento para Adultos del Programa de Educación Nacional en Colesterol (NCEP-ATP III, por sus siglas en inglés) revisados por el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre, la Sociedad Americana de Cardiología y la Federación Internacional de Diabetes (4,109) (NHLBI-AHA-IDF, por sus siglas en inglés) en el 2009.

Tabla 5. Criterios Diagnósticos para el Síndrome Metabólico

WHO 1998	EGIR 1999	NCEP ATP III 2001	AACE 2003	IDF 2005	NCEP ATP III = NHLBI-AHA-IDF 2009
RI (GAA, ITG o DM2) + ≥ 2 de los siguientes:	Hiperinsulinemia (Insulina plasmática >75) + ≥ 2 de los siguientes:	≥ 3 de los siguientes:	RI (GAA o ITG, pero no DM2) + \geq cualquiera de los siguientes:	Obesidad central (CC ≥ 90 cm en H; ≥ 80 cm en M) + ≥ 2 de los siguientes:	≥ 3 de los siguientes:
Razón C/C > 0.9 (H); > 0.84 (M) o IMC > 30 kg/m ²	CC ≥ 94 cm (H); ≥ 80 cm (M)	CC ≥ 102 cm (H); ≥ 88 cm (M)	IMC ≥ 25 kg/m ²	-	CC ≥ 102 cm (H); ≥ 88 cm (M)
TGs ≥ 150 mg/dl	TGs ≥ 150 mg/dl	TGs ≥ 150 mg/dl	TGs ≥ 150 mg/dl	TGs ≥ 150 mg/dl o Tratamiento para hipertrigliceridemia	TGs ≥ 150 mg/dl o Tratamiento para hipertrigliceridemia
HDL-c < 35 mg/dl (H); < 39 mg/dl (M)	HDL-c < 39 mg/dl	HDL-c < 40 mg/dl (H); < 50 mg/dl (M)	HDL-c < 40 mg/dl (H); < 50 mg/dl (M)	HDL-c < 40 mg/dl (H); < 50 mg/dl (M) o Tratamiento para HDL-c bajo	HDL-c < 40 mg/dl (H); < 50 mg/dl (M) o Tratamiento para HDL-c bajo
$\geq 140/90$ mmHg	PA $\geq 140/90$ mmHg o Tratamiento antihipertensivo	PA $\geq 130/85$ mmHg	PA $\geq 130/85$ mmHg	PAS ≥ 130 o PAD ≥ 80 mmHg o Tratamiento antihipertensivo	PAS ≥ 130 o PAD ≥ 80 mmHg o Tratamiento antihipertensivo
-	GAA o ITG (pero no DM2)	GA > 110 mg/dl (incluye DM2)	-	GA > 100 mg/dl (incluye DM2)	GA > 100 mg/dl (incluye DM2) o Tratamiento hipoglicemiante
Microalbuminuria (EUA: > 20 mg/min; o Razón A/C > 30 mg/g)	-	-	-	-	-

Fuentes: (109–111)

WHO: Organización Mundial de la Salud; **EGIR:** Grupo Europeo de Resistencia a la Insulina; **GAA:** Glicemia en ayunas alterada; **ITG:** Tolerancia a la glucosa alterada; **CC:** Circunferencia de Cintura; **H:** Hombres; **M:** Mujeres; **C/C:** Cintura/Cadera; **IMC:** Índice de Masa Corporal; **TGs:** Triglicéridos; **HDL-c:** Lipoproteína de alta densidad; **PA:** Presión Arterial; **PAS:** Presión Arterial Sistólica; **PAD:** Presión Arterial Diastólica; **GA:** Glicemia en ayunas; **EUA:** Excreción Urinaria de albúmina; **A/C:** Albúmina/creatinina.

2.2.2. Epidemiología

El SM se ha convertido en uno de los desafíos más complejos para los sistemas de Salud Pública a nivel global por su frecuente asociación con las ECV y su alta prevalencia (112). Pues, la prevalencia mundial del SM se estima entre 20-25%, alcanzando a ser hasta el 42% en adultos mayores a 60 años (113).

El creciente porcentaje de obesidad y sedentarismo que existe actualmente en la población general ha provocado que la prevalencia del SM se haya visto sustancialmente incrementada en las últimas décadas (113). En la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición estadounidense (NHANES, por sus siglas en inglés) realizada durante el período 2007-2012, se demostró que la prevalencia de SM en individuos mayores a 18 años había aumentado alrededor del 35% en comparación a la NHANES de 1988-1994 (114). La tendencia no ha demostrado cambios sustanciales, por lo que se contempla que la incidencia del SM siga aumentando exponencialmente a corto y largo plazo (115).

La prevalencia del SM a nivel Latinoamericano se estima alrededor del 24,9% (25,3% mujeres; 23,3% hombres), según Márquez et al (116) en su metaanálisis

que reunió datos de doce trabajos internacionales. Los componentes del SM más frecuentemente hallados en dicho estudio fueron los niveles reducidos de HDLc (62,9%) y la obesidad abdominal (45,8%), lo cual concuerda con los resultados del estudio CARMELA que se llevó a cabo en diversas capitales de países latinoamericanos (117).

Específicamente, en Ecuador, la ENSANUT-2012 (118) publicó que la prevalencia de SM en la población de 20 a 59 años era de 27.0%, con un predominio del sexo femenino (29.2 mujeres; 25.2% hombres)..

2.3. Relación entre el síndrome metabólico y el síndrome de ovario poliquístico

Las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de padecer los trastornos metabólicos y endocrinos que forman parte del SM (119). Diversos estudios han reportado que el SOP se asocia al SM, y una de las razones sugeridas es que la RI juega un papel interrelacional entre ambos síndromes porque participa en la fisiopatogenia de los dos. Mientras, la otra razón hipotética es que la obesidad y las adipocitocinas influyen en el desarrollo tanto del SOP como del SM, y por ello se ven altamente relacionados (120).

2.3.1. Resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y la célula β

Alrededor de uno a dos tercios de las pacientes con SOP tienen un grado anormal RI. La gran mayoría de las mujeres con RI presentan hiperinsulinemia como una medida compensatoria, que a su vez agrava aún más el hiperandrogenismo y contribuye a otras complicaciones (ECV, DM2 y SM) (37).

La insulina es la hormona principal responsable del homeostasis y la lipogénesis de la glucosa, pero además de sus efectos sobre el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, la insulina funciona como una hormona mitogénica (69). Sus acciones están mediadas por receptores de insulina, que se encuentran en numerosos tejidos del eje hipotalámico-pituitario-ovárico (HPO) (16).

En los tejidos esteroideogénicos (ej: ovarios y corteza suprarrenal), la insulina potencia las hormonas tróficas relacionadas para promover la esteroideogénesis (70). Por ello, la hiperinsulinemia compensatoria asociada a la RI provoca una secreción excesiva de andrógenos ováricos y suprarrenales, disminuyendo la síntesis hepática de la GLAE y resultando en un aumento sostenido de las concentraciones circulantes de testosterona (10).

El proceso fisiopatogénico por el cual la hiperinsulinemia empeora el exceso de andrógenos se explica por la paradoja de la señalización de la insulina en el SOP. El hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo presentan RI, mientras que los tejidos productores de esteroides y la hipófisis retienen su sensibilidad a la insulina (10). Por lo que, la absorción de glucosa estimulada por la insulina se ve afectada, mientras que se preserva la producción de progesterona estimulada por insulina. Consecuentemente, las características clínicas y alteraciones metabólicas del SOP se ven mejoradas con medicamentos sensibilizadores a la insulina (121).

2.3.2. Obesidad, adipocitos y exceso de nutrientes.

La mayor parte de las mujeres con SOP presentan RI intrínseca,

independientemente del grado de obesidad y la magnitud de las concentraciones de andrógenos (122). Incluso, las mujeres normopeso la manifiestan (121). Sin embargo, la obesidad sí aumenta la RI y exacerba los síntomas de SOP de las pacientes, haciéndolas más propensas al hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo resultante. Por ello, las mujeres obesas con diagnóstico de SOP tienen un mayor riesgo de desarrollar SM, DM2 y ECV (123).

La obesidad es muy común en mujeres con SOP. De hecho, el SOP ocurre en una de cada cuatro mujeres con obesidad severa (124). No obstante, la obesidad de distribución abdominal es la que ejerce el mayor impacto sobre la RI y el exceso de niveles circulantes de insulina en sangre. En muchos casos las anomalías metabólicas relacionadas con la RI y la obesidad abdominal son incluso más importantes en el mecanismo etiopatogénico de la anovulación en el SOP que el mismo exceso de andrógenos (125).

Cuando las pacientes siguen hábitos alimentarios con un constante superávit de nutrientes, los adipocitos pueden agrandarse (hipertrofia) o formar nuevos adipocitos (hiperplasia). La hipertrofia de los adipocitos establece un microambiente caracterizado por hipoxia, secreción proinflamatoria de citocinas, "derrame" de ácidos grasos libres, invasión de macrófagos y mayor RI (126).

Existe evidencia de una función alterada específica de los adipocitos viscerales en mujeres con SOP, que puede favorecer el desarrollo de una morfología y función aberrantes de la grasa visceral. Una disminución de la adiponectina de alto peso molecular está inversamente relacionada con la RI, y los niveles

sanguíneos bajos se asocian con la obesidad y el agrandamiento de la grasa visceral (120).

La investigación de mujeres con SOP ha mostrado un aumento de la masa de grasa abdominal total debido al depósito preferencial de grasa intraabdominal con una población aumentada de pequeños adipocitos subcutáneos abdominales (127). El patrón de adipocitos hipertróficos que caracteriza la grasa visceral y los procesos de inflamación de bajo grado, responsables a su vez de la liberación de adipocinas inflamatorias específicas, caracteriza a la mayoría de las mujeres con SOP, particularmente a aquellas que presentan el fenotipo hiperandrogénico clásico (128).

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Tipo de estudio

El diseño del presente estudio fue de tipo descriptivo, correlacional, retrospectivo y transversal de enfoque mixto.

3.2. Localización

Se llevó a cabo en las áreas de Ginecología y Endocrinología del Hospital de la Mujer Alfredo G. Paulson (HMAP), ubicado al norte de Guayaquil.

3.3. Período de estudio

Se trabajó con datos registrados en el período comprendido desde enero del 2017 hasta diciembre del 2019.

3.4. Universo

El universo del estudio, estuvo conformado por las 413 pacientes con diagnóstico de SOP asistidas en la consulta externa de Ginecología y/o Endocrinología del HMAP, durante el período previamente especificado.

3.5. Muestra

La muestra incluyó a las 306 pacientes del universo que cumplieron con los criterios de elegibilidad, detallados a continuación.

3.5.1. Criterios de Inclusión

- Que cumplan al menos 2 de los 3 criterios Rotterdam para el SOP (14).
- Edad entre 18-45 años.
- Datos completos en la Historia Clínica

3.5.2. Criterios de exclusión

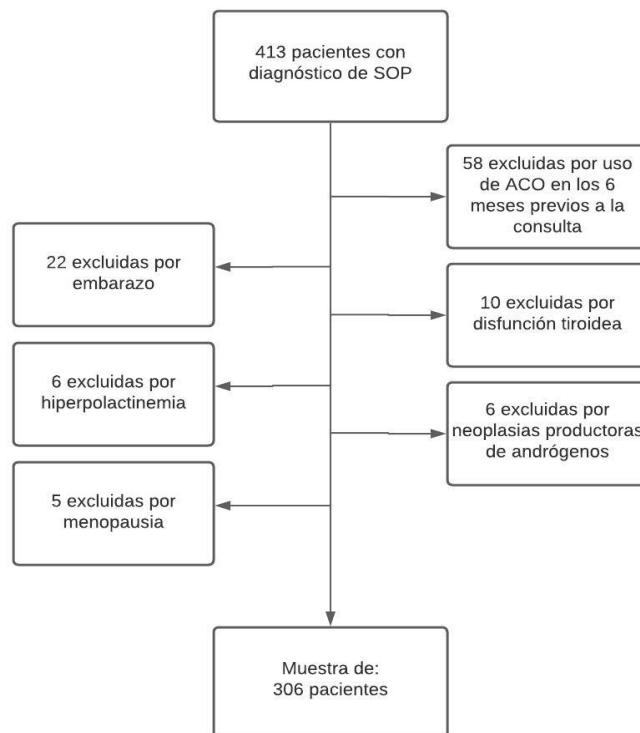
- Uso de anticonceptivos orales, glucocorticoides, inductores de la ovulación y/o drogas estrogénicas/anti-androgénicas dentro de los últimos 6 meses previos a la consulta.
- Diagnósticos de disfunción tiroidea, hiperplasia adrenal congénita, hiperprolactinemia, Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Síndrome de Cushing y/o neoplasias productoras de andrógenos.
- Embarazo o menopausia.

3.6. Análisis de datos

Los datos fueron recolectados desde el sistema operativo del HMAP (MIS/AS400), a través del cual se realizó un proceso de revisión y filtraje de todas las historias clínicas con diagnóstico de SOP (CIE-10: E28.2) dentro del período establecido.

Como se expone en la figura 1, de las 413 historias clínicas revisadas, se descartaron 107 por haber cumplido con alguno de los criterios de exclusión. Únicamente se seleccionaron a las 306 pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad, y se recogió su información correspondiente a las variables del estudio (edad, etnia, IMC, CC antecedentes patológicos familiares, menarquia, paridad, signos clínicos y resultados de laboratorio).

Figura 1. Proceso de filtraje para la selección de la muestra del estudio.



Elaboración: Propia

Los datos recogidos se tabularon en una base de Microsoft Excel, y luego fueron transferidos al programa SPSS Statistics (MacOS) para codificar numéricamente cada variable cualitativa y seguir con el procesamiento. Dentro del análisis, se utilizaron herramientas de estadística descriptiva (frecuencias de distribución, porcentajes y medidas de tendencia central) y estadística inferencial (prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis) para cumplir con los objetivos del estudio.

3.7. Aspectos legales y éticos

3.7.1 Legales

Para lograr la realización del estudio, primero se obtuvo la aprobación del tema por parte del Consejo Directivo de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES). Una vez aprobado el tema, se solicitó autorización para acceder

a la base de datos del HMAP, mediante una carta dirigida al director técnico en la cual se explicaba el tema, los objetivos y las intenciones académicas de la tesis. Finalmente, se procedió a ejecutar el trabajo de campo una vez que se obtuvo respuesta afirmativa a la solicitud enviada.

3.7.2. Éticos

En el presente estudio no fue necesaria la solicitud del consentimiento informado de las pacientes, ya que cumplía con las tres condiciones establecidas en la Pauta 12 de la CIOMS que lo eximen de ello (129): no sería viable sin la dispensa; tiene un valor social importante; y supone riesgos mínimos para los pacientes involucrados. No obstante, la información extraída de las historias clínicas fue estrictamente la necesaria para cumplir con los objetivos planteados, reservando las identidades de las participantes. Además, los datos fueron almacenados y resguardados en un ordenador con clave de acceso exclusiva para el investigador, lo cual garantizó una total confidencialidad al no ser accesibles a terceros.

3.8. Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Indicador	Tipo	Escala de Medición	Evidencia	Estadística
Edad	Tiempo que ha transcurrido entre el nacimiento de las pacientes y la fecha en que la historia clínica fue elaborada.	Rangos de edad: <ul style="list-style-type: none"> ● 18-25 años ● 25-35 años ● 35-45 años 	Cuantitativa continua	Razón	Historia Clínica	Frecuencia de distribución
Etnia	Grupo racial al que pertenece la paciente.	<ul style="list-style-type: none"> ● Mestiza ● Negra ● Indígena 	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia de distribución

		<ul style="list-style-type: none"> ● Blanca ● Otra 				
IMC	Medida de adiposidad, calculada a partir del peso y la talla de las pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> ● < 18.5: Bajo peso ● 18.5 - 24.9: Normal ● 25.0 - 29.9: Sobrepeso ● ≥ 30.0: Obesidad <ul style="list-style-type: none"> ○ 30.0 - 34.9 Obesidad Grado I ○ 35.0 - 39.9 Obesidad Grado II ○ ≥ 40.00 Obesidad Grado III 	Cualitativa	Nominal Categórica	Historia Clínica Fórmula: [Peso (kg) / Altura (m) ²	Frecuencia de distribución, promedio
Menarquia	Edad en la que la paciente experimentó su primer episodio de sangrado uterino de origen menstrual.	<ul style="list-style-type: none"> ● ≤10 años: Temprana ● 11 - 15 años: Normal ● ≥ 16 años: Tardia 	Cualitativa	Ordinal	Historia Clínica	Frecuencia de distribución, promedio
Paridad	Cantidad de embarazos (> 20 semanas de gestación), culminados por cualquier vía, con producto vivo o muerto.	<ul style="list-style-type: none"> ● 0: Nulípara ● 1: Parto único ● ≥2: Multípara 	Cualitativa	Ordinal	Historia Clínica	Frecuencia de distribución
Antecedentes patológicos familiares	Registro, actual o pasado, de patologías contribuyentes al SM y/o SOP en los familiares de las pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> ● Obesidad ● DM2 ● HTA ● Dislipidemias ● SOP ● Ninguna 	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia de distribución

Oligo/anovulación	Retraso o cese de liberación de óvulos por parte del ovario, que se manifiesta como oligomenorrea o amenorrea.	<ul style="list-style-type: none"> ● < de 8 reglas/año o ciclos menstruales > 35 días: Oligoanovulación Presente ● Ciclos menstruales sin dichas alteraciones: Oligoanovulación Ausente 	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia de distribución
Hirsutismo (hiperandrogenismo clínico)	Crecimiento excesivo de vello terminal en áreas del cuerpo dependientes de andrógenos en mujeres.	<ul style="list-style-type: none"> ● F-G Score <8: Hirsutismo Ausente ● F-G Score ≥ 8: Hirsutismo Presente <ul style="list-style-type: none"> ○ 8-15: Leve ○ 16-25: Moderado ○ ≥ 26: Severo 	Cualitativa dicotómica	Nominal	Escala de Ferriman-Galwey	Frecuencia de distribución
Acné	Condición inflamatoria crónica de las unidades pilosebáceas, que comúnmente es de causa androgénica en las mujeres y se manifiesta con comedones, pústulas, pápulas y quistes a nivel de la cara y el torso.	<ul style="list-style-type: none"> ● Presencia ● Ausencia 	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia de distribución
Alopecia	Signo de hiperandrogenismo, caracterizado por la pérdida y/o adelgazamiento del pelo en la zona fronto-parietal de las pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> ● Presencia ● Ausencia 	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia de distribución

Hiperandrogenismo bioquímico	Niveles de testosterona libre, androstenediona y/o DHEAS elevados, según los valores normales del laboratorio.	<ul style="list-style-type: none"> ● Sí ● No 	Cualitativa dicotómica	Nominal	Resultados de laboratorio	Frecuencia de distribución
Morfología de Ovarios Poliquísticos	Anormalidades encontradas en la ultrasonografía pélvica a nivel de los ovarios en pacientes con SOP.	<ul style="list-style-type: none"> ● Presencia de 12 o más quistes ováricos (2-9 mm) y/o aumento del volumen ovárico (>10 cm³) en al menos un ovario: Morfología de Ovario Poliquístico ● Ausencia de dichas alteraciones: Morfología ovárica normal 	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia de distribución
Acantosis Nigricans	Signo patológico que se da ante la presencia de SM.	<ul style="list-style-type: none"> ● Presencia ● Ausencia 	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia de distribución
Circunferencia de cintura (CC)	Medición del perímetro de la cintura en el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca, a nivel de la línea media axilar.	<ul style="list-style-type: none"> ● < 80 cm: Normal, Bajo riesgo cardiovascular ● 80 - 87 cm: Aumentada, Riesgo cardiovascular aumentado ● ≥ 88 cm: Obesidad Abdominal, Alto riesgo cardiovascular 	Cuantitativa	Razón	Historia Clínica	Frecuencia de distribución, promedio.

Glicemia en ayunas	Nivel de azúcar en la sangre de las pacientes en ayunas.	<ul style="list-style-type: none"> ● < 100: Glucemia Normal ● ≥ 100 mg/dl: Hiperglucemia 	Cuantitativa continua	Razón	Resultados de Laboratorio	Frecuencia de distribución, promedio.
Presión Arterial (PA)	Medida de la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos (arterias) al ser bombeada por el corazón de las pacientes en ayunas.	<ul style="list-style-type: none"> ● PAS < 130 y PAD <85 mmHg: Normal ● PAS ≥ 130 y/o PAD ≥ 85 mmHg: Elevada 	Cuantitativa continua	Razón	Historia Clínica	Frecuencia de distribución, promedio.
HDLc	Nivel de Lipoproteína de alta densidad en el suero de las pacientes en ayunas.	<ul style="list-style-type: none"> ● < 50 mg/dl: Bajo ● ≥ 60 mg/dl: Óptimo 	Cuantitativa continua	Razón	Resultados de Laboratorio	Frecuencia de distribución, promedio.
Triglicéridos	Nivel de triglicéridos en la sangre de mujeres en ayunas.	<ul style="list-style-type: none"> ● <150 mg/dl: Normal ● 150 - 199 mg/dl: Límite elevado ● 200 - 499 mg/dl: Elevado ● ≥ 500 mg/dl: Muy elevado 	Cuantitativa continua	Razón	Resultados de Laboratorio	Frecuencia de distribución, promedio.
LDLc	Nivel de Lipoproteína de baja densidad en el suero de pacientes en ayunas.	<ul style="list-style-type: none"> ● < 100 mg/dl: Óptimo ● 100-129 mg/dl: Cerca de lo óptimo ● 130-159 mg/dl: Límite elevado ● 160-189 mg/dl: Elevado ● ≥ 190 mg/dl: Muy elevado 	Cuantitativa continua	Razón	Resultados de Laboratorio	Frecuencia de distribución, promedio.

Colesterol Total	Nivel de Colesterol Total de baja densidad en el suero de las pacientes en ayunas.	<ul style="list-style-type: none"> ● < 200 mg/dL: Deseable ● 200 a 239 mg/dL: Límite elevado ● 240 mg/dL y superior: Elevado 	Cuantitativa continua	Razón	Resultados de Laboratorio	Frecuencia de distribución, promedio.
Tratamiento actual para Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	Ingesta de fármacos con el fin de controlar la glicemia de las pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> ● Sí ● No 	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia de distribución
Tratamiento actual para HTA	Ingesta de fármacos con el fin de controlar la Presión Arterial de las pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> ● Sí ● No 	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia de distribución
Tratamiento actual para dislipidemias	Ingesta de fármacos con el fin de controlar los niveles de Triglicéridos, Colesterol Total y/o las diferentes lipoproteínas en las pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> ● Sí ● No 	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia de distribución
Fenotipo de SOP	Categorización del SOP según los criterios diagnósticos presentes en las pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> ● Fenotipo A: Oligoanovulación + Hiperandrogenismo + Morfología de Ovario Poliquístico ● Fenotipo B: Oligoanovulación + Hiperandrogenismo ● Fenotipo C: Hiperandrogenismo + Morfología de Ovario Poliquístico ● Fenotipo D: Oligoanovulación + Morfología de Ovario Poliquístico 	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica y Resultados de Laboratorio	Frecuencia de distribución

Diagnóstico de Síndrome Metabólico	Una serie de factores de riesgo de origen metabólico, que incrementan la probabilidad de desarrollar Diabetes Mellitus (DM) o una enfermedad cardiovascular aterosclerótica o no aterosclerótica.	Criterios NCEP-ATPIII-NHLBI/AHA/IDF: <ul style="list-style-type: none"> ● CC \geq88 cm (35 pulgadas) ● Triglicéridos \geq 150 mg/dl (1.7 mmol/L) ○ estar en tratamiento para triglicéridos elevados ● HDLc < 50 mg/dl (1.3 mmol/L) o estar en tratamiento para HDLc disminuido. ● PAS \geq130 mmHg ○ PAD \geq85 mmHg ○ estar en tratamiento antihipertensivo. ● Glucosa en ayunas \geq100 mg/dl ○ estar en tratamiento para hipoglicemiante. <p>\geq 3 criterios: Diagnóstico de Síndrome Metabólico $<$ 3 criterios: Ausencia de Síndrome Metabólico</p>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia Clínica y Resultados de Laboratorio	Frecuencia de distribución
---	---	--	------------------------	---------	--	----------------------------

3.9. Presupuesto

En términos de recursos humanos, el estudio requirió de la participación de:

- Investigadora (Gianella Mesías)
- Tutora (Dra. Leticia Parpacén)
- Revisora metodológica UEES (Dra. Yolanda Valdés)

Por otro lado, los recursos materiales que constituyeron un costo económico durante el estudio se detallan a continuación:

Actividad / Producto	Inversión (\$)
Adquisición de artículos académicos y revistas indexadas relevantes para el trabajo	\$ 600
Movilización	\$ 50
Plumas	\$ 7
Libretas	\$ 12
Software estadístico SPSS	\$ 0 (Cortesía UEES)
Impresión de documentos	\$ 47
Total	\$ 536.00

3.10. Cronograma de Actividades

Mes	AÑO 2020											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Taller de titulación	■	■	■									
Desarrollo del perfil del trabajo de titulación	■	■	■									
Correcciones del perfil del trabajo de titulación												
Elaboración de Ficha Técnica y Entrega al Consejo Directivo UEES												
Aprobación de Ficha Técnica y Tema por parte del Consejo Directivo UEES												
Elaboración de Anteproyecto		■	■	■								
Sustentación de Anteproyecto												
Entrega de Anteproyecto				■								
Revisión metodológica del Anteproyecto					■	■	■	■	■	■	■	■

Mes	AÑO 2021											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Correcciones del Anteproyecto												
Entrega del Anteproyecto Corregido												
Revisión metodológica del Anteproyecto Corregido												
Correcciones Finales del Anteproyecto												
Recolección y procesamiento de datos												
Entrega del Anteproyecto Final												
Aprobación del Anteproyecto Final por parte del revisor metodológico												
Procesamiento y análisis estadístico de los datos												
Elaboración de la discusión, conclusiones y recomendaciones del estudio												
Entrega del Primer Borrador del Trabajo de Titulación completo												
Revisión metodológica del Trabajo de Titulación												
Correcciones Finales del Trabajo de Titulación												
Entrega Final del Trabajo de Titulación para sustentación												
Entrega de Documentos Habilitantes para la sustentación												
Sustentación del Trabajo de Titulación												

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

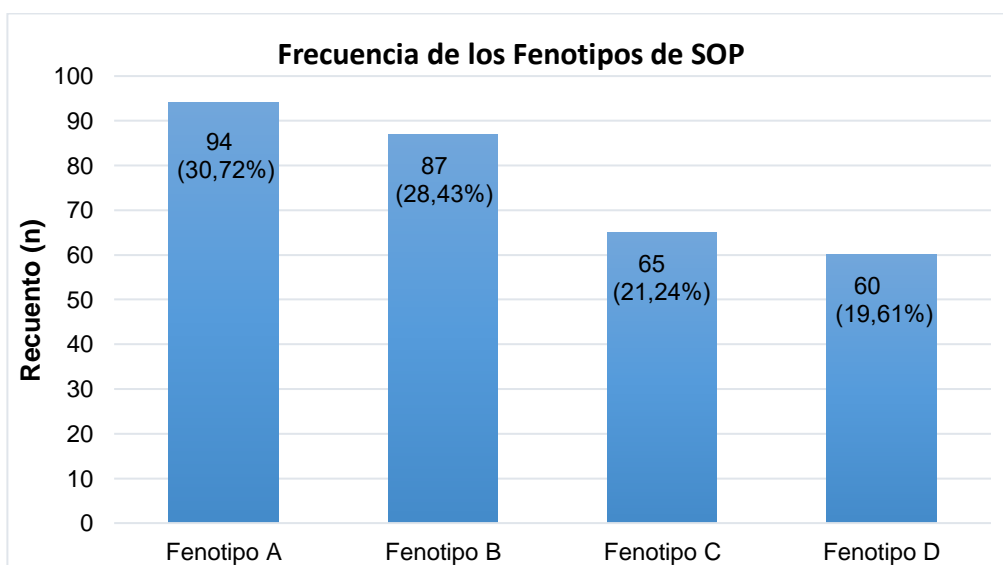
4.1. Análisis de Resultados

En el período comprendido entre el 2017 y el 2019, se atendieron a 413 mujeres con diagnóstico de SOP en el HMAP. No obstante, 107 de dichas pacientes fueron excluidas del estudio por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Por tanto, la muestra estudiada estuvo conformada por 306 participantes finalmente.

4.1.1. Categorización fenotípica de las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico

A partir de los criterios de SOP (Rotterdam 2003) que cumplían las pacientes simultáneamente, se las pudo categorizar por fenotipos. Como se observa en la Figura 1, de las 306 pacientes: 94 presentaban HA, oligoanovulación y MOP (Fenotipo A); 87 presentaban solamente HA y oligoanovulación (Fenotipo B); 65 presentaban HA y MOP (Fenotipo C); y 60 oligoanovulación y MOP (Fenotipo D).

Figura 1. Categorización fenotípica de las pacientes con SOP



Elaboración: Propia

4.1.2. Caracterización clínica, bioquímica y epidemiológica de las pacientes de cada categoría fenotípica del Síndrome de Ovario Poliquístico

La información recogida de las anamnesis dentro de las historias clínicas permitió describir algunas de las características clínicas y epidemiológicas cualitativas de las pacientes pertenecientes a cada categoría, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas cualitativas del interrogatorio, según el fenotipo de SOP

		Fenotipo de SOP			
		Fenotipo A Frecuencia (%)	Fenotipo B Frecuencia (%)	Fenotipo C Frecuencia (%)	Fenotipo D Frecuencia (%)
Grupo Etario	18 a 25 años	39 (41,49)	37 (42,53)	32 (49,23)	27 (45,00)
	25 a 35 años	45 (47,87)	42 (48,28)	27 (41,54)	25 (41,67)
	35 a 45 años	10 (10,64)	8 (9,20)	6 (9,23)	8 (13,33)
Etnia	Mestiza	72 (76,60)	75 (86,21)	49 (75,38)	40 (66,67)
	Negra	11 (11,70)	6 (6,90)	9 (13,85)	11 (18,33)
	Indígena	8 (8,51)	5 (5,75)	5 (7,69)	7 (11,67)
	Blanca	3 (3,19)	1 (1,15)	2 (3,08)	2 (3,33)
Menarquia	Temprana	16 (17,02)	15 (17,24)	12 (18,46)	12 (20,00)
	Normal	77 (81,91)	68 (78,16)	52 (80,00)	46 (76,67)
	Tardía	1 (1,06)	4 (4,60)	1 (1,54)	2 (3,33)
Paridad	Nulípara	29 (30,85)	36 (41,38)	21 (32,31)	22 (36,67)
	Parto único	35 (37,23)	26 (29,89)	17 (26,15)	17 (28,33)
	Múltipara	30 (31,91)	25 (28,74)	27 (41,54)	21 (35,00)
APF SOP	Sí	27 (28,72)	24 (27,59)	20 (30,77)	13 (21,67)
	No	67 (71,28)	63 (72,41)	45 (69,23)	47 (78,33)
APF Obesidad	Sí	24 (25,53)	21 (24,14)	14 (21,54)	7 (11,67)
	No	70 (74,47)	66 (75,86)	51 (78,46)	53 (88,33)
APF DM2	Sí	37 (39,36)	30 (34,48)	17 (26,15)	15 (25,00)
	No	57 (60,64)	57 (65,52)	48 (73,85)	45 (75,00)

APF HTA	Sí	21 (22,43)	24 (27,59)	13 (20,00)	12 (20,00)
	No	73 (77,67)	63 (72,41)	52 (80,00)	48 (80,00)
APF Dislipidemias	Sí	25 (26,60)	23 (26,44)	15 (23,08)	14 (23,33)
	No	69 (73,40)	64 (73,56)	50 (76,92)	46 (76,67)
TTO DM2	Sí	6 (6,38)	4 (4,60)	3 (4,62)	5 (8,33)
	No	88 (93,62)	83 (95,40)	62 (95,38)	55 (91,67)
TTO HTA	Sí	8 (8,51)	6 (6,90)	3 (4,62)	2 (3,33)
	No	86 (91,49)	81 (93,10)	62 (95,38)	58 (96,67)
TTO Dislipidemias	Sí	5 (5,32)	2 (2,30)	3 (4,62)	3 (5,00)
	No	89 (94,68)	85 (97,70)	62 (95,38)	57 (95,00)

Elaboración: Propia

A partir de lo presentado en la Tabla 1, se pudo destacar que la mayoría de las pacientes del fenotipo A eran mestizas (76,60%), y tenían una edad de entre 25 y 35 años (47,87%). La menarquia de las pacientes en esta categoría había sido mayoritariamente normal (81,91%), pero 16 de ellas la presentaron tempranamente (17,02%) y 1 de manera tardía (1,06%). El mayor porcentaje de las mujeres con fenotipo A había tenido un solo parto (37,23%), mientras que el 31,91% de ellas eran multíparas y el 30,85% nulíparas. Los antecedentes patológicos familiares relevantes que se presentaron en esta categoría fenotípica fueron los de SOP (28,72%), obesidad (25,53%), DM2 (39,36%), HTA (22,43%) y dislipidemias (26,60%), pero al momento de la consulta solo 6,38% tenían diagnóstico y recibían tratamiento para DM2, 8,51 % para HTA y 5,32% para dislipidemias.

Las pacientes del fenotipo B también pertenecían predominantemente al grupo etario de entre los 25 y 35 años (48,28%). De igual manera, su etnia más común

fue la mestiza (86,21%), y la mayoría presentaron una menarquia normal (78,16%). En la variable de paridad se encontró la primera diferencia con el fenotipo A. Pues, en el fenotipo B predominaron las mujeres nulíparas (41,38%) y luego le siguieron en frecuencia las de parto único (29,89%) y las múltiparas (28,74%). Los porcentajes de pacientes con antecedentes familiares de SOP (27,59%), obesidad (24,14%), DM2 (34,48%), HTA (27,59%) y dislipidemias (26,44%) fueron similares a los del fenotipo A, pero los de aquellas que recibían tratamiento por tener diagnóstico de alguna de las últimas tres condiciones antes mencionadas eran menores.

Dentro del fenotipo C, el grupo de entre 18 y 25 años fue el que englobó a la mayor parte de las pacientes (49,23%), a diferencia de lo que ocurría en las anteriores dos categorías. Sin embargo, la etnia y la menarquia sí siguieron la misma tendencia, siendo la mestiza (75,38%) y la normal (80,00%) las que abarcaban el mayor porcentaje de pacientes respectivamente. La paridad fue otra de las variables que contrastó con los fenotipos previos, pues en este caso estuvo encabezada por las múltiparas (41,54%), seguida de las nulíparas (32,31%) y posteriormente las de parto único (26,15%). Los antecedentes patológicos familiares de SOP fueron un poco más elevados en esta categoría fenotípica (30,77%), mientras los de obesidad (21,54%), DM2 (26,15%), HTA (20,00%) y dislipidemias (23,08%) fueron menores a los de las previamente descritas. No obstante, los porcentajes de pacientes tratadas para DM2 (4,62%) y dislipidemias (4,62%) sobrepasaron a los del fenotipo B aunque seguían siendo inferiores a los del A.

Finalmente, el fenotipo D presentó la mayor proporción de sus integrantes dentro del grupo de entre 18 y 25 años de edad (45,00%), al igual que el fenotipo C. La etnia más común fue la mestiza (66,67%), lo cual se asemeja a las distribuciones anteriores, pero en este caso hubo un porcentaje de raza negra más representativo que en las otras categorías (18,33%). La menarquia de las mujeres pertenecientes a este fenotipo fue predominante normal (76,67%), y la mayoría de ellas eran nulíparas (36,67%) aunque por poca diferencia con las múltiparas (35,00%). La cantidad de pacientes del fenotipo D con antecedentes patológicos familiares de relevancia fue comparablemente menor al del resto de categorías, pero aquellas que recibían tratamiento para DM2 superaban en porcentaje (8,33%) a las de los otros fenotipos.

Por otro lado, los datos recogidos en la ficha de exploración física dentro de las historias clínicas también permitieron describir otras de las características clínicas cualitativas de las pacientes, en la Tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas cualitativas de la exploración física, según el fenotipo de SOP.

		Fenotipo de SOP			
		Fenotipo A	Fenotipo B	Fenotipo C	Fenotipo D
		Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
IMC	Normal	15 (15,96)	20 (22,99)	24 (36,92)	27 (45,00)
	Sobrepeso	49 (52,13)	38 (43,68)	28 (43,08)	25 (41,67)
	Obesidad I	21 (22,34)	22 (25,29)	13 (20,00)	8 (13,33)
	Obesidad II	7 (7,45)	6 (6,90)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Obesidad III	2 (2,13)	1 (1,15)	0 (0,00)	0 (0,00)
Oligoanovulación	Sí	94 (100,00)	87 (100,00)	0 (0,00)	60 (100,00)
	No	0 (0,00)	0 (0,00)	65 (100,00)	0 (0,00)

Acné	Sí	39 (41,49)	36 (41,38)	22 (33,85)	0 (0,00)
	No	55 (58,51)	51 (58,62)	43 (66,15)	60 (100,00)

Alopecia	Grado I	9 (9,57)	14 (16,09)	9 (13,85)	0 (0,00)
	Grado II	3 (3,19)	8 (9,20)	5 (7,69)	0 (0,00)
	Grado III	5 (5,32)	3 (3,45)	3 (4,61)	0 (0,00)
	Total Sí Alopecia	17 (18,09)	25 (28,74)	17 (26,15)	0 (0,00)
	No Alopecia	77 (81,91)	62 (71,26)	48 (73,85)	60 (100,00)

Hirsutismo	Leve	33 (35,11)	34 (39,08)	29 (44,61)	0 (0,00)
	Moderado	17 (18,09)	13 (14,94)	9 (13,85)	0 (0,00)
	Severo	8 (8,51)	2 (2,30)	0 (0,00)	0 (0,00)
	Total Sí Hirsutismo	58 (61,70)	49 (56,32)	38 (58,46)	0 (0,00)
	No Hirsutismo	36 (38,29)	38 (43,68)	27 (41,54)	69 (100,00)

Acantosis Nigricans	Sí	34 (36,17)	32 (36,78)	14 (21,54)	14 (23,33)
	No	60 (63,83)	55 (63,22)	51 (78,46)	46 (76,67)

Elaboración: Propia

Mediante los datos expuestos en la Tabla 2, se pudo observar que en las pacientes del fenotipo A predominaban aquellas con un IMC entre 25 y 29,9, lo cual corresponde a sobrepeso (52,13%). El resto de las integrantes estuvieron distribuidas en categorías de IMC normal (15,96%), obesidad grado I (22,34%), obesidad grado II (7,45%) y obesidad grado III (2,13%). En cuanto a los signos clínicos presentes en esta categoría, el más común fue el hirsutismo (61,70%), siendo la mayoría de carácter leve (35,11%) aunque 17 de las pacientes lo presentaron de forma moderada (18,09%) y 8 de forma severa (8,51%). En el contexto del presente fenotipo, luego del hirsutismo el segundo signo más frecuente fue la acantosis nigricans (36,17%), seguida del acné (41,49%) y finalmente la alopecia (18,09%).

Dentro del fenotipo B también se hallaron a la mayoría de las pacientes englobadas en la categoría de sobrepeso por un IMC entre 25 y 29,9 (43,68%), pero el porcentaje de obesidad grado I (25,29%) en este caso fue mayor que el de IMC normal (22,99%). El hirsutismo también representó el signo clínico más frecuente en esta categoría (56,32%), y además se pudo observar que la frecuencia de la alopecia (28,74%) y la acantosis nigricans (36,78%) fue mayor en esta categoría fenotípica que en la anterior.

Las pacientes del fenotipo C solamente se distribuyeron entre los grupos de IMC normal (36,92%), sobrepeso (43,08%) y obesidad grado I (20,00%), concentrándose mayoritariamente en el segundo. Pues, no hubo pacientes con obesidad grado II ni III en esta categoría. Al igual que en los fenotipos previamente analizados, el hirsutismo (58,46%) encabezó la lista de signos clínicos presentados. A él lo siguieron el acné (33,85%), la alopecia (26,15%) y al final la acantosis nigricans (21,54%).

Por último, dentro del fenotipo D la mayor proporción de pacientes fue de IMC normal (45,00%), en contraste con los otros tres fenotipos previamente analizados. En esta categoría tampoco hubo pacientes de obesidad grado II o III, pero sí en sobrepeso (41,67%) y en obesidad grado I (13,33%). Por definición, las pacientes del fenotipo D no presentaron ningún signo clínico de hiperandrogenismo, pero la acantosis nigricans sí estuvo presente en el 23,33% de los casos.

Ahora, los datos numéricos obtenidos a través de la exploración física y resultados de laboratorio también permitieron utilizar medidas de tendencia

central para describir ciertas variables cuantitativas según los fenotipos de SOP (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas cuantitativas, según el fenotipo de SOP

	Fenotipo de SOP			
	Fenotipo A	Fenotipo B	Fenotipo C	Fenotipo D
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)
CC (cm)	84,64 (10,69)	84,08 (11,57)	80,14 (10,23)	80,25 (11,16)
Glicemia en ayunas (mg/dl)	99,01 (13,29)	97,23 (12,87)	94,45 (11,09)	92,15 (13,32)
PAS (mmHg)	118,52 (10,88)	118,33 (12,85)	117,43 (9,58)	113,10 (9,82)
PAD (mmHg)	71,68 (9,63)	71,14 (10,02)	71,17 (9,58)	68,93 (9,36)
HDLc (mg/dL)	50,91 (12,81)	54,34 (13,43)	60,11 (13,42)	61,28 (13,40)
TGs (mg/dL)	136,24 (40,82)	133,90 (43,5)	130,17 (31,21)	124,07 (40,56)
LDLc (mg/dL)	132,72 (30,22)	126,84 (29,8)	121,18 (26,21)	122,82 (22,35)
Colesterol Total (mg/dL)	183,28 (34,73)	182,95 (27,94)	182,71 (33,93)	170,22 (28,22)

Elaboración: Propia

Por medio de la Tabla 3, se pudo observar claramente cómo la media de la CC fue considerablemente mayor en los fenotipos A (84,64) y B (84,08) que en los fenotipos C (80,14) y D (80,25). En cuanto a la glicemia, las medias nos indican que los niveles también fueron más altos en las pacientes del fenotipo A (99,01), seguidas de las del B (97,23), las del C (94,45) y finalmente las del D (92,15).

Se observa la misma tendencia de la glicemia en los valores de la PAS. Sin embargo, las diferencias entre fenotipos son menos sustanciales, a excepción de la media del fenotipo D (113,10), que es mucho menor que la del resto (A: 118,52; B:118,33; C:117,43). La media de la PAD también es menor en el

fenotipo D (68,93) que en los otros 3 fenotipos (A: 71,68; B:71,14; C:71,17), pero entre ellos no hay una tendencia similar a la que hay en la glicemia o la PAS.

Dentro del perfil lipídico, se pudo resaltar que la media de los niveles de HDL-c en los fenotipos A (50,91) y B (54,34) eran notoriamente menores a las de los fenotipos C (60,11) y D (61,28). En cambio, los TGs mostraron una tendencia invertida a la del HDL-c, siendo mayor la media del fenotipo A (136,24) que en las categorías B (133,90), C (130,17) y D (124,07). El colesterol total y el LDL-c se comportaron de manera similar a los TGs en la muestra estudiada. Sin embargo, la media del LDL-c fue mayor en el fenotipo D (122,82) que en el C (121,18).

4.1.3. Prevalencia de Síndrome Metabólico en cada categoría fenotípica del Síndrome de Ovario Poliquístico.

En el presente estudio, 106 de las pacientes con SOP cumplieron los criterios necesarios para el diagnóstico de SM, lo cual corresponde con una prevalencia general del 34,64%. Al analizar esta cifra por fenotipos en la Tabla 4, se pudo evidenciar que la prevalencia del SM fue considerablemente mayor en el A (41,49%), seguido del B (35,63%), el C (29,23%) y finalmente el D (28,33%).

Tabla 4. Prevalencia de síndrome metabólico, según el fenotipo de SOP.

		Fenotipo de SOP				Total
		Fenotipo A	Fenotipo B	Fenotipo C	Fenotipo D	
		Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
Dx de SM	Sí	39 (41,49)	31 (35,63)	19 (29,23)	17 (28,33)	106 (34,64)
	No	55 (58,51)	56 (64,37)	46 (70,77)	43 (71,66)	200 (65,36)

Elaboración: Propia

4.1.4. Correlación entre los indicadores del Síndrome Metabólico y las categorías fenotípicas del Síndrome de Ovario Poliquístico.

Previo a escoger qué herramienta estadística implementar para valorar la relación entre los indicadores del SM y los fenotipos de SOP, se tuvo que evaluar si la distribución de las variables era normal o no. Debido a que la muestra del estudio (N=306) superaba las 50 pacientes, se eligió el Test de Kolmogorov-Smirnov para hacerlo (Tabla 5).

Tabla 5. Prueba de normalidad para la distribución de las variables cuantitativas clínicas y bioquímicas del SM

Kolmogorov-Smirnov ^a			
	Estadístico	gl	Sig.
CC (cm)	.110	306	.000
Glicemia en ayunas (mg/dl)	.109	306	.000
PAS (mmHg)	.057	306	.019
PAD (mmHg)	.072	306	.001
HDLc (mg/dL)	.089	306	.000
TGs (mg/dL)	.090	306	.000

Elaboración: Propia

Los resultados de la prueba, en la Tabla 5, reflejaron que ninguno de los indicadores del SM tenía una distribución normal en el estudio. Pues, todos los valores p fueron $< 0,05$. En consecuencia, se eligió utilizar una prueba no paramétrica (Kruskal-Wallis) para establecer la relación entre los indicadores del SM y los fenotipos de SOP, que son variables independientes (Tabla 6).

Tabla 6. Test de Kruskal-Wallis entre los indicadores del SM y los fenotipos de SOP

Indicadores del SM	Fenotipos de SOP	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Chi-cuadrado	Sig. Asintótica (Valor p)
CC(cm)	A	88	77	91	10,581	0,014*
	B	86	77	92		
	C	81	72	88		
	D	81	72	89		
Glicemia (mg/dl)	A	96	90	106	11,014	0,012*
	B	93	89	104		
	C	92	87	102		
	D	91	83	101		
PAS (mmHg)	A	119	110	126	10,259	0,016*
	B	117	110	130		
	C	117	110	125		
	D	113	106	120		
PAD (mmHg)	A	72	64	80	3,631	0.304
	B	70	64	79		
	C	72	65	79		
	D	70	61	76		
HDLc (mg/dL)	A	49	41	60	29,363	<0,001*
	B	56	42	65		
	C	65	49	70		
	D	64	49	71		
TGs (mg/dL)	A	133	103	167	6,621	0,085
	B	130	102	159		
	C	126	111	152		
	D	115	98	152		

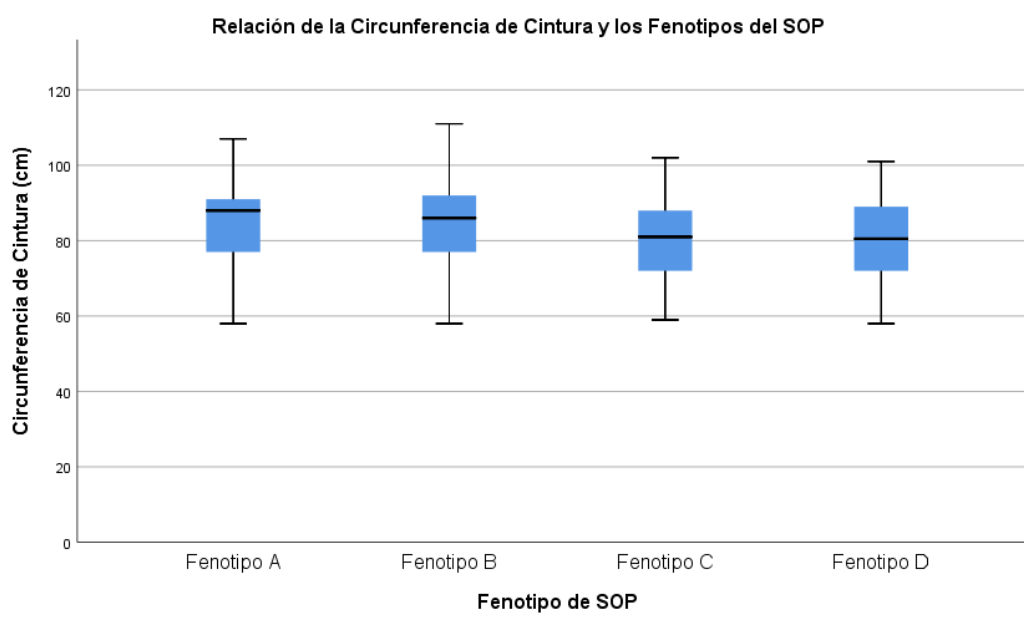
Elaboración: Propia

De acuerdo al Test de Kruskal-Wallis expuesto en la Tabla 6, en la muestra estudiada existe una asociación estadísticamente significativa entre los fenotipos de SOP y los valores de CC, glicemia, PAS y HDL-c ($p < 0,05$). Sin embargo, el

diagnóstico de SM y los otros dos indicadores individuales (PAD y TGs) no tuvieron una asociación significativa con los fenotipos de SOP, ya que sus valores p fueron de 0,278, 0,304 y 0,085 respectivamente.

A continuación, en las Figuras 2-5, se ilustra y describe la relación de los fenotipos de SOP con las variables que resultaron estadísticamente significativas.

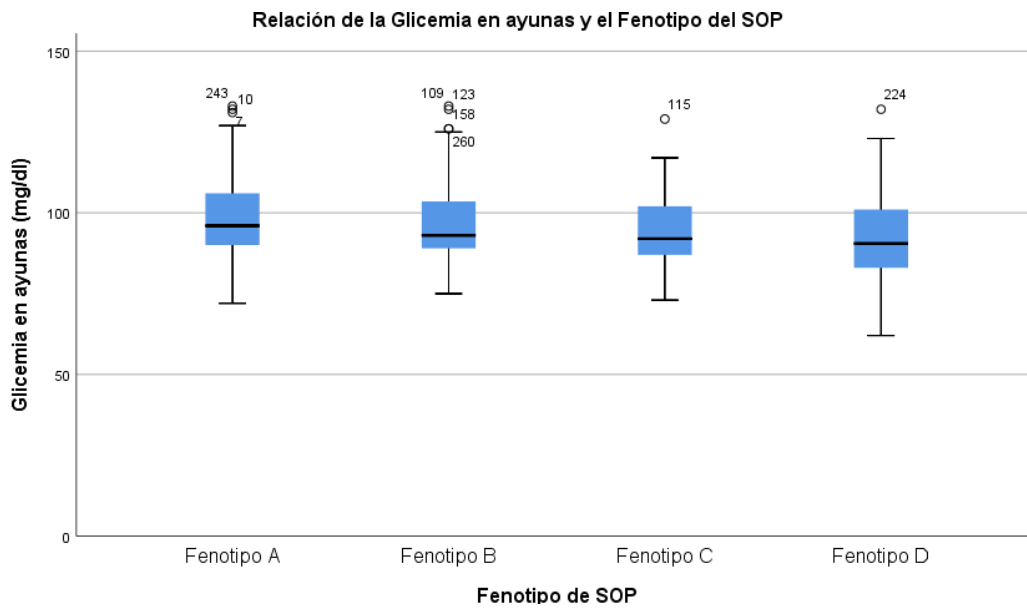
Figura 2. Relación entre la CC y los fenotipos del SOP.



Elaboración: Propia

En general, en la Figura 2 se puede observar que los fenotipos A y B se relacionaron con medidas más elevadas de CC. La mediana en el fenotipo A (88) resultó igual al punto de corte de CC a partir del cual se considera criterio cumplido para el SM, y fue ligeramente mayor a la del fenotipo B (86). El gráfico de cajas permite evidenciar que ambas fueron sustancialmente superiores a las de los fenotipos C (81) y D (81), cuyos percentil 75 (88 y 89 respectivamente) apenas sobrepasaron la mediana del fenotipo A.

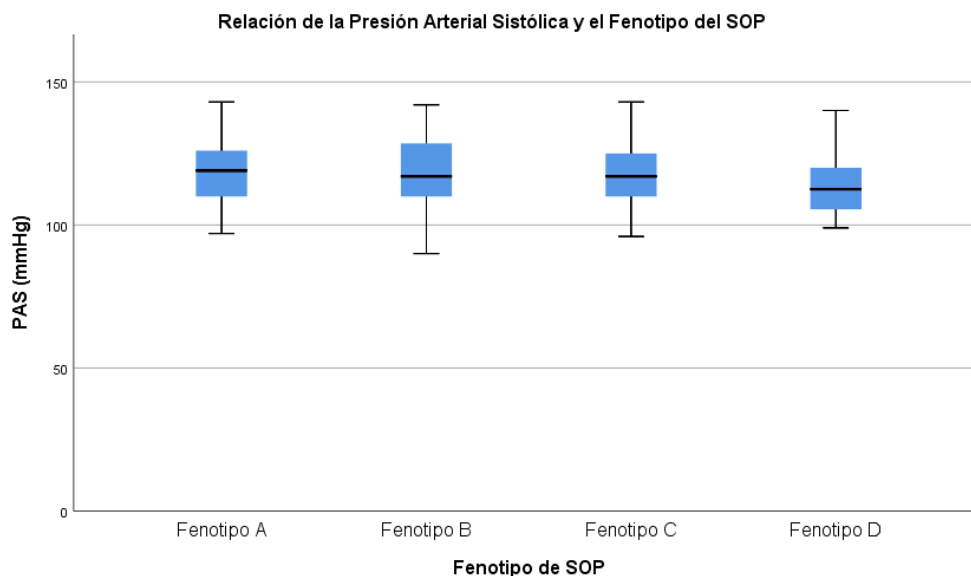
Figura 3. Relación entre la Glicemia en ayunas y los fenotipos del SOP.



Elaboración: Propia

A partir de la Figura 3, se pudo denotar que el fenotipo A es el que se relaciona con niveles de glicemia más elevados que el resto. Los valores muestran una tendencia descendente desde el fenotipo A hasta el fenotipo D, siendo 96 la mediana del A, 93 la del B, 92 la del C y 91 la del D.

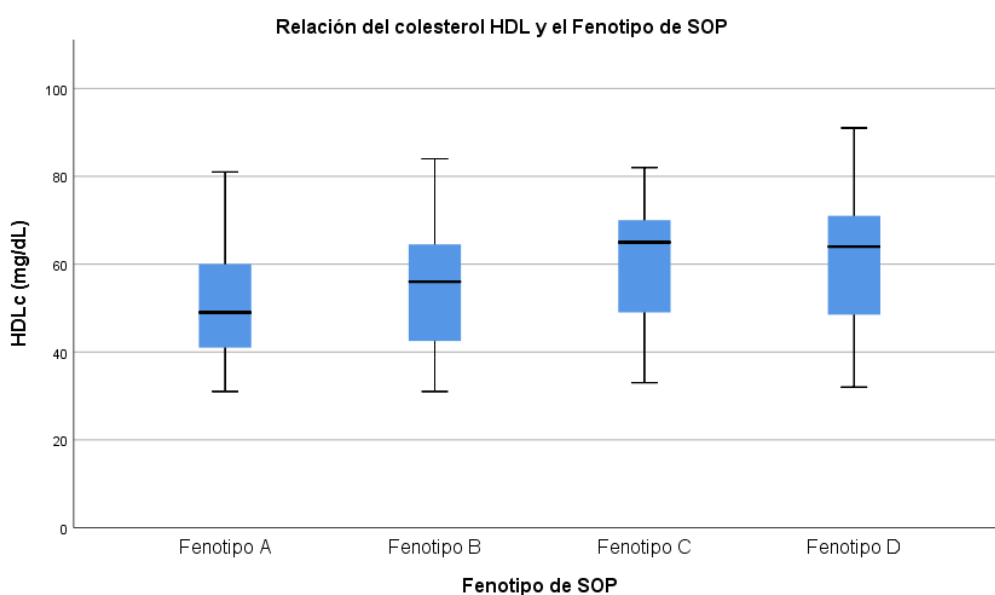
Figura 4. Relación entre la PAS y los fenotipos del SOP.



Elaboración: Propia

Entre la PAS y los fenotipos de SOP la relación fue similar a las anteriores como se puede evidenciar en la Figura 4. El fenotipo A se asoció con valores de PAS mucho más elevados que el fenotipo D. Sin embargo, la mediana entre el fenotipo A (119) no resultó tan distante de la de los fenotipos B (117) y C (117).

Figura 5. Relación entre el HDL-c y los fenotipos del SOP.



Elaboración: Propia

Como se puede observar en la Figura 5, la relación entre el HDL-c y los fenotipos de SOP es la más evidente de todas ($p < 0,001$). Lógicamente, esta relación se contrapone a las anteriores, siendo el fenotipo A el que se asocia a los menores valores de HDL-c y el fenotipo D el que se asocia a los niveles más elevados.

4.2. Discusión de Resultados

En el presente estudio se identificó que el fenotipo A del SOP fue el más prevalente entre las pacientes estudiadas (30,72%). Este hallazgo coincide con los resultados del metaanálisis realizado por Lizneva et al (100), en el cual se reportó que el fenotipo A era el más frecuente (50%) en diversas regiones del

continente americano. Se estipula que la alta prevalencia de este fenotipo se debe a que al provocar una clínica más evidente conduce a que las pacientes que lo poseen acudan a un especialista con más premura y éste sea diagnosticado más comúnmente (130).

Dentro de la muestra estudiada, el fenotipo B le seguía en frecuencia al A, lo cual concuerda con los resultados del estudio que Tavares et al (24) realizó en Brasil, en el cual se encontró que los fenotipos clásicos eran los dos más prevalentes. Sin embargo, los datos de nuestro estudio contrastan en cuanto al resto de fenotipos. Pues, Tavares estableció que en su población el fenotipo menos común fue el ovulatorio (C), mientras que en el HMAP fue el normoandrogénico (D). Por ello, nuestros resultados son más comparables a los hallazgos de Ladrón de Guevera et al (131) quien en la población Argentina demostró que el fenotipo A fue el más frecuente con 50,4%, seguido del B y el C con prevalencias similares y, finalmente el D.

Entre las características de los diferentes fenotipos se pudo resaltar que un porcentaje considerable (27,50%) de las pacientes tenían como antecedente patológico familiar al SOP. Yilmaz et al demostró mediante un metaanálisis que aproximadamente el 40% de las familiares de pacientes con diagnóstico de SOP tienen hiperandrogenemia y presentan tasas más altas de hiperinsulinemia, dislipidemias y SM (RR: 1,78; IC:95%) en comparación a grupos controles. Por lo que, los datos del presente estudio refuerzan el concepto de que esta patología tiene carácter de agregación familiar.

A pesar de que en la muestra no se obtuvo suficientes participantes de etnia

negra, indígena o blanca para establecer una comparación con las mestizas, en la literatura está reportado que las mujeres hispanas con SOP tienen una prevalencia significativamente mayor de hirsutismo, acné, índice anormal de andrógenos libres e hiperglucemia, en comparación con las pacientes de raza blanca y negra (132). De igual manera, Engmann et al (133) evidenció que las mujeres hispanas con SOP presentan prevalencias más altas de hipertrigliceridemia, SM y ECV que aquellas afrodescendientes que lo padecen. Se sabe poco acerca de por qué las comorbilidades aumentan en diversos grupos raciales y étnicos, pero el alto porcentaje de SM hallado en el presente estudio (34,64%) es un reflejo del elevado riesgo que existe en las hispanas.

En Irán, Ramezani et al (13) reportó que, de las pacientes con SOP, las del fenotipo A presentaban los niveles más altos de colesterol, LDL-c, TGs y glicemia en ayunas, en relación al resto. Similarmente, en este estudio las mujeres pertenecientes al fenotipo A mostraron la proporción más alta de alteraciones metabólicas, con medias de IMC, CC, glicemia, PAS, PAD y TGs superiores a las del resto de participantes. Gluszak et al (36). también evidenció resultados semejantes con pacientes del fenotipo A que presentaron niveles de testosterona, LDL-c y colesterol total mayores a los de los otros fenotipos. Así, varios de los autores que han investigado sobre los fenotipos de SOP han catalogado a éste como el de peor riesgo metabólico (21,37).

Mediante una revisión sistemática, Moran et al (8) indicó que las alteraciones metabólicas del fenotipo B no difieren en gran medida de las del A. El autor estipuló que las dos “formas clásicas” se asocian a un mayor grado de RI, obesidad abdominal y factores de riesgo cardiovascular y DM2. Efectivamente,

dentro del análisis de nuestro estudio, las pacientes con el fenotipo B también mostraron medias sustancialmente alteradas en las variables bioquímicas analizadas, además de valores de IMC, mFG y CC por encima del límite normal. Sin embargo, en ninguno de los aspectos analizados superó al fenotipo A.

En estudios como el de Guastella et al (101) y Rizzo et al (134) se ha establecido que las pacientes con SOP ovulatorio (C) tienen un menor grado de riesgo y disfunción metabólica que las formas clásicas. Sin embargo, suelen presentar niveles de lípidos aterogénicos, scores mFG y prevalencia de SM, cuantificablemente mayores que los del D (29, 89, 90). Pues, el fenotipo D generalmente se caracteriza por presentar alteraciones metabólicas y/o endocrinas de menor gravedad que el resto (16,19), pero en nuestro análisis de resultados superó por poco al fenotipo C en su promedio para los parámetros de CC, HDL-c y LDL-c.

Por medio de un estudio, Madani et al (135) determinó que las alteraciones metabólicas de las pacientes con SOP empeoran con la edad, el IMC y la obesidad abdominal. En concordancia con lo establecido por el autor, en nuestro estudio, las pacientes con menores alteraciones metabólicas (fenotipo D) estaban mayoritariamente distribuidas en el grupo etario de entre 18 y 25 años y en el rango de IMC normal. Además, presentaban una media de 80,25 y mediana de 81 para la CC. En contraste, las pacientes del fenotipo A eran predominantemente mujeres con sobrepeso, de entre 25 y 35 años con una media de 84,64 y mediana de 88 para la CC.

A partir de la muestra analizada, la prevalencia del SM resultó más alta en los fenotipos A y B que en los fenotipos C y D, lo cual va de acuerdo a la bibliografía en la que se reporta que es mayor en los fenotipos clásicos (21,136). Sin embargo, al evaluar la relación entre el diagnóstico de SM y los fenotipos de SOP, la prueba no resultó estadísticamente significativa, al igual que ocurrió en los estudio de Tavares et al (24) y Li et al (23).

No obstante, cuatro de los indicadores individuales del SM sí resultaron significativamente diferentes entre fenotipos ($p < 0,05$). Así, los fenotipos A y B se asociaron a valores mayores de CC, glicemia en ayunas y PAS; y a menores valores de HDL-c. Mientras, el fenotipo D se asoció a valores menos alejados de la normalidad para dichos parámetros. Por lo tanto, la mayor parte del riesgo metabólico se concentra en los fenotipos clásicos, y son las pacientes pertenecientes a dichas categorías las que con mayor frecuencia llegan a desarrollar DM2, SM y ECV en un futuro (137).

4.3. Limitaciones

Durante la elaboración del estudio se presentaron una serie de limitaciones ligadas a la pandemia que se dio por COVID-19, en el año 2020. El acceso al HMAP estuvo altamente restringido durante varios meses, y se tuvo que extender el período de recolección de datos para poder desarrollar el estudio. Al momento de revisar las historias clínicas, la única limitante para el análisis fue que el resultado numérico de las pruebas de andrógenos séricos (testosterona libre, androstenediona y/o DHEAS) no estaba especificado en el sistema. El registro únicamente detallaba si se encontraban elevados o no. Pues, dichas pruebas se enviaban a realizar en laboratorios particulares, que además

manejaban distintos reactivos y diferentes rangos de normalidad entre ellos. Haber recolectado dichos datos hubiera permitido correlacionar variables cuantitativas entre sí, aplicar otras pruebas estadísticas y obtener conclusiones más robustas. Sin embargo, la información procesada en el presente estudio observacional fue la suficiente para cumplir con los objetivos planteados y relacionar los indicadores del SM con los fenotipos de SOP.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- La mayoría de las pacientes con SOP asistidas en la consulta externa del HMAP pertenecían a las categorías fenotípicas A y B.
- Las características más relevantes de los fenotipos A y B fueron: edad entre los 25 y 35 años, sobrepeso, hirsutismo, obesidad abdominal, glicemia aumentada y HDL-c disminuido. Mientras, la mayoría de las pacientes pertenecientes a los fenotipos C y D eran de edades entre los 18 y 25 años, y presentaban menor grado de alteración en los parámetros clínicos y bioquímicos estudiados.
- La prevalencia de SM en las pacientes con SOP fue de 41,49% en el fenotipo A y 35,63% en el B, lo cual resulta sustancialmente mayor que el 29,23% del fenotipo C y el 28,33% del fenotipo D.
- Cuatro de los indicadores individuales del SM (CC, glicemia, PAS y HDL-c) sí guardan una relación estadísticamente significativa con los fenotipos de SOP. Así, el fenotipo A es el que se asocia a un mayor riesgo metabólico por presentar valores más alejados de la normalidad en los parámetros anteriormente mencionados. Mientras, el fenotipo D constituye la categoría asociada a alteraciones de menor severidad.

5.2. Recomendaciones

- Utilizar el presente estudio como un punto de partida para la elaboración de futuras investigaciones, que amplíen y actualicen el conocimiento en torno a la relación entre los indicadores del SM y los diferentes fenotipos de SOP dentro del territorio ecuatoriano.

- Realizar estudios longitudinales, prospectivos y multicéntricos con un período de seguimiento que le permita al investigador tener resultados de laboratorio seriados de cada paciente, incluyendo sus niveles de andrógenos séricos y los de los indicadores del SM.
- Desarrollar una Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública que incluya esquemas de seguimiento metabólico estricto en las pacientes con SOP, aumentando la frecuencia de los controles en aquellas con los fenotipos A y B.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am* [Internet]. septiembre de 2018 [citado 3 de marzo de 2020];53(3):407-20. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002964651830046X>
2. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Janati A, Ayubi E, et al. Metabolic syndrome and its components among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Thorac Res* [Internet]. 28 de mayo de 2018 [citado 13 de febrero de 2020];10(2):56-69. Disponible en: http://jcvtr.tbzmed.ac.ir/Abstract/JCVTR_4059_20170921171423
3. Caserta D, Adducchio G, Picchia S, Ralli E, Matteucci E, Moscarini M. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. junio de 2014 [citado 5 de marzo de 2021];30(6):397-402. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2014.887673>
4. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* [Internet]. 20 de octubre de 2009 [citado 10 de abril de 2021];120(16):1640-5. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
5. Otaghi M, Azami M, Khorshidi A, Borji M, Tardeh Z. The association between metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. marzo de 2019 [citado 12 de agosto de 2021];13(2):1481-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402118306015>
6. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2019;20(2):339-52.
7. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* [Internet]. 30 de abril de 2009 [citado 8 de agosto de 2021];2(5-6):231-7. Disponible en: <https://journals.biologists.com/dmm/article/2/5-6/231/2213/A-comprehensive-definition-for-metabolic-syndrome>
8. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2009 [citado 25 de febrero de 2020];15(4):477-88. Disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/dmp008>

9. Chandrasekaran S, Sagili H. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynaecol* [Internet]. octubre de 2018 [citado 13 de febrero de 2020];20(4):245-52. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/tog.12519>
10. Pateguana NB, Janes A. The contribution of hyperinsulinemia to the hyperandrogenism of polycystic ovary syndrome. *J Insul Resist* [Internet]. 2 de julio de 2019 [citado 14 de marzo de 2021];4(1). Disponible en: <https://insulinresistance.org/index.php/jir/article/view/50>
11. Teresa Sir P, Jessica Preisler R, Amiram Magendzo N. Síndrome de ovario poliúístico. diagnóstico y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 6 de abril de 2021];24(5):818-26. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864013702293>
12. Celik E, Turkcuoglu I, Ata B, Karaer A, Kirici P, Eraslan S, et al. Metabolic and carbohydrate characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *J Turk Ger Gynecol Assoc* [Internet]. 7 de diciembre de 2016 [citado 13 de febrero de 2020];17(4):201-8. Disponible en: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_13519/201-208.pdf
13. Ramezani Tehrani F, Rashidi H, Bahri Khomami M, Tohidi M, Azizi F. The prevalence of metabolic disorders in various phenotypes of polycystic ovary syndrome: a community based study in Southwest of Iran. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2014 [citado 13 de febrero de 2020];12(1):89. Disponible en: <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-12-89>
14. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. enero de 2004;81(1):19-25.
15. Yang R, Yang S, Li R, Liu P, Qiao J, Zhang Y. Effects of hyperandrogenism on metabolic abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 26 de febrero de 2020];14(1):67. Disponible en: <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-016-0203-8>
16. Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, Papadakis E, Betsas G, Katsikis I, et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod* [Internet]. 1 de febrero de 2012 [citado 26 de febrero de 2020];27(2):541-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/articlelookup/doi/10.1093/humrep/der418>
17. Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. abril de 2013 [citado 29

- de febrero de 2020];78(4):586-92. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen.12008>
18. Zhao Y, Fu L, Li R, Wang L-N, Yang Y, Liu N-N, et al. Metabolic profiles characterizing different phenotypes of polycystic ovary syndrome: plasma metabolomics analysis. *BMC Med* [Internet]. diciembre de 2012 [citado 26 de febrero de 2020];10(1):153. Disponible en: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-153>
 19. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. A case-control observational study of insulin resistance and metabolic syndrome among the four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *Reprod Health* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 13 de febrero de 2020];12(1):7. Disponible en: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4755-12-7>
 20. Daskalopoulos GN, Karkanaki A, Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG. Is the Risk for Cardiovascular Disease Increased in all Phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome? *Angiology* [Internet]. mayo de 2011 [citado 24 de enero de 2021];62(4):285-90. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0003319711399571>
 21. Clark NM, Podolski AJ, Brooks ED, Chizen DR, Pierson RA, Lehotay DC, et al. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes Using Updated Criteria for Polycystic Ovarian Morphology: An Assessment of Over 100 Consecutive Women Self-reporting Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci* [Internet]. agosto de 2014 [citado 26 de febrero de 2020];21(8):1034-43. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1933719114522525>
 22. Azziz R. Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. julio de 2016 [citado 13 de febrero de 2020];106(1):4-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216612682>
 23. Li H, Li L, Gu J, Li Y, Chen X, Yang D. Should All Women with Polycystic Ovary Syndrome Be Screened for Metabolic Parameters?: A Hospital-Based Observational Study. Yang W-X, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 30 de noviembre de 2016 [citado 18 de febrero de 2020];11(11):e0167036. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0167036>
 24. Tavares A, Rêgo Barros R. The Prevalence of Metabolic Syndrome in the Different Phenotypes of Polycystic Ovarian Syndrome. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet* [Internet]. enero de 2019 [citado 29 de febrero de 2020];41(01):037-43. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1676568>
 25. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod* [Internet]. 1 de octubre de 2012 [citado 29 de febrero de 2020];27(10):3067-73. Disponible en:

<https://academic.oup.com/humrep/articlelookup/doi/10.1093/humrep/des232>

26. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang F-F, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 10 de noviembre de 2017;8(56):96351-8.
27. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* [Internet]. julio de 2003 [citado 1 de marzo de 2020];52(7):908-15. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049503001045>
28. Shin J-A, Lee J-H, Lim S-Y, Ha H-S, Kwon H-S, Park Y-M, et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *J Diabetes Investig* [Internet]. julio de 2013 [citado 27 de febrero de 2020];4(4):334-43. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdi.12075>
29. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res* [Internet]. mayo de 2017 [citado 27 de febrero de 2020];183:57-70. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524416303097>
30. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine* [Internet]. febrero de 2014 [citado 27 de febrero de 2020];45(1):28-36. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-013-9973-3>
31. Coffey S, Bano G, Mason HD. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: A comparison with the general population using the Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire (PCOSQ) and the Short Form-36 (SF-36). *Gynecol Endocrinol* [Internet]. enero de 2006 [citado 27 de febrero de 2020];22(2):80-6. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590600604541>
32. Shorakae S, Boyle J, Teede H. Polycystic ovary syndrome: a common hormonal condition with major metabolic sequelae that physicians should know about: What a physician should know about PCOS. *Intern Med J* [Internet]. agosto de 2014 [citado 9 de mayo de 2020];44(8):720-6. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.12495>
33. Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health Care-Related Economic Burden of the Polycystic Ovary Syndrome during the Reproductive Life Span. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. agosto de 2005 [citado 27 de febrero de 2020];90(8):4650-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2005-0628>
34. Bil E, Dilbaz B, Cirik DA, Ozelci R, Ozkaya E, Dilbaz S. Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome

- phenotype: MetS and PCOS phenotype. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. julio de 2016 [citado 30 de marzo de 2021];42(7):837-43. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jog.12985>
35. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Kermani N. The prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance according to the phenotypic subgroups of polycystic ovary syndrome in a representative sample of Iranian females. 16(6):7.
 36. Gluszek O, Stopinska-Gluszek U, Glinicki P, Kapuscinska R, Snochowska H, Zgliczynski W, et al. Phenotype and Metabolic Disorders in Polycystic Ovary Syndrome. *ISRN Endocrinol* [Internet]. 2012 [citado 2 de marzo de 2020];2012:1-7. Disponible en: <https://www.hindawi.com/archive/2012/569862/>
 37. Sobti S, Dewan R, Ranga S. Metabolic syndrome and insulin resistance in PCOS phenotypes. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* [Internet]. 28 de octubre de 2017 [citado 26 de febrero de 2020];6(11):5067. Disponible en: <http://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/3666>
 38. Carvajal G R, Herrera G C, Porcile J A. ESPECTRO FENOTÍPICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2010 [citado 19 de abril de 2021];75(2). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262010000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 39. Mendonca É, Maggio A, Bagnoli V, Teixeira S, Rosa G, Soares J, et al. Polycystic Ovary Syndrome: Correlation between Phenotypes and Metabolic Syndrome. *J Steroids Horm Sci* [Internet]. 2013 [citado 13 de febrero de 2020];05(02). Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/polycystic-ovary-syndrome-correlation-between-phenotypes-and-metabolic-syndrome-2157-7536.1000132.php?aid=26395>
 40. Melo AS, Vieira CS, Romano LGM, Ferriani RA, Navarro PA. The Frequency of Metabolic Syndrome is Higher Among PCOS Brazilian Women With Menstrual Irregularity Plus Hyperandrogenism. *Reprod Sci* [Internet]. diciembre de 2011 [citado 2 de marzo de 2020];18(12):1230-6. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1933719111414205>
 41. Mendoza M. Prevalencia del Síndrome de Ovarios Poliquísticos en la Fundación Nahím Isaías del Guasmo Sur de Guayaquil año 2009. [Internet]. Tesis Universidad de Guayaquil; 2011. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/1010>
 42. Bacuilima L, Banegas A. Características del síndrome de ovario poliquístico según Rotterdam 2003, en las estudiantes de la facultad de ciencias médicas de la Universidad de Cuenca. [Internet]. Tesis Universidad de Cuenca; 2009. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/19645/3/Med-1532.pdf>

43. Peña S, Salazar Z, Rosendo F, Ochoa S, Cumbe K, Sánchez M. Prevalencia y factores asociados al Ovario Poliquístico en adultas de las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca-Ecuador, 2017. *Rev Venez Farmacol Ter.* 2018;37(3).
44. Boletín Técnico: Registro Estadístico de Defunciones Genrales, 2018 [Internet]. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). 2019 [citado 14 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos_y_defunciones/
45. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013;38.
46. Evans TN, Riley GM. Polycystic ovarian disease (Stein-Leventhal syndrome); etiology and rationale for surgical treatment. *Obstet Gynecol.* agosto de 1958;12(2):168-79.
47. Chéreau A. *Memoires pour servir à l'étude des maladies des ovaires.* Fortin Masson. 1844;
48. Wolf W, Wattick R, Kinkade O, Olfert M. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 20 de noviembre de 2018 [citado 3 de marzo de 2020];15(11):2589. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1660-4601/15/11/2589>
49. Fonseca Villanea C. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 5 de abril de 2021];3(6):9-15. Disponible en: <http://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/130>
50. Çakıroğlu Y, Vural F, Vural B. The inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: association with obesity and IVF outcomes. *J Endocrinol Invest.* agosto de 2016;39(8):899-907.
51. Soni A, Singla S, Goyal S. POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: PATHOGENESIS, TREATMENT AND SECONDARY ASSOCIATED DISEASES. *J Drug Deliv Ther* [Internet]. 6 de septiembre de 2018 [citado 5 de abril de 2021];8(5):107-12. Disponible en: <http://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/1892>
52. Mohamed-Hussein Z-A, Harun S. Construction of a polycystic ovarian syndrome (PCOS) pathway based on the interactions of PCOS-related proteins retrieved from bibliomic data. *Theor Biol Med Model.* 1 de septiembre de 2009;6:18.
53. Winnykamien I. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Medica Hosp Ital B Aires.* 2017;37:10-20.
54. Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperlipidemia in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. febrero de 2018 [citado 26 de febrero de 2020];109(2):356-

- 364.e32. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502821731988X>
55. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. junio de 2006 [citado 4 de marzo de 2020];91(6):2100-4. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2005-1494>
 56. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 8 de diciembre de 1998 [citado 4 de marzo de 2020];95(25):14956-60. Disponible en: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.95.25.14956>
 57. Hiam, Moreno-Asso, Teede, Laven, Stepto, Moran, et al. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Candidate Gene Systematic Reviews and Genome-Wide Association Studies. *J Clin Med* [Internet]. 3 de octubre de 2019 [citado 6 de abril de 2021];8(10):1606. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/10/1606>
 58. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet* [Internet]. 24 de diciembre de 2019 [citado 26 de febrero de 2020];12:249-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6935309/>
 59. Day F, Karaderi T, Jones MR, Meun C, He C, Drong A, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genet*. 2018;14(12):e1007813.
 60. Reproductive Medicine Network, Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, Armstrong LL, Lee JY, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nat Commun* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 10 de mayo de 2020];6(1):7502. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ncomms8502>
 61. Gur EB. Fetal programming of polycystic ovary syndrome. *World J Diabetes* [Internet]. 2015 [citado 29 de enero de 2021];6(7):936. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i7/936.htm>
 62. Shermin S, Noor A, Jahan S. Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review with Recent Updates. *Delta Med Coll J* [Internet]. 23 de febrero de 2020 [citado 6 de abril de 2021];7(2):84-99. Disponible en: <https://banglajol.info/index.php/DMCJ/article/view/45567>
 63. Wang F, Yu B, Yang W, Liu J, Lu J, Xia X. Polycystic ovary syndrome resembling histopathological alterations in ovaries from prenatal androgenized female rats. *J Ovarian Res* [Internet]. 2012 [citado 6 de abril de 2021];5(1):15. Disponible en:

<http://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-2215-5-15>

64. Abbott A DH, Tarantal W, Dumesic D. Fetal, infant, adolescent and adult phenotypes of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Am J Primatol.* 71(9).
65. Calkins K, Devaskar SU. Fetal Origins of Adult Disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. julio de 2011 [citado 6 de abril de 2021];41(6):158-76. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538544211000265>
66. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc* [Internet]. 14 de junio de 2019 [citado 26 de febrero de 2020];3(8):1545-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676075/>
67. Azziz R. Epidemiology, phenotype, and genetics of the polycystic ovary syndrome in adults [Internet]. *UpToDate.* 2020 [citado 3 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-phenotype-and-genetics-of-the-polycystic-ovary-syndrome-in-adults>
68. Crespo RP, Bachega TASS, Mendonça BB, Gomes LG. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. junio de 2018 [citado 6 de abril de 2021];62(3):352-61. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972018000300352&lng=en&nrm=iso&tlng=en
69. Barbieri RL, Hornstein MD. Hyperinsulinemia and Ovarian Hyperandrogenism: Cause and Effect. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. diciembre de 1988 [citado 6 de abril de 2021];17(4):685-703. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852918304055>
70. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 1988;67(3):460-4.
71. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* enero de 1991;72(1):83-9.
72. Checa Vizcaino MA, Espinós Gómez JJ, Matorras Weining R. Síndrome De Ovario Poliquístico. Madrid, España: Médica Panamencana; 2005.
73. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 30 de junio de 2010;8:41.

74. Livadas S, Pappas C, Karachalios A, Marinakis E, Tolia N, Drakou M, et al. Prevalence and impact of hyperandrogenemia in 1,218 women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine* [Internet]. noviembre de 2014 [citado 6 de abril de 2021];47(2):631-8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-014-0200-7>
75. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 de febrero de 2007 [citado 6 de abril de 2021];92(2):405-13. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/2/405/2566757>
76. Barbieri R, Ehrmann D. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults [Internet]. *UpToDate*. 2020 [citado 10 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults>
77. National Health and Medical Research Council. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Monash University; 2018.
78. Bagatin E, Freitas THP de, Rivitti-Machado MC, Ribeiro BM, Nunes S, Rocha MAD da. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol* [Internet]. febrero de 2019 [citado 8 de abril de 2021];94(1):62-75. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962019000100011&lng=en&tlng=en
79. Guzmán D. Alopecia androgenética. *Dermatol Rev Mex*. 2015;59:389-94.
80. Lanzo E, Monge M, Trent M. Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent Girls. *Pediatr Ann* [Internet]. 1 de septiembre de 2015 [citado 6 de abril de 2021];44(9):e223-30. Disponible en: <http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/00904481-20150910-10>
81. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1 de mayo de 2014 [citado 7 de abril de 2021];20(3):334-52. Disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/dmt061>
82. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* [Internet]. enero de 2012 [citado 15 de marzo de 2021];97(1):28-38.e25. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028211025520>

83. ESHRE Capri Workshop Group, Baird DT, Balen A, Escobar-Morreale HF, Evers JLH, Fauser BCJM, et al. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1 de septiembre de 2012 [citado 7 de abril de 2021];18(5):586-99. Disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/dms019>
84. Rasquin Leon LI, Mayrin JV. Polycystic Ovarian Disease (Stein-Leventhal Syndrome). En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 26 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459251/>
85. Glintborg D. Endocrine and metabolic characteristics in polycystic ovary syndrome. 2016;63(4).
86. Barroso TA, Marins LB, Alves R, Gonçalves ACS, Barroso SG, Rocha G de S. Association of Central Obesity with The Incidence of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2017 [citado 27 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2359-4802.20170073>
87. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Boston; 1992. (Blackwell Scientific Publications;).
88. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* [Internet]. febrero de 2009 [citado 7 de abril de 2021];91(2):456-88. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028208013927>
89. Sirmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* [Internet]. diciembre de 2013 [citado 10 de octubre de 2021];1. Disponible en: <http://www.dovepress.com/epidemiology-diagnosis-and-management-of-polycystic-ovary-syndrome-peer-reviewed-article-CLEP>
90. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 3 de marzo de 2020];31(12):2841-55. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/dew218>
91. National Institute of Health. Final Report: Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. 2012; Disponible en: <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf>
92. Escobar-Morreale H, Asuncion M, Calvo R, Sancho J, San Millan J. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in

- epidemiological studies. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1 de noviembre de 2001 [citado 8 de abril de 2021];619-24. Disponible en: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/145/5/619.xml>
93. Khashchenko E, Uvarova E, Vysokikh M, Ivanets T, Krechetova L, Tarasova N, et al. The Relevant Hormonal Levels and Diagnostic Features of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Clin Med* [Internet]. 11 de junio de 2020 [citado 8 de abril de 2021];9(6):1831. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/6/1831>
 94. Misso ML, Tassone EC, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran LJ, et al. Large-Scale Evidence-Based Guideline Development Engaging the International PCOS Community. *Semin Reprod Med*. 2018;36(1):28-34.
 95. Williams T. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Polycystic Ovary Syndr*. 2016;94(2):8.
 96. Ferriman D, Gallwey JD. CLINICAL ASSESSMENT OF BODY HAIR GROWTH IN WOMEN. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. noviembre de 1961 [citado 10 de mayo de 2020];21(11):1440-7. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-21-11-1440>
 97. P. K, A. H. The cut off of Ferriman Gallwey score for PCOS in Asia and the degree of hyperandrogenism indicator. *KnE Med* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 8 de abril de 2021];1(1):186. Disponible en: <http://knepublishing.com/index.php/KnE-Medicine/article/view/640/1967>
 98. Coskun A, Ercan O, Arikan DC, Özer A, Kilinc M, Kiran G, et al. Modified Ferriman–Gallwey hirsutism score and androgen levels in Turkish women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. febrero de 2011 [citado 8 de abril de 2021];154(2):167-71. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211510004690>
 99. Pavii D, Trgovi I. Characteristics of Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome Based on the Rotterdam Criteria in the Croatian Population. *Coll Antropol*. 2013;7.
 100. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6-15.
 101. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. noviembre de 2010;94(6):2197-201.
 102. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria. *Arch Gynecol Obstet*. febrero de 2016;293(2):447-56.
 103. Daan NMP, Jaspers L, Koster MPH, Broekmans FJM, de Rijke YB, Franco OH, et al. Androgen levels in women with various forms of ovarian

- dysfunction: associations with cardiometabolic features. *Hum Reprod Oxf Engl.* octubre de 2015;30(10):2376-86.
104. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* [Internet]. 1 de diciembre de 1988 [citado 10 de abril de 2021];37(12):1595-607. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diab.37.12.1595>
 105. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. febrero de 2018 [citado 10 de mayo de 2020];20(2):12. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-018-0812-z>
 106. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet Lond Engl.* 7 de junio de 2008;371(9628):1927-35.
 107. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care.* octubre de 2002;25(10):1790-4.
 108. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* octubre de 2006;119(10):812-9.
 109. Pokharel DR, Khadka D, Sigdel M, Yadav NK, Acharya S, Kafle RC, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Nepalese type 2 diabetic patients according to WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized criteria. *J Diabetes Metab Disord* [Internet]. diciembre de 2014 [citado 10 de abril de 2021];13(1):104. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1186/s40200-014-0104-3>
 110. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis* [Internet]. agosto de 2017 [citado 10 de abril de 2021];11(8):215-25. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753944717711379>
 111. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2014 [citado 10 de abril de 2021];2014:1-21. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/crp/2014/943162/>
 112. Alowfi A, Binladen S, Irgsous S, Khashoggi A, Khan MA, Calacattawi R. Metabolic Syndrome: Prevalence and Risk Factors among Adolescent Female Intermediate and Secondary Students in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 22 de febrero de 2021 [citado 19 de agosto de 2021];18(4):2142. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/4/2142>
 113. Espósito RC, de Medeiros PJ, de Souza Silva F, Oliveira AG, Soares Aragão CF, Oliveira Rocha HA, et al. Prevalence of the metabolic syndrome according to different criteria in the male population during the

- Blue November Campaign in Natal, RN, Northeastern Brazil. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* [Internet]. agosto de 2018 [citado 19 de agosto de 2021]; Volume 11:401-8. Disponible en: <https://www.dovepress.com/prevalence-of-the-metabolic-syndrome-according-to-different-criteria-i-peer-reviewed-article-DMSO>
114. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 16 de marzo de 2017 [citado 19 de agosto de 2021];14:160287. Disponible en: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2017/16_0287.htm
 115. Hurt RT, Kulisek C, Buchanan LA, McClave SA. The obesity epidemic: challenges, health initiatives, and implications for gastroenterologists. *Gastroenterol Hepatol*. diciembre de 2010;6(12):780-92.
 116. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart J, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr* [Internet]. octubre de 2011 [citado 10 de mayo de 2020];14(10):1702-13. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980010003320/type/journal_article
 117. Escobedo J, Schargrotsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinueza R, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2009 [citado 10 de mayo de 2020];8(1):52. Disponible en: <http://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-8-52>
 118. Ministerio de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición: ENSANUT-ECU 2012. Quito: INEC; 2014.
 119. Otaghi M, Azami M, Khorshidi A, Borji M, Tardeh Z. The association between metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. marzo de 2019 [citado 12 de agosto de 2021];13(2):1481-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402118306015>
 120. Pasquali R. Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome. En: Popovic V, Korbonits M, editores. *Frontiers of Hormone Research* [Internet]. S. Karger AG; 2018 [citado 13 de febrero de 2020]. p. 114-30. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/485995>
 121. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health* [Internet]. 9 de septiembre de 2019 [citado 26 de febrero de 2020];13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6734597/>

122. Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci.* 1 de noviembre de 2019;236:116940.
123. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2010 [citado 25 de febrero de 2020];16(4):347-63. Disponible en: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/dmq001>
124. Kataoka J, Larsson I, Björkman S, Eliasson B, Schmidt J, Stener-Victorin E. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women with severe obesity - Effects of a structured weight loss programme. *Clin Endocrinol (Oxf)*. diciembre de 2019;91(6):750-8.
125. Li Y, Lin H, Pan P, Yang D, Zhang Q. Impact of Central Obesity on Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization. *BioResearch Open Access* [Internet]. agosto de 2018 [citado 26 de febrero de 2020];7(1):116-22. Disponible en: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/biores.2017.0040>
126. Dumesic DA, Phan JD, Leung KL, Grogan TR, Ding X, Li X, et al. Adipose Insulin Resistance in Normal-Weight Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de junio de 2019;104(6):2171-83.
127. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, et al. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4178-88.
128. O'Reilly MW, House PJ, Tomlinson JW. Understanding androgen action in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol.* septiembre de 2014;143:277-84.
129. Organización Mundial de la Salud, Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas. *International ethical guidelines for health-related research involving humans.* Geneva: CIOMS; 2016.
130. Mumusoglu S, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome phenotypes and prevalence: Differential impact of diagnostic criteria and clinical versus unselected population. *Curr Opin Endocr Metab Res* [Internet]. junio de 2020 [citado 5 de octubre de 2021];12:66-71. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451965020300247>
131. Ladrón de Guevara A, Fux-Otta C, Crisosto N, Szafryk de Mereshian P, Echiburú B, Iraci G, et al. Metabolic profile of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome in two Latin American populations. *Fertil Steril* [Internet]. junio de 2014 [citado 5 de octubre de 2021];101(6):1732-1739.e2. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028214001733>

132. Chan JL, Kar S, Vanky E, Morin-Papunen L, Piltonen T, Puurunen J, et al. Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):189.e1-189.e8.
133. Engmann L, Jin S, Sun F, Legro RS, Polotsky AJ, Hansen KR, et al. Racial and ethnic differences in the polycystic ovary syndrome metabolic phenotype. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. mayo de 2017 [citado 13 de febrero de 2020];216(5):493.e1-493.e13. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937817301035>
134. Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, Pepe I, Di Fede G, Rini GB, et al. Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. *Hum Reprod* [Internet]. 1 de septiembre de 2009 [citado 5 de octubre de 2021];24(9):2286-92. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/dep121>
135. Madani T, Hosseini R, Ramezani F, Khalili G, Jahangiri N, Ahmadi J, et al. Metabolic syndrome in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. junio de 2016 [citado 13 de febrero de 2020];60(3):199-204. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972016000300199&lng=en&tlng=en
136. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. noviembre de 2007;67(5):735-42.
137. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. noviembre de 2016 [citado 25 de febrero de 2020];106(6):1510-1520.e2. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216626663>

ANEXO 1: Carta de autorización para la recolección de datos en el Hospital de la Mujer Alfredo G. Paulson, firmada por el Director Técnico de la institución.

Guayaquil, 18 de Marzo del 2021



Señor Dr.
Ivan Altamirano Barcia
Director Técnico
Hospital de la Mujer Alfredo G. Paulson

Yo, **GIANELLA NICOLE MESÍAS GRANJA** (C.I.: 0924653165), estudiante de Medicina de la **UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO (UEES)**, mediante la presente le solicito muy respetuosamente me conceda la autorización de acceso a los datos del Departamento de Estadística para la realización de mi trabajo de Tesis, titulado: "SÍNDROME METABÓLICO EN MUJERES DE EDAD REPRODUCTIVA CON DIFERENTES FENOTIPOS DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. HOSPITAL DE LA MUJER ALFREDO G. PAULSON, 2017-2019". Para dicho propósito, cito el código CIE-10 incluido en la investigación:

E28.2 - Síndrome de Ovario Poliquístico

Por la atención brindada a esta solicitud y su gestión correspondiente, quedo muy agradecida con usted.

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Gianella', written over a horizontal line.

Gianella Nicole Mesías Granja
C.I.: 0924653165

Cautanzada
Ivan Altamirano Barcia
HOSPITAL DE LA MUJER
ALFREDO G. PAULSON
Dr. Ivan Altamirano Barcia
DIRECTOR TÉCNICO