



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Nutrición Clínica Integral

“Efectos sobre el perfil de lípidos y tolerancia a la glucosa al suplementar con Cúrcuma e inositol a mujeres con síndrome de ovario poliquísticos en el estado de Querétaro: Ensayo clínico controlado.”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de:

Maestro en Nutrición Clínica Integral

Presenta

L.N. Yesenia Morales Vences

Dirigido por:

Dra. Ma. Ludivina Robles Osorio

Sinodales

Dra. Ma. Ludivina Robles Osorio

Presidente

Dr. Ernesto Francisco Sabath Silva

Secretario

Dr. Jorge Luis Chávez Servín

Vocal

Mtra. Laura Regina Ojeda Navarro

Suplente

Dr. Oscar Martínez González

Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Fecha de aprobación por el consejo universitario (Enero 2025)
México

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.

Agradecimientos

A lo largo de este camino, muchas personas y organizaciones han sido esenciales para la culminación de este proyecto.

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por el apoyo financiero otorgado a través de la beca, que me permitió dedicarme plenamente a mis estudios de maestría y a la investigación.

A mi directora de tesis, la Dra. Ma. Ludivina Robles, le agradezco su guía, paciencia y confianza durante este proceso. Su compromiso y experiencia fueron fundamentales para la estructuración y desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Cristina Fernández, le extiendo mi más sincero agradecimiento por su invaluable apoyo en la obtención de la muestra para este estudio. Su disposición y aportaciones fueron cruciales para la realización de este proyecto.

A la Dra. Karina de la Torre por su guía durante mis momentos de crisis y su apoyo durante mi formación en la maestría.

Dedicatorias

Dedico este logro a mis padres por ser mi mayor inspiración y apoyo incondicional en cada etapa de mi vida. En especial a mi padre que fue un guía desde el principio, me ayudo a tomar buenas decisiones para lograr mis objetivos y me enseñó que compartir tus ideas te ayuda a tener diferentes puntos de vista que antes no considerabas, que no tienes que apresurar las cosas y sobre todo que no tengo que resolver todo sola.

A mi roomie y amiga Tania, por ser no solo una compañera de casa, sino una amiga invaluable que siempre estuvo dispuesta a ofrecer palabras de ánimo, risas y apoyo cuando más lo necesitaba. Las aventuras foráneas no hubieran sido divertidas sin ti.

A mis compañeras de maestría, que cada sábado me preguntaban como iba avanzando mi proyecto y siempre me dieron ánimos para continuar y sobre todo me recordaban los trámites que se tenían que hacer. Se logró.

A todos ustedes, este logro es tanto mío como suyo.

Índice general

Resumen	7
Abstract.....	8
I. Introducción	9
II. Antecedentes	10
2.1 Fisiopatología	10
2.2 Criterios diagnósticos.....	12
2.3 Manifestaciones clínicas y morbilidades asociadas	14
2.3.1 Hirsutismo	14
2.3.2 Disfunción ovulatoria	14
2.3.3 Morfología de ovarios poliquísticos.....	15
2.3.4 Infertilidad.....	15
2.3.5 Obesidad	15
2.3.6 Resistencia a la insulina	16
2.3.7 Manifestaciones cutáneas	17
2.3.8 Riesgo cardiovascular.....	17
2.3.9 Complicaciones del embarazo	18
2.3.10 Cáncer endometrial	19
2.4 Tratamiento médico.....	19
2.5 Dieta y suplementación	22
2.5.1 Suplementación con inositol en SOP	24
2.5.2 Suplementación con cúrcuma en SOP	25
III HIPÓTESIS.....	26
IV OBJETIVOS.....	26
4.1 OBJETIVO GENERAL:.....	26
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
V METODOLOGÍA	27
5.1 Criterios de selección	27
5.1.1 Criterios de inclusión:	27
5.1.2 Exclusión	28
5.1.3 Eliminación.....	28
5.2 Aspectos bioéticos del estudio	28

Tabla 5.2.1 Operacionalización de variables.....	28
5.4 Metodología.....	29
5.5 Procedimientos y herramientas de trabajo	34
VI Resultados y discusión	35
6.1 Resultados.....	35
6.2 Discusión	42
VIII Referencias	45
IX Anexos.....	50
Anexo 1. Carta de consentimiento informado.....	50
Anexo 2. Temas de educación en SOP.....	53
Anexo.3 Cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) en su versión en español.	54

Índice de Tablas

Tabla 2.2.1. Criterios para el diagnóstico del Síndrome de ovario poliquístico.....	12
Tabla 2.2.2 Fenotipos del Síndrome de Ovario poliquístico y sus características	13
Tabla 5.2.1 Operacionalización de variables.....	28
Tabla 6.1.1. Características basales de las participantes	36
Tabla 6.1.2. Presencia de manifestaciones clínicas basales	36
Tabla 6.1.4 Comparación de medias en periodos activo y placebo.....	37
Tabla 6.1.5 Comparación de cambios en parámetros de interés por periodo	38
Tabla 6.1.6 Comparación de manifestaciones clínicas por periodo	40
Tabla 6.1.7 comparación de dieta por periodo.....	40
Tabla 6.1.8 Apego al tratamiento por conteo de pastillas.....	41
Tabla 6.1.9 apego al tratamiento por SMAQ	42

Índice de Figuras

Figura 5.4.2. Diagrama de escrutinio y selección.....	30
Figura 5.4.2. Diagrama de procedimientos.....	33

Siglas y símbolos

ACTH Hormona Adrenocorticotropa

ACO Anticonceptivos Orales Combinados

AES Androgen Excess Society

AMH Hormona Antimülleriana

ASRM *American Society Of Reproductive Medicine*

DCI D-chiro-inositol

ENSANUT Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ESHRE *European society of human reproduction*

FSH Hormona Folículo Estimulante

GnRH Hormona Liberadora De Gonadotropina

IMC Índice De Masa Corporal

IP3 Inositol Trifosfato

LH Hormona Luteinizante

mHZ megahertz

MI Myo-inositol

NIH *National Institute of Health*

RI Resistencia a la Insulina

SHBG Globulina fijadora de hormonas sexuales

SMAQ Simplified Medication Adherence Questionnaire

SOP Síndrome de Ovario poliquístico

Resumen

Una de las enfermedades endocrinas más frecuentes en mujeres en edad reproductiva es el síndrome de ovario poliquístico (SOP). En mujeres mexicanas se han reportado prevalencias entre el 6 y el 29%, así como mayores prevalencias de hirsutismo, resistencia a la insulina y mayor IMC comparado con mujeres no hispanas. El objetivo de este trabajo es evaluar los efectos de una intervención con suplementos con 700 mg de cúrcuma y 1920 mg myo-inositol + 80 mg de D-chiro-inositol por 12 semanas en pacientes con SOP que presenten niveles alterados de triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y/o resistencia a la insulina sobre estos parámetros, así como evaluar los efectos sobre las manifestaciones clínicas más representativas del síndrome. El estudio es un ensayo clínico controlado aleatorizado cruzado y a doble ciego. La población contempla a participantes de entre 18 a 40 años con diagnóstico de SOP que presenten alguna de las siguientes características: dislipidemia secundaria característica del SOP que puede incluir elevación de niveles séricos de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, disminución de colesterol HDL y/o que presenten resistencia a la insulina. Los resultados del estudio mostraron una mejora en la resistencia a la insulina, el colesterol total y el índice cintura-cadera. Sin cambios significativos en las manifestaciones clínicas más frecuentes del SOP.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina, inositol, suplementación.

Abstract

One of the most common endocrine diseases in women in reproductive age is polycystic ovary syndrome (PCOS). In Mexican women, prevalences ranging from 6% to 29% have been reported, as well as higher prevalences of hirsutism, insulin resistance, and a higher BMI compared to non-Hispanic women. The objective of this study was to evaluate the effects of a 12-week intervention with 700 mg of turmeric supplements and 1920 mg of myo-inositol + 80 mg of D-chiro-inositol in patients with PCOS who present altered levels of triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and/or insulin resistance. This study was a double-blind, randomized, crossover controlled clinical trial. The study population included participants aged 18 to 40 years diagnosed with PCOS who presented with any of the following characteristics: secondary dyslipidemia characteristic of PCOS, which may include elevated serum levels of triglycerides, total cholesterol, and LDL cholesterol, decreased HDL cholesterol, and/or insulin resistance. The study results showed improvements in insulin resistance, total cholesterol, and waist-to-hip ratio. There were no significant changes in the most common clinical manifestations of PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, inositol, supplementation

I. Introducción

En mujeres en etapa reproductiva una de las enfermedades endocrinas más frecuentes es el síndrome de ovario poliquístico, su prevalencia varía entre países, razas, etnias y de acuerdo con los criterios que se utilicen para su diagnóstico. Se han reportado prevalencias entre el 3% y el 26% en distintos estudios y países. (Wolf et al., 2018; Deswal et al., 2020; Giménez-Osorio and Ríos-González, 2020; Vásquez, 2021; Stener-Victorin et al., 2024).

Existen pocos estudios con cohortes grandes que aborden la prevalencia del síndrome, sobre todo en países de Sudamérica y África. Dentro de estos, los criterios de diagnóstico que más se utilizan son los criterios de Rotterdam que por incluir más elementos para el diagnóstico son los mejor aceptados, aunque se ha observado que los estudios que utilizan estos criterios son los que reportan mayores prevalencias comparados con los otros (Wolf et al., 2018; Deswal et al., 2020).

En mujeres mexicanas se han reportado prevalencias entre el 6 y el 29%, dependiendo del criterio diagnóstico, así como mayores prevalencias de hirsutismo, resistencia a la insulina y mayor índice de masa corporal (IMC) comparado con mujeres no latinoamericanas (Carmona-Ruiz et al., 2015; Wolf et al., 2018; Marchesan et al., 2021). Las mujeres con SOP clásico y especialmente las que tienen obesidad central tienden a presentar mayores prevalencias de resistencia a la insulina y dislipidemias (Macut et al., 2017; García-Sáenz et al., 2023), que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (Osibogun et al., 2020; García-Sáenz et al., 2023). En México en mujeres de 20 y más años, las prevalencias de hipercolesterolemia y diabetes fueron de 33.3% y 11.3% según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) siendo de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia para mujeres de más de 20 años (Shamah-Levy et al., 2022).

II. Antecedentes

2.1 Fisiopatología

El funcionamiento de los mecanismos responsables de la maduración del folículo ovárico y su ovulación depende de la actividad de tres órganos: el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios. Cuando alguno de estos no funciona adecuadamente todo el ciclo menstrual se ve afectado por los problemas en el desarrollo del folículo (Fonseca Villanea, 2018; Szczuko et al., 2021).

El SOP incluye un amplio catálogo de signos y síntomas que parten de desórdenes hormonales como cambios en el pulso de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en el hipotálamo, que al acelerarse provoca una liberación abundante de hormona luteinizante (LH) y disminuye la de hormona folículo estimulante (FSH) por la hipófisis. Este desequilibrio en la liberación de hormonas ocasiona que el óvulo no se desarrolle o no pueda ser liberado del folículo alterando el ciclo menstrual produciendo amenorrea secundaria, también llamada amenorrea hipotalámica, y la formación de un “quiste” debido al arresto de la maduración folicular (Patel, 2018; Stener-Victorin et al., 2020).

En el SOP el desarrollo folicular no avanza más allá de la etapa antral, y el folículo detiene su crecimiento y degeneración, acumula líquido folicular y aumenta de tamaño progresivamente, en medida que aumenta, la capa de células de la granulosa se ve afectada ocurriendo atresia y apoptosis (Ablan, 2016; Pietro et al., 2018). Además de la poca maduración de los folículos hay un mayor reclutamiento folicular y una detención del proceso de selección folicular, por lo que se observa un aumento en la cantidad de folículos antrales y preantrales y una ausencia de un folículo dominante (Teresa Sir et al., 2013; Fiorentino et al., 2023).

La hormona antimülleriana (AMH) se secreta en las células de la granulosa; su mayor producción se encuentra durante las etapas antral y preantral del desarrollo folicular, por lo que se relaciona su concentración con la cantidad de folículos en desarrollo. En el SOP se han encontrado mayores concentraciones de AMH que contribuyen a los trastornos de la ovulación, debido a que detiene la maduración del folículo, disminuyendo

la sensibilidad a la FSH y los receptores de LH (Bothou, 2017; Mohammad and Seghinsara, 2017; Wiweko et al., 2018; Stener-Victorin et al., 2024).

Por otra parte, los efectos de las hormonas LH y FSH se ven alterados por el desbalance en la relación LH: FSH que ocurre con los cambios en las pulsaciones de GnRH. Una de las funciones de la LH es estimular la producción de andrógenos por las células de la teca, estos andrógenos se encargan de estimular el crecimiento folicular en las etapas antral temprana y preantral; la FSH por su parte estimula a la aromatasa, una hormona encargada de la conversión de andrógenos a estrógenos; en el SOP ocurre una producción excesiva de andrógenos por el aumento de LH y una baja conversión a estrógenos por la deficiencia de FSH, causando hiperandrogenismo (Dewailly et al., 2016; Tanbo et al., 2018; Ajmal et al., 2019; Szczuko et al., 2021; Shrivastava and Conigliaro, 2023). Este hiperandrogenismo afecta el control negativo de la progesterona, desensibilizando al hipotálamo de la retroalimentación negativa, afectando la secreción de gonadotropinas y aumentando la secreción de andrógenos en las células de la teca que al mantenerse circulantes se pueden aromatizar a estrógenos fuera del ovario generando una acción proliferativa en el endometrio que aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial (Winnykamien, 2017).

Otra hormona que afecta la producción de andrógenos es la insulina, esta junto con la LH incrementa la producción de andrógenos en las células de la teca, así como también disminuye la producción de la principal proteína de unión a testosterona, la globulina fijadora de hormonas sexuales (SGHB), en el hígado incrementando así la cantidad de testosterona circulante libre y agravando el hiperandrogenismo, actúa también modificando la actividad de la AMH (Teresa Sir et al., 2013; Laganà et al., 2018; Szczuko et al., 2021; Stener-Victorin et al., 2024) .

La leptina también afecta el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-ovario modificando la secreción de LH, FSH y GnRH; sirviendo como señal para que el hipotálamo libere LH y la hipófisis genere GnRH. El exceso de adiposidad podría ser el responsable de la disrupción en el funcionamiento de la leptina, ya que los adipocitos

producen hormonas peptídicas (leptina y resistina) así como factores promotores de inflamación (Szczuko et al., 2021).

2.2 Criterios diagnósticos

Muchos investigadores trataron de describir la patología del SOP y propusieron variaciones en el nombre del síndrome; sin embargo, no fue hasta el principio los noventa que el *National Institute of Health* (NIH) patrocinó una conferencia en SOP en la que se propuso la formalización los criterios diagnósticos que después fueron publicados, estos criterios son conocidos como los criterios NIH, y fueron ampliamente utilizados para el diagnóstico y tratamiento del SOP (Szydlarska et al., 2017; Islam et al., 2022).

En 2003 la *European Society of Human Reproduction* (ESHRE) y la *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) llevaron a cabo una conferencia en Rotterdam, con el fin de evaluar los avances en el SOP y redefinir los criterios de diagnóstico; estos se conocen como los criterios de AES y han sido utilizados por ginecólogos, obstetras y el personal de salud para el diagnóstico del SOP, incluso fue adoptado por la guía internacional del SOP y otras guías (Sanchez Gaitan, 2019; Islam et al., 2022).

Tabla 2.2.1. Criterios para el diagnóstico del Síndrome de ovario poliquístico

Criterios para el Diagnóstico del SOP		
	Criterios	Limitaciones
Criterios NIH	Hiperandrogenismo Oligo-anovulación	Requiere ambos criterios para un diagnóstico positivo.

Criterios de Rotterdam	Hiperandrogenismo Disfunción ovulatoria Morfología de ovario poliquístico.	Requiere 2 de 3 criterios para un diagnóstico positivo.
Criterios AES	Hiperandrogenismo Disfunción ovárica (disfunción ovulatoria y/o morfología de ovarios poliquísticos)	Requiere ambos criterios para un diagnóstico positivo

NHI: National Institute of Health

AES: Androgen Excess Society

A partir de los criterios de Rotterdam se generaron cuatro tipos diferentes de SOP (Lizneva et al., 2016; Stener-Victorin et al., 2020; Patel et al., 2022):

- Tipo A, caracterizado por un hiperandrogenismo (hirsutismo) con ciclos intermitentes o ausentes (disfunción ovulatoria) y ovarios con morfología poliquística.
- Tipo B, presentan hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria.
- Tipo C, presentan hiperandrogenismo y ovarios con morfología poliquística
- Y tipo D, que presentan disfunción ovulatoria y ovarios con morfología poliquística.

Tabla 2.2.2 Fenotipos del Síndrome de Ovario poliquístico y sus características

Fenotipos Clásicos		Fenotipos no clásicos	
Fenotipo A	Fenotipo B	Fenotipo C	Fenotipo D

Hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo	
Disfunción ovulatoria	Disfunción ovulatoria		Disfunción ovulatoria
Ovarios con morfología poliquística		Ovarios con morfología poliquística	Ovarios con morfología poliquística
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor disfunción ovárica • Niveles de insulina y resistencia a la insulina elevados • Mayor riesgo de síndrome metabólico • Mayor prevalencia de obesidad • Formas más severas de dislipidemia aterogénica 		<ul style="list-style-type: none"> • Puede o no presentarse disfunción ovárica • Niveles intermedios de resistencia a la insulina • Hirsutismo leve a moderado • Patrón aterogénico de los lípidos intermedio 	

Creada a partir de Escobar-Morreale, H. F. 2018; Neven, A. C. H., J. Laven, H. J. Teede, and J. A. Boyle. 2018; Yalan X., Jie Q., 2022.Rehana R.; Heera U., Hina G., 2024.

2.3 Manifestaciones clínicas y morbilidades asociadas

2.3.1 Hirsutismo

El hirsutismo se caracteriza por la presencia de pelos terminales (medulados y de >5 mm de longitud) en patrones típicamente masculinos. Esto se determina clínicamente de manera visual con ayuda de la escala modificada de Ferriman-Gallwey. Esta escala asigna valores de 0 (no visible) a 4 (Exceso) en 9 áreas del cuerpo, según los valores obtenidos se puede clasificar como pelo terminal anormal cuando se encuentra por encima de 3 pero se requiere de valores mayores a 6 para clasificar a la paciente con hirsutismo. El hirsutismo suele ser una manifestación clínica del hiperandrogenismo y tiende a ser más severo en pacientes con obesidad abdominal, aunque no se presenta en todas las mujeres con SOP y no suele ser un indicador certero de disfunción ovárica. (Legro et al., 2013; Azziz, 2018; Meier, 2018; Martins et al., 2024).

2.3.2 Disfunción ovulatoria

Puede ser generalmente detectada mediante la duración del ciclo. Se sospechan como anovulatorios ciclos que duren más de 35 días o cuando se presentan 10 o menos ciclos al año. En algunos casos la anovulación no se acompaña de la presencia de ciclos muy

largos y en cambio se presenta como polimenorrea o bien eumenorrea (principalmente en quienes presentan hirsutismo). En estos casos, niveles > 5 ng/mL de progesterona en suero durante la fase lútea puede servir como confirmación de ovulación. (Azziz, 2018; Meier, 2018; Islam et al., 2022)

2.3.3 Morfología de ovarios poliquísticos

Al detenerse el desarrollo de los folículos en los ovarios se generan estructuras parecidas a quistes que son visibles en la ultrasonografía transvaginal. Para considerar un ovario con morfología poliquística se pueden considerar dos factores, la presencia, en al menos un ovario, de ≥ 12 quistes (de 2-9 mm) y/o ovarios con un volumen ≥ 10 cm³, visibles en ultrasonido transvaginal (≥ 8 mHz). Estos factores lo diferencian de otras formas de ovarios polifoliculares que pueden ser confundidos con SOP, y que se presentan de manera normal en la adolescencia o pueden presentarse en otras formas de disfunción ovárica. La morfología de ovarios poliquísticos fue uno de los principales criterios diagnósticos para el SOP, sin embargo, se considera un criterio innecesario cuando se presentan hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria (Azziz, 2018; Meier, 2018; Jarrett et al., 2020; Stener-Victorin et al., 2020; Islam et al., 2022).

2.3.4 Infertilidad

La infertilidad fue uno de los primeros signos para el diagnóstico del SOP se define como la incapacidad de lograr un embarazo después de 12 meses de tener relaciones sexuales sin protección. En el SOP esto ocurre como consecuencia de la disfunción ovulatoria a causa de la disrupción de las hormonas LH y FSH. Se estima que el 50% de las mujeres con SOP pueden cursar con infertilidad primaria y alrededor del 25% cursan con infertilidad secundaria (Legro et al., 2013; Laganà et al., 2018; Aillón-Maroto and Recalde-Navarrete, 2023; Shrivastava and Conigliaro, 2023; Stener-Victorin et al., 2024).

2.3.5 Obesidad

La obesidad en el SOP tiene una prevalencia diversa en diferentes países, puede ir del 30 al 70% dependiendo del país. La obesidad genera un estado de inflamación y estrés oxidativo, este estado daña la maduración de los óvulos, en mujeres con SOP esta pobre

maduración de los óvulos se relaciona con una disminución en las tasas de implantación, por lo que las mujeres con SOP que presentan obesidad tienden a tener mayor dificultad para concebir (Legro et al., 2013; Zeng et al., 2020).

Por otra parte, también se relaciona al exceso de grasa abdominal con el hiperandrogenismo. El estrés oxidativo estimulado por lípidos puede ser una de las principales causas del aumento de andrógenos libres; y pese a que no todas las mujeres con hiperandrogenismo presentan obesidad, el exceso de andrógenos ha demostrado estimular la acumulación de grasa abdominal que puede causar disfunción del tejido adiposo, generando más estrés oxidativo y promoviendo la resistencia a la insulina (Zeng et al., 2020; Szczuko et al., 2021).

3.3.6 Resistencia a la insulina

La exposición a un exceso de andrógenos tiene como consecuencia un aumento en el número de células β , que provoca una función pancreática alterada que resulta en una respuesta de hiperinsulinemia a la glucosa; en las pacientes con SOP esto se acompaña por una disminución en la sensibilidad periférica a la insulina junto con una disminución del transporte de glucosa mediado por la insulina, que se puede relacionar con la disminución del transportador GLUT 4 en los adipocitos (Macut et al., 2017; Stener-Victorin et al., 2024).

En pacientes con SOP se han realizado estudios que muestran una relación entre los bajos niveles de adiponectina y la resistencia a la insulina; lo que sugiere que podría utilizarse como un marcador adecuado de resistencia a la insulina; en cuanto a otras adipocinas aún se encuentran resultados confusos (Polak et al., 2017; Gunturiz Albarracín and Forero Torres, 2020; Monteagudo Peña et al., 2022b).

Las mujeres con SOP clásico y especialmente las que tienen obesidad central tienden a presentar mayores prevalencias de resistencia a la insulina, aunque el fenotipo A parece ser más insulino-resistente que el fenotipo B, el fenotipo D tiene moderada relación con

la resistencia a la insulina, pero el fenotipo C no parece tener relación directa con la resistencia a la insulina a menos que se presente obesidad central (Macut et al., 2017; Monteagudo Peña et al., 2022a; Shrivastava and Conigliaro, 2023).

2.3.7 Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones en la piel más comunes en mujeres con SOP son acné, alopecia, acrocordones y acantosis nigricans. La acantosis nigricans es una manifestación clínica de la resistencia a la insulina, aunque también puede deberse al desbalance hormonal con el que cursan las pacientes con SOP, es esperado observar acantosis nigricans en cuello, axilas y muslos, pero no es común en pacientes con SOP que no cursan con obesidad central o exceso de adiposidad (Patel, 2018; Islam et al., 2022; Martins et al., 2024).

Otra señal de la resistencia a la insulina que podemos observar en mujeres con SOP son los acrocordones, unas lesiones cutáneas pedunculadas, pequeñas y suaves que suelen aparecer en la zona del cuello, axilas e ingles, aunque pueden aparecer en cualquier zona de la piel. Suelen medir entre 2 y 5 milímetros, aunque en ocasiones pueden ser más grandes. Estas lesiones son benignas, pero causan incomodidad e inseguridad en las mujeres que las presentan. Suelen presentarse con mayor frecuencia en mujeres con obesidad y tienden a ser más comunes conforme avanza la edad (Singh et al., 2020; Belgam Syed et al., 2024).

Al contrario del acné y el hirsutismo, la mayoría de los estudios de mujeres con alopecia revelan un nivel relativamente bajo de prevalencia de hiperandrogenemia. Debido a que muchas causas pueden contribuir a la pérdida de cabello no se considera que tenga un valor predictivo sobre el hiperandrogenismo (Teede et al., 2018).

2.3.8 Riesgo cardiovascular

Una de las razones que se han asociado a la alta morbilidad de enfermedades cardiovasculares en el SOP es el hiperandrogenismo, que ha sido asociado con obesidad

central, otro factor que se ha asociado es el efecto de la insulina en el perfil de lípidos, que modifica la producción de fosfolípidos, ácidos grasos libres y lípidos bioactivos; aunado a esto también se observa un perfil de riesgo al presentar hipertensión y apnea obstructiva, más común en pacientes que presentan el fenotipo A que en los otros fenotipos. Se ha reportado evidencia anatómica de aumento del grosor de la íntima-media de la arteria carótida y calcificación de la arteria coronaria que son marcadores de enfermedad coronaria y aterosclerosis; aun tras ajustar para edad e índice de masa corporal (Legro et al., 2013; Teede et al., 2018; Ganie et al., 2019).

El SOP como factor independiente para desarrollar enfermedades cardiovasculares aún no está confirmado por la falta de estudios a largo plazo con cohortes suficientes (Neven et al., 2018; Teede et al., 2018; Ganie et al., 2019; Monteagudo Peña et al., 2022b).

2.3.9 Complicaciones del embarazo

El SOP es la causa más común de infertilidad anovulatoria, por lo que cuando se presenta anovulación u oligoanovulación, el tratamiento debería enfocarse en mejorar la función ovulatoria (Teede et al., 2018; Palomba et al., 2021).

Independientemente de la baja fertilidad de las pacientes con SOP, al embarazarse tienen mayor riesgo de presentar resultados perinatales adversos y también el SOP contribuye a una alteración en el ambiente intrauterino que incrementa el riesgo de complicaciones en el embarazo que parecen ser más frecuentes en mujeres con SOP hiperandrogénico, aunque no se ha demostrado que tenga relación con el IMC (Neven et al., 2018; Valent and Barbour, 2021).

En un meta análisis entre mujeres que se sometieron a fecundación in vitro, el SOP se asoció con tasas de aborto más elevadas, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, alumbramiento pretérmino, también se ha asociado con bebés pequeños o grandes para la edad gestacional; siendo la diabetes gestacional la complicación más común (Neven et al., 2018; Valent and Barbour, 2021).

2.3.10 Cáncer endometrial

Se han hecho asociaciones entre el SOP y cáncer endometrial que muestran un riesgo de 2 a 6 veces mayor, aunque no está muy claro el mecanismo por el cual se presenta, si se presentan claros factores de riesgo como obesidad, diabetes, síndrome metabólico y anovulación. Otro factor asociado es la inflamación endometrial incrementada que se manifiesta como un elevado factor de necrosis tumoral y otras citoquinas pro inflamatorias que incrementan la proliferación de las células endoteliales y afectan el metabolismo resultando en metabolitos carcinogénicos (Neven et al., 2018: 4; Palomba et al., 2021).

Pese a que el riesgo absoluto de cáncer endometrial es bajo, se recomienda investigación con ultrasonido y/o biopsia endometrial cuando exista endometrio persistentemente engrosado, amenorrea prolongada, sangrado vaginal anormal o exceso de peso (Neven et al., 2018; Teede et al., 2018)

2.4 Tratamiento médico

Al existir diferentes tipos y manifestaciones del SOP el tratamiento no puede ser universal, se deberá individualizar de acuerdo a los síntomas, signos y previendo el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. Uno de los principales parteaguas en el tratamiento será el deseo de embarazo de la paciente; por lo que se puede dividir el tratamiento en dos tipos: por fines reproductivos o por fines no reproductivos. (Escobar-Morreale, 2018; Neven et al., 2018; Ortiz-Flores et al., 2019; Islam et al., 2022)

En el caso de las pacientes que no tienen fines reproductivos la primera línea de tratamiento son los anticonceptivos orales (ACO) que se utilizan por su función en la regulación hormonal del ciclo menstrual, siempre y cuando la paciente no presente contraindicaciones o rechazo por este tratamiento. Los ACO han demostrado que aparte de controlar el ciclo menstrual, también disminuyen el hirsutismo, acné y a largo plazo reducen los niveles de testosterona total y libre, androstenediona y el sulfato de dehidroepiandrosterona. No se ha observado que tengan impacto en el estado de ánimo o la libido, ni tampoco cambios significativos en los índices de depresión y ansiedad (Neven et al., 2018; Ortiz-Flores et al., 2019; Shrivastava and Conigliaro, 2023).

Las recomendaciones para el uso de ACO son utilizar las dosis efectivas más bajas, sobre todo en mujeres adolescentes, y utilizar anticonceptivos combinados que han demostrado tener mayor efectividad en el tratamiento del SOP, se prefiere que contengan progestágeno con baja afinidad por el receptor de andrógenos o del perfil anti androgénico, siendo el norgestimato y el dienogest los que se han asociado a un riesgo de trombosis menor. El etinilestradiol con citrato de ciproterona es el ACO de elección cuando se trata a pacientes con hirsutismo moderado o grave, aunque si persiste después de seis a doce meses de tratamiento, o no se observa mejoría, se recomienda añadir un fármaco anti androgénico, siendo el más común la espironolactona que también se utiliza para reducir el acné junto con retinoides (Bednarska and Siejka, 2017; Neven et al., 2018; Ortiz-Flores et al., 2019; Islam et al., 2022).

Para aquellas mujeres que rechacen o tengan contraindicación en el uso de ACO se recomienda como alternativa el uso cíclico de progestágenos, o dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos, preferentemente los que sean liberadores de levonogestrel con fines de prevención de complicaciones como hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio a largo plazo (Ortiz-Flores et al., 2019).

En mujeres con SOP y obesidad severa la cirugía bariátrica se presenta como una opción atractiva, ya que ha demostrado mejorar la disfunción menstrual (ovulación y fertilidad) y el hirsutismo, disminuir los niveles de testosterona e incrementar en la respuesta a la insulina. Los criterios para recomendar la cirugía bariátrica en mujeres con SOP es igual que en la población general, y se recomienda que se lleve un acompañamiento nutricional en la fase de pérdida rápida de peso para evitar las deficiencias nutricionales y mantener la pérdida de peso a largo plazo. La cirugía bariátrica no se recomienda en tratamientos con fines reproductivos ya que, si bien ha demostrado mejorar la fertilidad, otros estudios la han relacionado con resultados adversos en el embarazo (restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro y complicaciones de la cirugía) (Escobar-Morreale, 2018; Neven et al., 2018; Ortiz-Flores et al., 2019; Hu et al., 2022; Di Lorenzo et al., 2023) .

Para pacientes con fines reproductivos el primer paso es evaluar la fertilidad de su pareja, si este presenta dificultades reproductivas deberán dirigirse a clínicas de reproducción asistida. En caso de que la pareja no tenga problemas de fertilidad se debe evaluar la ovulación, en caso de ser leve se puede valorar la ovulación por medio de la temperatura basal y/o métodos bioquímicos en orina. Cuando la disfunción ovulatoria dificulta la predicción de la ovulación o la ovulación no exista se utilizan fármacos que promuevan la ovulación como el letrozol y el citrato de clomifeno junto con gonadotropinas y metformina (Escobar-Morreale, 2018; Neven et al., 2018; Ortiz-Flores et al., 2019; Islam et al., 2022).

El letrozol es la primera opción para inducir la ovulación, es un inhibidor selectivo no esteroideo de la aromatasa, libera al hipotálamo de la retroalimentación negativa estimulando la secreción de FSH. El citrato de clomifeno por su parte es más utilizado para inducir la ovulación en adolescentes que no sean candidatas para el uso de ACO, este es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, incrementa el pulso de GnRH e incrementa la producción de FSH. Cuando los promotores de ovulación fallan se agregan las gonadotropinas al tratamiento, aunque se han relacionado con síndrome de hiperestimulación ovárica por lo que su uso debe ser supervisado estrictamente (Neven et al., 2018; Ortiz-Flores et al., 2019; Akre et al., 2022).

La metformina se suele utilizar junto con el citrato de clomifeno para mejorar la fertilidad y el índice de ovulación, así como reducir el riesgo de hiperestimulación ovárica. A pesar de que se indica en mujeres que buscan embarazarse no se recomienda su uso durante el embarazo. Pese a no ser un medicamento de primera línea en el tratamiento del SOP si suele utilizarse de manera frecuente, sobre todo en pacientes con resistencia a la insulina y como coadyuvante en la modificación de estilos de vida. La metformina disminuye los niveles de insulina, esto afecta a la secreción de andrógenos a nivel ovárico, por lo que tiene un efecto favorable en el ciclo menstrual, niveles de glucosa en ayuno, insulina en ayuno, testosterona, triglicéridos y LH. Se ha demostrado que la metformina ayuda a disminuir el riesgo cardio metabólico, reduciendo la dislipidemia y favoreciendo la pérdida de peso (Bednarska and Siejka, 2017; Neven et al., 2018; Ortiz-Flores et al., 2019; Akre et al., 2022).

2.5 Dieta y suplementación

Así como en el tratamiento farmacológico, aún no se ha definido cual es la dieta óptima para el tratamiento nutricional del SOP, esta dependerá de las características individuales de la paciente, sus preferencias y los tipos de dieta previos que haya tenido. Las recomendaciones generales para pacientes con SOP incluyen dietas bajas en carbohidratos o con baja carga glucémica, limitar las grasas saturadas, grasas trans, azúcares refinados (especialmente evitar la fructosa ya que puede agravar los cambios endocrinos) y sal; dietas reducidas en calorías hasta lograr una reducción del 5 al 15% del peso (en el caso de presentar sobrepeso), y en general mejorar la selección de alimentos con respecto a patrones de alimentación previos. Siempre se recomienda que se acompañe de cambios en los estilos de vida como la disminución del consumo de alcohol y tabaco, y el aumento en actividad física (Neven et al., 2018; Teede et al., 2018; Rodríguez Paris et al., 2020; Calcaterra et al., 2021; Szczuko et al., 2021; Di Lorenzo et al., 2023).

Los principales tipos de dietas que se utilizan en el SOP son las bajas en carbohidratos debido a su relación con la disminución de la resistencia a la insulina y mejora en el colesterol total, así como una mayor pérdida de peso y cambios favorables en la composición corporal. Este tipo de dieta se caracteriza por un consumo de no más de 30% del valor calórico total de carbohidratos al día. Los otros macronutrientes también se verán modificados, ya sea aumentados o disminuidos, teniendo dietas bajas en carbohidratos y altas en proteína o bien dietas bajas en carbohidratos y altas en lípidos, como la dieta cetogénica (Teede et al., 2018; Rodríguez Paris et al., 2020; Szczuko et al., 2021).

La dieta cetogénica ha sido de las más utilizadas en el tratamiento del SOP, donde el consumo de carbohidratos se limita a 50 g o menos al día. Este tipo de dieta en mujeres con SOP ha evidenciado una pérdida de peso acelerada, mejoras en los niveles de glucosa e insulina después de 12 semanas, mejora de la composición corporal, la insulina en ayuno, y corregir la hiperinsulinemia. Se recomienda la dieta cetogénica para personas que han fracasado en otro tipo de tratamientos para pérdida de peso o aquellas

que requieren una pérdida de peso rápida, pero aunque podría parecer una gran opción para el tratamiento este tipo de dieta solo se considera segura en ciclos cortos y no existe evidencia de sus efectos a largo plazo, aunque algunos estudios han demostrado que después de dos a tres años hay una recuperación del peso perdido y se relaciona con deficiencias de vitaminas hidrosolubles (Rodriguez Paris et al., 2020; Calcaterra et al., 2021; Szczuko et al., 2021).

Las dietas con bajo índice glicémico también son utilizadas, aunque principalmente en pacientes con SOP y resistencia a la insulina, también mejoran el perfil lipídico, la presión arterial, niveles de testosterona, FSH y SHBG. Aunado a estas mejoras se añade un impacto positivo sobre la fertilidad, mejorando el número de ciclos ovulatorios, que podría deberse a una disminución en los niveles de andrógenos, secundario a la mejora de la resistencia a la insulina, facilitando el tratamiento de infertilidad (Rodriguez Paris et al., 2020; Calcaterra et al., 2021).

La dieta mediterránea también es ampliamente usada en pacientes con SOP, aunque el apego a este tipo de dieta fuera de la zona mediterránea aún sigue siendo un reto. Los principales componentes que vuelven atractiva a la dieta mediterránea son los carbohidratos de bajo índice glicémico, los antioxidantes, vitaminas, fibra y grasas insaturadas. La dieta mediterránea puede proteger contra enfermedades como obesidad, diabetes tipo 2, hígado graso no alcohólico, enfermedades cardiovasculares, cáncer de mama y enfermedad renal, esto se asocia con el efecto que generan este tipo de nutrientes sobre los marcadores de inflamación y estrés oxidativo. A diferencia de la dieta cetogénica, la dieta mediterránea es adecuada a largo plazo y su consumo de vitaminas es adecuado, también se ha asociado con la disminución del peso en mujeres con sobrepeso, aunque de una manera menos acelerada que con la dieta cetogénica (Calcaterra et al., 2021; Che et al., 2021; Di Lorenzo et al., 2023).

Debido a que la ganancia de peso es mayor en mujeres con SOP, las intervenciones no deben solo buscar una pérdida de peso sino también estrategias que puedan ser sostenidas a largo plazo para evitar la recuperación del peso. En mujeres con SOP y sobrepeso las guías recomiendan una pérdida de 5 a 15% del peso para observar

mejoras en el hirsutismo, la sensibilidad a la insulina y el índice de andrógenos circulantes, que se traduce en una mejora en el ciclo menstrual (Teede et al., 2018; Pimenta Neves et al., 2020; Rodriguez Paris et al., 2020; Che et al., 2021)

2.5.1 Suplementación con inositol en SOP

Se conocen nueve isómeros diferentes del inositol (cis-,epi-, allo-, myo-, neo -, scyllo-, L-chiro -, D-chiro- , y muco-inositol) y algunos juegan un papel importante en los procesos celulares. El myo- inositol (MI) y el D-chiro-inositol (DCI) tienen especial importancia en el tratamiento del SOP debido a su papel como moduladores de la sensibilidad a la insulina y segundo mensajero de las gonadotropinas en el ovario (Laganà et al., 2018; Bizzarri et al., 2023).

El MI es un segundo mensajero para la FSH y la LH, a diferencia de la vía principal (cAMP/PKA) para la esteroideogénesis la vía del MI requiere concentraciones mayores de aromatasa y una mayor densidad de los receptores que activan a la proteína Gq, modulando la actividad de LH/FSH y liberando diacilglicerol e inositol trifosfato (IP3), que controla la liberación de calcio intracelular. La regulación de FSH y LH activa la vía del MI que junto con el aumento en la concentración de calcio promueve la liberación del óvulo maduro debido a que los receptores de IP3, dependientes de calcio, son necesarios para la maduración de los óvulos en las etapas finales de su desarrollo (Laganà et al., 2018; Merviel et al., 2021; Szczuko et al., 2021).

Por su parte el DCI se ha relacionado con la sensibilidad a la insulina y la síntesis de glucógeno. En tejidos insulino-dependientes se ha observado que se requiere una regulación entre la relación MI:DCI que se ve alterada en cuanto se presenta RI. En mujeres sanas se ha reportado una relación 100:1 y en mujeres con SOP se ha encontrado en 0.2:1, un desbalance parecido se ha encontrado en personas con diabetes mellitus tipo 2 y se ha asociado a la disponibilidad reducida de DCI. La regulación de esta relación se da por la enzima epimerasa que es regulada por la insulina. En modelos animales se ha explicado este desbalance con una reducción en la conversión del MI a DCI que se asoció con una reducción de la actividad de la epimerasa. En las células de la teca, al no ser dependientes de insulina, se aumenta la epimerización de MI a DCI

creando una deficiencia de MI en el folículo que desregula la producción de FSH lo que nos lleva a generar óvulos inmaduros y de baja calidad, produciendo anovulación (Laganà et al., 2018; Calcaterra et al., 2021; Merviel et al., 2021).

La suplementación con inositol aún no se ha estandarizado, se han comparado los beneficios entre suplementar un solo tipo o la combinación de ambos y se ha reportado que la administración oral de DCI con dosis de 500 a 1200 mg por 8 a 24 semanas disminuye la presión arterial, las concentraciones de colesterol y triglicéridos, la glucosa en ayuno, los niveles de glucosa en test de tolerancia a la glucosa y el índice cintura cadera, así como también restaura la regularidad menstrual de un 60 a 86%; por su parte el MI en dosis de 2000 a 4000 mg por 12 a 24 semanas produce efectos similares sobre los triglicéridos, la presión arterial y la sensibilidad a la insulina, sin embargo también mejoró las concentraciones de testosterona total y libre, aumentó la SHGB, y restauró la ovulación en un 88%. En comparación a las monoterapias la combinación de MI y DCI demostró mejorar el perfil hormonal y metabólico de manera más rápida que cuando se administran por separado y la evidencia apunta a que la suplementación debe darse en una proporción sérica de 40:1 (Laganà et al., 2018; Nordio et al., 2019; Calcaterra et al., 2021; Merviel et al., 2021)

En un metaanálisis donde se reportaron los resultados de 41 estudios sobre diferentes tipos de suplementos utilizados para tratar el SOP y sus efectos en peso, IMC, metabolismo de la glucosa, metabolismo de lípidos, hiperandrogenismo y respuesta inflamatoria; se reportó que la suplementación con inositol tiene un efecto significativo en la reducción de peso, siendo el más efectivo de los suplementos estudiados para reducir el IMC, así como ser de los más efectivos para reducir la glucosa en ayuno y el más efectivo en mejorar el índice HOMA-IR. Aunque no tuvo tanto impacto en el metabolismo de lípidos o la respuesta inflamatoria así como también ha demostrado tener menos efectos adversos que la metformina (Greff et al., 2023; Hu et al., 2023).

2.5.2 Suplementación con cúrcuma en SOP

La curcumina es un polifenol obtenido de la planta *cúrcuma longa*, una raíz de la familia *Zingiberaceae*, posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas.

Cada porción de cúrcuma deshidratada contiene hasta un 8% de curcumina, siendo el polifenol de mayor concentración en la cúrcuma (Ahmad et al., 2020).

La curcumina mejora el metabolismo de la glucosa estimulando la fosfatidil inositol cinasa, que regula el transportador Glut 4, por lo que se ha demostrado que su suplementación mejora los índices HOMA y QUICKI, la insulina sérica y la glucosa en ayuno. Aunado a esto, la curcumina también mejora el perfil lipídico debido a que suprime la expresión de proteínas que median la absorción de colesterol y activa la lipoproteína lipasa mejorando el metabolismo de lípidos, disminuye los niveles de peróxidos lipídicos circulantes y el colesterol total y aumenta el HDL. La lipoproteína lipasa hidroliza a los triglicéridos que se encuentran en los quilomicrones y en las VLDL para que puedan ser absorbidos en forma de ácidos grasos libres y glicerol, esto disminuye los niveles circulantes de triglicéridos y VLDL por lo que mejora el perfil lipídico (Geldenhuys et al., 2017; He et al., 2018: 4; Li et al., 2020; Arrieta). La administración de 500 mg de curcumina por 12 semanas produjo una modificación positiva en el perfil de lípidos y una disminución de peso. Algunos estudios han relacionado la suplementación con curcumina con la disminución de factores promotores de inflamación como interleucinas, factor de necrosis tumoral y caspasas a nivel ovárico (Calcaterra et al., 2021; Jabczyk et al., 2021; Kamal et al., 2021).

III HIPÓTESIS

La administración de una suplementación con cúrcuma e inositol mejora el nivel de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos o resistencia a la insulina en pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico comparado con las que no consumen suplementos.

IV OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar los efectos de una intervención con suplementos de 700 mg de cúrcuma y 1920 mg MI + 80 mg de DCI inositol por 12 semanas en pacientes con SOP que

presenten niveles alterados de triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y/o resistencia a la insulina sobre estos parámetros.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar los efectos de la suplementación con cúrcuma e inositol sobre el perfil de lípidos (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos).
- Evaluar los efectos de la suplementación con cúrcuma e inositol sobre la resistencia a la insulina (glucosa en ayunas, insulina e índice HOMA IR).
- Evaluar los efectos de la suplementación con cúrcuma e inositol en parámetros antropométricos (peso, IMC, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, índice cintura cadera).
- Evaluar los efectos de la suplementación con cúrcuma e inositol en las manifestaciones clínicas del SOP (acné, hirsutismo, acantosis)

V METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado, aleatorizado, cruzado y a doble ciego.

Universo de trabajo y tamaño de muestra:

La población de estudio fueron pacientes con diagnóstico de SOP de 18 a 45 años que presentaban alguno de los siguientes: resistencia a la insulina, niveles elevados de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL o disminución del colesterol HDL.

5.1 Criterios de selección

5.1.1 Criterios de inclusión:

- 1) Mujeres con diagnóstico de SOP por criterios de Rotterdam de 18 a 45 años de edad.
- 2) Que tuvieran dislipidemia secundaria característica del SOP (hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo y colesterol LDL normal o elevado).
- 3) Que presentaron resistencia a la insulina con tratamiento estándar indicado al momento.

- 4) Que firmaron el consentimiento informado.

5.1.2 Exclusión

- 1) Que tuvieran dislipidemia primaria diagnosticada previamente.
- 2) Pacientes que presentaban menopausia o signos de que se encontraban en perimenopausia (síntomas vasomotores o perfil hormonal hecho recientemente en el que los niveles de hormonas indiquen se encuentra en la perimenopausia)
- 3) Que no aceptaron realizar los análisis bioquímicos o firmar el consentimiento informado.

5.1.3 Eliminación

- 1) Pacientes que no tengan adherencia al tratamiento.
- 2) Pacientes a quienes se les hayan realizado ooforectomías bilaterales.
- 3) Pacientes que no quisieron terminar el estudio.

5.2 Aspectos bioéticos del estudio

El estudio se llevó a cabo con base en los principios descritos en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica, así como lo estipulado en la ley general de salud, procurando el bienestar de los participantes y protegiendo sus datos personales. La toma de muestras se realizó por personal capacitado y una vez utilizadas las muestras fueron desechadas con forme a la normativa correspondiente para residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI). Dichas muestras fueron utilizadas únicamente para fines relacionados con el presente estudio. Cada una de las participantes recibió y firmo una carta de consentimiento informado (anexo 1) donde se detallaron beneficios y riesgos de participar en el estudio, así como la libertad de abandonar el estudio sin repercusiones.

Tabla 5.2.1 Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Definición	Clasificación	Nivel de medición	Escala de medición

Triglicéridos	Continua	Triglicéridos en suero	Cuantitativa	mg/dl	Escala numérica
Índice HOMA IR	Continua	El producto de la glucosa en ayuno (en mg/dl) y la insulina en ayuno (en μ U/ml) dividido entre la constante 405	Cuantitativa		Escala numérica
Colesterol total	Continua	Colesterol total en suero	Cuantitativa	mg/dl	Escala numérica
Colesterol HDL	Continua	Colesterol HDL en suero	Cuantitativa	mg/dl	Escala numérica
Colesterol LDL	Continua	Colesterol LDL en suero	Cuantitativa	mg/dl	Escala numérica
Insulina	Continua	Insulina en suero en ayuno	Cuantitativa	μ U/ml	Escala numérica
glucosa	Continua	Glucosa en suero en ayuno	Cuantitativa	mg/dl	Escala numérica

5.4 Metodología

Escrutinio de pacientes

Se realizó el escrutinio de posibles participantes de acuerdo a los criterios de selección a mujeres con diagnóstico conocido de SOP. Se identificó a 518 posibles participantes que cumplieran con los criterios de selección y se les invito a participar mediante llamadas telefónicas.

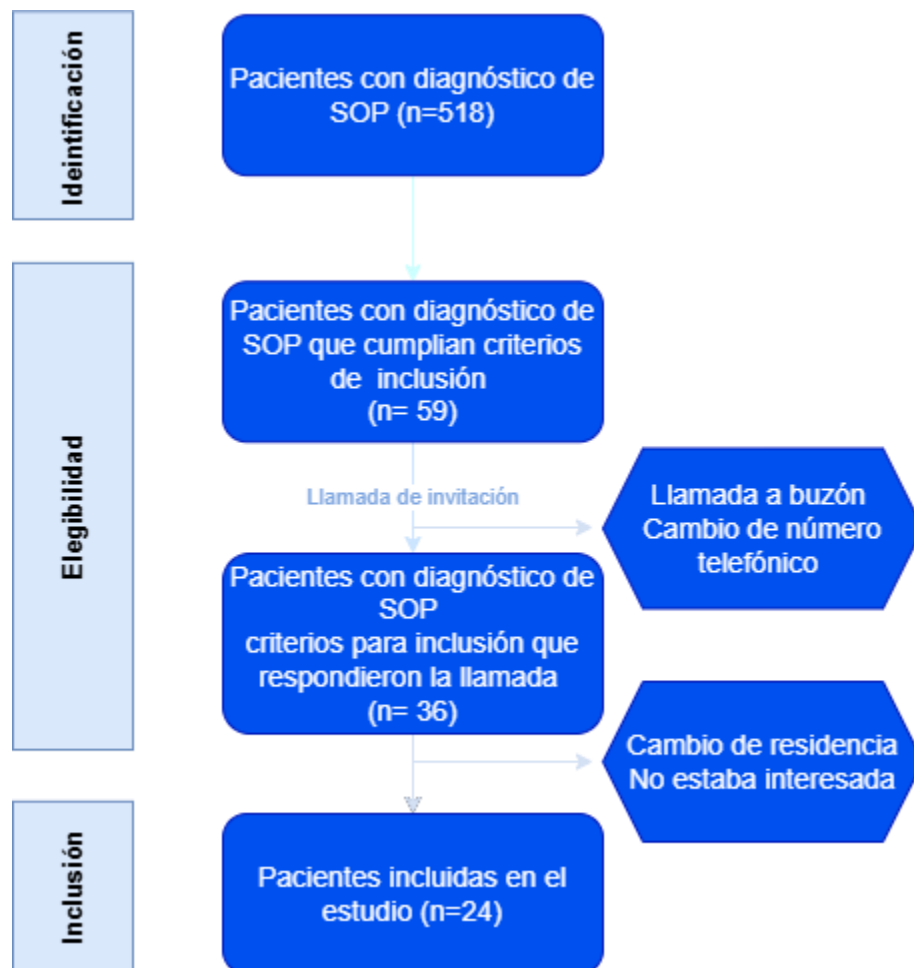


Figura 5.4.2. Diagrama de escrutinio y selección

Quienes aceptaron participar firmaron un consentimiento informado y se asignaron aleatoriamente en dos grupos, sin que el investigador o la participante supiera en que grupo se encuentran. 24 mujeres fueron incluidas para iniciar el estudio, de las cuales 13 terminaron las dos etapas de suplementación, 2 no completaron ninguna etapa porque

decidieron abandonar el estudio y 9 solo terminaron una etapa de suplementación por diversas razones.

Antes de iniciar la suplementación se tomaron medidas antropométricas, se realizaron cuestionarios sobre antecedentes ginecológicos y se tomaron muestras de sangre para analizar el perfil de lípidos y metabolismo de la glucosa basales.

En la etapa 1 el grupo A consumió 1 capsula con 700 mg de cúrcuma y 2 capsulas con 960 mg MI + 40 mg de DCI. y el grupo B: 3 capsulas placebo del mismo tamaño y color que las del grupo A que contendrán almidón de maíz.

Esta etapa duró 12 semanas con un seguimiento mensual sobre adherencia al tratamiento mediante un cuestionario de adherencia y conteo de pastillas sobrantes en los frascos, recordatorio de 24 horas y cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. Durante estas sesiones también se realizaron las sesiones educativas viendo un tema por mes (anexo 2).

Al finalizar las 12 semanas se tuvo un periodo de lavado que duró 2 semanas. Al terminar el periodo de lavado se realizó el cruce de la intervención, se tomaron muestras de sangre antes de iniciar el segundo periodo de suplementación y se tomaron nuevamente medidas antropométricas y se cuestionará sobre cambios en las manifestaciones clínicas del SOP.

Etapa 2, por 12 semanas el grupo A consumió 3 cápsulas de placebo capsulas placebo del mismo tamaño y color que las del grupo B que contenían almidón de maíz y el grupo B consumió 1 cápsula con 500 mg de curcumina y 2 capsulas 960 mg MI + 40 mg de DCI.

Durante esta etapa se repitió el mismo seguimiento que en la etapa 1. Con un seguimiento mensual sobre adherencia al tratamiento mediante un cuestionario de adherencia (anexo 3) y conteo de pastillas sobrantes en los frascos, así como recordatorios de 24 horas y frecuencias de consumo de alimentos para evaluar la composición de la dieta e identificar cambios en los diferentes periodos.

Durante estas sesiones también se realizaron las sesiones educativas viendo un tema por mes. También se tomó la muestra de sangre final del estudio al terminar el tratamiento y se repitieron las medidas antropométricas y cuestionario de manifestaciones clínicas.

Al finalizar el segundo periodo de intervención se descubrió el ciego y se analizó la información y se entregaron resultados a las participantes.

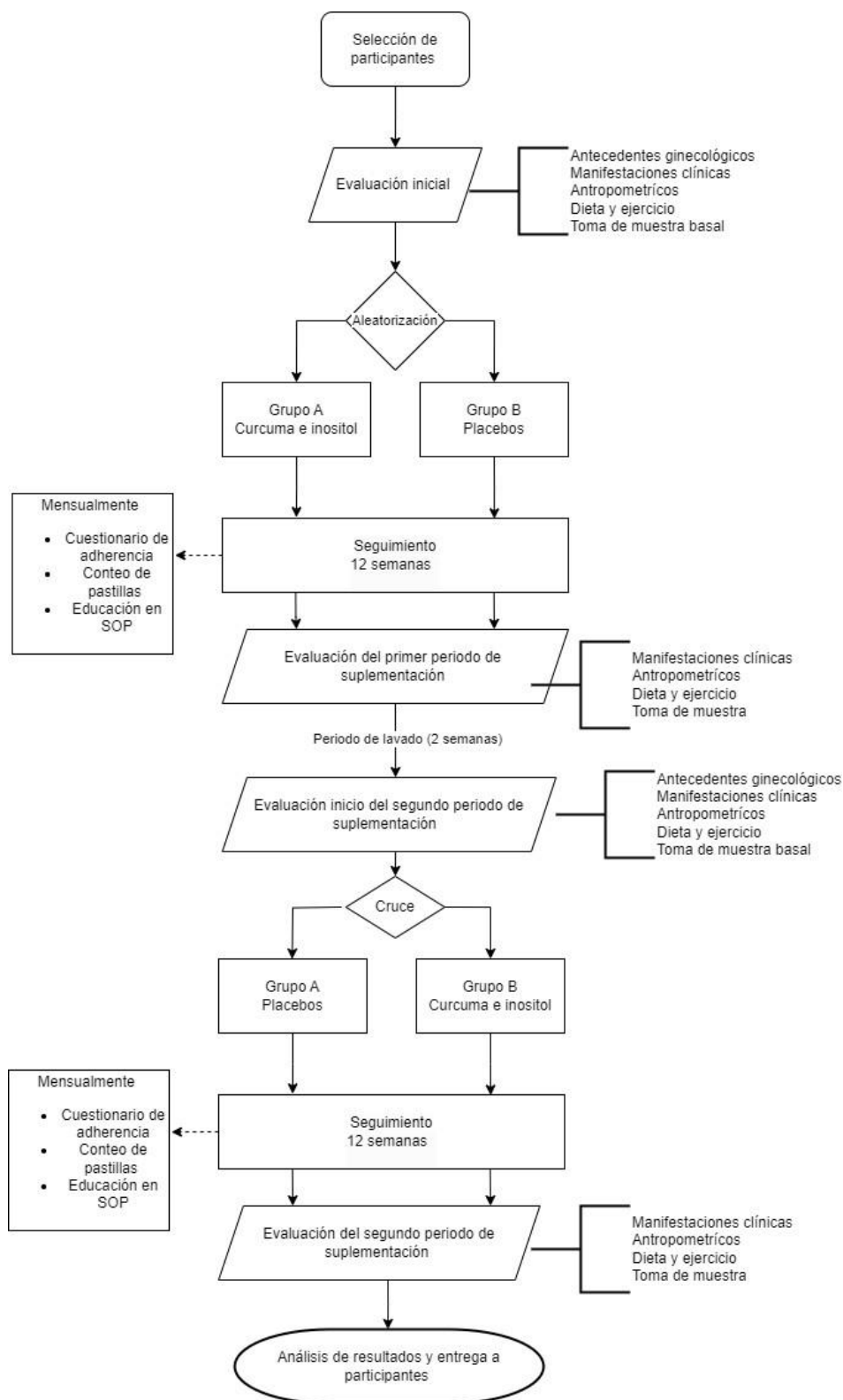


Figura 5.4.2. Diagrama de procedimientos

5.5 Procedimientos y herramientas de trabajo:

Se tomaron medidas antropométricas de las participantes. La talla se midió con un estadímetro Seca 213 portátil; la circunferencia abdominal, circunferencia de cintura y circunferencia de abdomen máximo se midieron con una cinta metálica Lufkin, el peso y composición corporal (% de grasa corporal total, Masa libre de grasa) se determinaron con la báscula Tanita BC-568 Innerscan.

Para la evaluación inicial de las participantes se realizaron cuestionarios sobre antecedentes ginecológicos, manifestaciones clínicas del SOP (acné, hirsutismo, alopecia, acantosis) que incluían una escala de Ferriman-Gallwey que fue reportada por las participantes, tratamiento actual y medicamentos que consume, así como hábitos de ejercicio y dieta.

Para evaluar el apego al tratamiento se utilizaron dos métodos indirectos, el conteo de pastillas que quedaron en los frascos, además se realizó el Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ) en su versión en español (anexo 3).

Se realizaron sesiones educativas con cada participante, durante las visitas de seguimiento, respecto al síndrome de ovario poliquístico y su implicación en la salud, así como los tipos de tratamiento y cambios en estilos de vida que se pueden llevar a cabo (anexo 2). Con la finalidad de observar cambios en la dieta se realizaron dos recordatorios de 24 horas, uno de entre semana y uno de fin de semana; y un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos al inicio y final de cada periodo de suplementación.

Cálculo del tamaño de muestra:

Cálculo para el tamaño de muestra de la comparación de dos medias repetidas pareadas en un mismo grupo:

$$nc = ne = \frac{\left(\frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{2}\right)^2 \times \delta^2}{d^2}$$

$$nc = ne = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \times 47.11^2}{17.21^2} = 58.47$$

Considerando una tasa de abandono del 10%:

$$60 * .10 = 6 \quad n = 60 + 6 = 66$$

Pruebas estadísticas:

Estadística descriptiva: Para las variables dicotómicas se utilizaron las medidas frecuencia y para las continuas se utilizaron promedios con desviación estándar.

Estadística comparativa: Para comparar las medias de las variables se utilizó la prueba de T de Student para las variables paramétricas, para el resto se utilizó la prueba U de Mann Whitney.

Las variables de interés fueron recategorizadas con base en si salían de rangos normales o no, para transformarlas en variables dicotómicas que fueron analizadas mediante la prueba de Chi² para variables paramétricas o con la prueba exacta de Fisher en caso de variables no paramétricas.

VI Resultados y discusión

6.1 Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 22 participantes, de las cuales al dividirse por etapas 14 terminaron las etapas con activos y 15 con placebos.

La edad media de las participantes fue de 29.6 ± 6.4 años. El peso promedio fue de 86.9 ± 19.6 kg, con un índice de masa corporal (IMC) medio de 33.4 ± 5.2 kg/m², lo que indica que la mayoría de las participantes se encontraban dentro del rango de obesidad. En cuanto a las medidas antropométricas, la circunferencia de cadera presentó un valor promedio de 114.2 ± 12.9 cm, mientras que la circunferencia de cintura fue de 99 ± 11.3 cm. El porcentaje de grasa corporal total que presentaron se encontraba en $41.7 \pm 5.5\%$. Además, el tiempo promedio desde el diagnóstico de la enfermedad fue de 6.6 ± 6.3

años, con una edad media de inicio de los síntomas de 19.3 ± 5.5 años. La menarca ocurrió en promedio a los 12.3 ± 1.5 años.

Tabla 6.1.1. Características basales de las participantes

N=22	Media \pm DE
<i>Edad (años)</i>	29.6 \pm 6.4
<i>Peso (kg)</i>	86.9 \pm 19.6
<i>IMC (kg/m²)</i>	33.4 \pm 5.2
<i>Circunferencia de cadera (cm)</i>	114.2 \pm 12.9
<i>Circunferencia de cintura (cm)</i>	99 \pm 11.3
<i>% de grasa corporal total</i>	41.7 \pm 5.5
<i>Tiempo de diagnóstico (años)</i>	6.6 \pm 6.3
<i>Inicio de síntomas (edad en años)</i>	19.3 \pm 5.5
<i>Menarca (años)</i>	12.3 \pm 1.5

Todos los valores están expresados en media \pm desviación estándar. IMC índice de masa corporal.

Las manifestaciones clínicas observadas en las participantes reflejan la alta prevalencia de signos y síntomas característicos del SOP. La amenorrea estuvo presente en el 45.5% de las participantes, mientras que el acné afectó al 40.9%. El hirsutismo y la alopecia fueron los signos más frecuentes, con una prevalencia del 68.2% en ambos casos. Asimismo, la acantosis nigricans se presentó en el 86.4% de las participantes, y la resistencia a la insulina se observó en el 81.8% de los casos.

Tabla 6.1.2. Presencia de manifestaciones clínicas basales

N= 22	%
<i>Amenorrea</i>	45.5
<i>Acné</i>	40.9
<i>Hirsutismo</i>	68.2
<i>Alopecia</i>	68.2
<i>Acantosis</i>	86.4
<i>Resistencia a la insulina</i>	81.8

Los parámetros bioquímicos iniciales mostraron alteraciones en el perfil lipídico y la resistencia a la insulina. El colesterol total presentó un valor promedio de 182.9 ± 31.8

mg/dl, con niveles de colesterol HDL de 38 ± 11.2 mg/dl y colesterol LDL de 116.4 ± 27.8 mg/dl. Los triglicéridos mostraron un promedio de 142.2 ± 45.3 mg/dl. La media de insulina en suero fue de 24.3 ± 17.6 μ U/ml, mientras que la glucosa plasmática en ayuno tuvo un valor medio de 81.2 ± 10.8 mg/dl. Finalmente, el índice HOMA, utilizado para evaluar la resistencia a la insulina, tuvo un valor medio de 5.5 ± 4.2 , indicando una alteración en la homeostasis de la glucosa en la mayoría de las participantes.

Tabla 6.1.3. Características bioquímicas basales

N= 22	Media (DE)
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	182.9 (± 31.8)
<i>Colesterol HDL (mg/dl)</i>	38 (± 11.2)
<i>Colesterol LDL (mg/dl)</i>	116.4 (± 27.8)
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	142.2 (± 45.3)
<i>Insulina (μU/ml)</i>	24.3 (± 17.6)
<i>Glucosa(mg/dl)</i>	81.2 (± 10.8)
<i>Índice HOMA</i>	5.5 (± 4.2)

Todos los valores están expresados en media \pm desviación estándar.

Estos resultados permiten caracterizar el perfil clínico y metabólico de las participantes, reflejando la presencia de factores de riesgo metabólico asociados al SOP al inicio del proyecto.

Tabla 6.1.4 Comparación de medias en periodos activo y placebo

	Placebo				Activo			
	Inicio	Final	Diferencia	p	Inicio	Final	Diferencia	p
<i>Glucosa mg/dl</i>	79.79	76.86	0.196	0.61	80.40	74.93	5.4	0.11
<i>Insulina μU/mL*</i>	22.75	23.50	-0.74	0.19	26.0	23.07	2.9	0.42

HOMA IR*	4.68	4.59	0.09	0.29	5.5	4.2	1.22	0.15
Colesterol mg/dl	187.86	187.07	0.957	0.44	184.33	190.73	-6.4	0.68
HDL mg/dl	38.86	44.71	0.131	0.98	44.00	42.93	1.06	0.74
LDL mg/dl	109.05	120.14	0.486	0.65	115.40	118.07	-2.66	0.77
VLDL mg/dl	30.07	30.0	0.979	0.51	24.93	29.73	-4.80	0.21
Triglicéridos mg/dl	149.79	149.43	0.979	0.59	124.60	147.00	-22.4	0.25
Peso kg*	85.83	86.04	-0.211	0.66	87.71	87.77	-0.057	0.92
ICC*	0.861	0.865	-0.004	0.74	0.856	0.876	-0.019	0.20
IMC kg/m²*	33.49	33.58	-0.087	0.63	33.32	33.32	0.008	0.97

ICC índice cintura cadera, IMC índice de masa corporal. Los valores p se calcularon utilizando la prueba de Wilcoxon *t- student para muestras relacionadas

Cuando se compararon las medias de los cambios en parámetros bioquímicos y antropométricos de tratamientos activos y placebos no se notan diferencias estadísticamente significativas, aunque si algunas de relevancia clínica como la disminución del índice HOMA-IR y glucosa en suero, así como otras no tan claras en el perfil de lípidos. Por lo que se realizó un análisis recategorizando las variables de interés tanto en resistencia a la insulina, perfil de lípidos y parámetros antropométricos.

Tabla 6.1.5 Comparación de cambios en parámetros de interés por periodo

Activo			Placebo		
Basal n(%)	Final n(%)	Sig.	Basal n(%)	Final n(%)	Sig.*

Resistencia a la insulina	12 (85.7)	11 (78.6)	0.033	12(85.7)	11(78.6)	0.396
Hipertrigliceridemia	2 (14.3)	8 (57.1)	0.473	7(50)	6(42.9)	0.103
Hipercolesterolemia	6 (42.9)	5 (35.7)	0.003	5(35.7)	2(14.3)	0.110
HDL bajo	11(78.6)	10 (71.4)	0.176	11(78.6)	11(78.6)	0.93
LDL alto	12 (85.7)	11(78.6)	0.396	12(85.7)	12(85.7)	0.275
IMC >30 kg/m²	8 (57.1)	8 (57.1)	0.000	10(71.4)	9(64.3)	0.005
Circunferencia de cintura >80 cm	13(92.9)	13(92.9)	0.071	14 (93.3)	14(93.3)	0.067
ICC >0.84	8 (67.7)	7 (58.3)	0.004	9(64.3)	10 (71.4)	0.095

ICC índice cintura cadera, IMC índice de masa corporal. * Calculado con Chi² o prueba exacta de Fisher.

Se calculo la diferencia entre antes y después para todas las variables de interés categorizadas como fuera de rango normal, sin embargo, en las variables porcentaje de grasa mayor a 35% e hiperglucemia, al menos una categoría no hubo paciente por lo que no es posible calcular una prueba de chi². El perfil de lípidos no tuvo diferencias significativas de mejoría en ninguno de los grupos, salvo por la hipercolesterolemia que disminuyó de un 42.9% a un 35.7% (p 0.003) en el tratamiento activo. En la resistencia a la insulina si encontramos una disminución de 85.7 a 78.6% (p 0.033) que, aunque se observó en ambos grupos solo resulto significativa en el tratamiento activo. En cuanto a la composición corporal, la observamos la disminución del índice cintura cadera superior a 0.84 que paso de 67.7% a 58.3% (p 0.004).

Se encontraron diferencias significativas de cambio en resistencia a la insulina (p 0.033), hipercolesterolemia (p 0.003), ICC >0.84 (p 0.004) por lo que podemos decir que el tratamiento con suplementos de cúrcuma e inositol si mejora la resistencia a la insulina, aunque el en el perfil de lípidos no tiene gran impacto, más que en la hipercolesterolemia (p 0.003).

Tabla 6.1.6 Comparación de manifestaciones clínicas por periodo.

	Activo n (%)	Placebo n (%)	Sig.*
<i>Amenorrea</i>	2 (15.4)	10 (76.9)	1.00
<i>Acné</i>	4 (30.8)	5 (38.5)	0.21
<i>Hirsutismo</i>	3 (23.1)	6(46.2)	0.55
<i>Alopecia</i>	3 (23.1)	9 (69.2)	0.49
<i>Acantosis</i>	4 (30.8)	9 (69.2)	0.22

Basados en autopercepción de las pacientes. *Calculado con Chi² o prueba exacta de Fisher.

Al comparar las manifestaciones clínicas entre los periodos con tratamiento activo y placebos no se encontraron diferencias significativas para ninguna de las manifestaciones a pesar de notar cambios considerables en hirsutismo, alopecia, amenorrea y acantosis.

Tabla 6.1.7 comparación de dieta por periodo.

	Activo	Placebo	Diferencia	Sig.
<i>Kcal</i>	1438.3	1384.4	54.3	0.71
<i>Proteína (g)</i>	68.2	71.0	-2.7	0.84
<i>Lípidos (g)</i>	41.3	38.7	2.5	0.79
<i>Carbohidratos (g)</i>	194.5	181.3	13.1	0.49
<i>Frutas</i>	4.5	4.6	-.11	0.91
<i>Verduras</i>	3.7	4.6	-0.88	0.10
<i>Cereales</i>	5.6	6.0	-0.33	0.67

Alimentos de origen animal	6	7	-1.00	0.12
Leguminosas	2.6	2.8	-0.22	0.68
Lácteos	3.7	2.7	1.00	0.31
Aceites y grasas	6.7	6.8	-0.11	0.68
Bebidas con azúcar	2.2	3.2	-1.11	0.11
Oleaginosas	0.89	1	-0.11	0.78
Dulces y postres	2.1	2.4	-0.33	0.72
Los valores p se calcularon utilizando la prueba T de Student. Los grupos de alimentos se refieren a la frecuencia de consumo por semana.				

Se analizo la dieta para descartar que existan cambios significativos en la dieta que pudieran influir en los resultados de los análisis bioquímicos tanto en el consumo de energía y macronutrientes como en la frecuencia de consumo de alimentos.

Tabla 6.1.8 Apego al tratamiento por conteo de pastillas

	Percentiles			95% de intervalo de confianza para la media		Media	DE
	10	25	50	Límite inferior	Límite superior		
Porcentaje por conteo de pastillas	83.7	90.0	100.0	92.8	96.5	94.7	0.940

Basado en porcentaje de pastillas consumidas. Todos los valores están expresados en porcentaje

Tabla 6.1.9 apego al tratamiento por SMAQ

	%	Interpretación
A	58.5	95 - 100%
B	31.7	85 - 94%
C	9.8	65 - 84%

Basado en respuesta a la pregunta 5 del SMAQ

Mas de la mitad de las participantes tuvo un apego del 95 al 100% (p50 y 58.5%) según ambos métodos de evaluación de apego y menos del 10% de las participantes tuvieron un apego menor al 84% (p10 y 9.8%).

6.2 Discusión

La suplementación con cúrcuma e inositol tuvo un efecto positivo en la resistencia a la insulina ($p=0.033$) y la hipercolesterolemia ($p=0.003$) en las pacientes con SOP, estos resultados concuerdan con lo descrito en algunos estudios previos donde se estudió de manera aislada la suplementación con cúrcuma o inositol, Heshmati y colaboradores encontraron que al suplementar con 500 mg de curcumina tres veces al día a mujeres con SOP se mejoraba la hiperglicemia (Heshmati et al., 2021). Por su parte Pustotina y colaboradores reportaron una disminución del HOMA-IR y número de pacientes con hiperinsulinemia al suplementar con Myo y D-chiro inositol en relación 40:1 por 12 semanas a pacientes con SOP (Pustotina et al., 2024). En una revisión sistemática al analizar ocho ensayos clínicos aleatorizados sobre la suplementación con cúrcuma se concluyó que esta mejora los niveles de colesterol total aunque no hubo diferencia en triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL, lo que concuerda con los hallazgos en el presente estudio (Mohammadi et al., 2025).

La resistencia a la insulina juega un papel importante en la fisiopatología del SOP, por lo que es parte importante del tratamiento, la insulina tiene impacto en control de los andrógenos, al sobre estimular a las células de la teca aumenta producción de andrógenos por estas, mientras que a nivel hepático disminuye la síntesis de SHBG y en las glándulas suprarrenales aumenta la respuesta de los esteroides al estímulo de la

hormona adrenocorticotrópica (ACTH), lo que nos genera el hiperandrogenismo característico del SOP, también actúa como co-gonadotropina aumentando la LH potenciando la aparición de receptores LH e insulina en las células de la granulosa lo que afecta al eje hipotálamo – hipófisis – ovario de manera indirecta. Mejorar la resistencia a la insulina y disminuir la hiperinsulinemia puede reducir las manifestaciones del SOP derivadas del hiperandrogenismo y mejorar el ciclo menstrual al regular a la LH. (Armanini et al., 2022; Xu and Qiao, 2022).

Las pacientes con SOP presentan una mayor obesidad central que las mujeres sin el síndrome (Zhang et al., 2023), la obesidad central aumenta el riesgo cardio-metabólico y las mujeres con SOP tienen aún mayor riesgo de presentar complicaciones cardio-metabólicas (Osibogun et al., 2020; Wekker et al., 2020). El ICC se utiliza como un indicador de obesidad abdominal, esto nos indica a su vez si existe riesgo metabólico (Widjaja et al., 2023), al evaluar el ICC en el estudio nos encontramos con una mejora ($p=0.004$) tras la suplementación con cúrcuma e inositol. Aunque no se observó una disminución del porcentaje de grasa podemos decir que si existe una disminución en el riesgo metabólico en las pacientes.

Estos cambios también traen consigo una disminución del riesgo de complicaciones a largo plazo, como hipertensión, diabetes gestacional y diabetes tipo 2, al tener controlados los principales factores que contribuyen a su desarrollo (Mirza et al., 2022).

La principal limitación del estudio es el tamaño de la muestra, ya que es muy pequeño, esto podría afectar en los resultados y no reflejar el impacto real del tratamiento. Otra limitante importante es el seguimiento de las pacientes ya que varias abandonaron el estudio concluyendo solamente una etapa de intervención.

Se sugiere una futura investigación donde se pueda ampliar el tamaño de la muestra, así como otras intervenciones donde se evalúe el impacto de la suplementación acompañada de intervenciones en la dieta y estilos de vida.

En este estudio no se midieron niveles hormonales, sería de gran impacto medir testosterona total, testosterona libre, androstenediona, dehidroepiandrosterona, estrógeno, LH, FSH, ya que en otros estudios se ha reportado que tanto la suplementación con curcumina como la de inositol mejoran hormonalmente a las

pacientes con SOP ((Heshmati et al., 2021; Venkatesan et al., 2023; Pustotina et al., 2024; Mohammadi et al., 2025)).

VII Conclusiones

La administración de una suplementación con cúrcuma e inositol mejoró la resistencia a la insulina y la hipercolesterolemia en mujeres con SOP que presentaron niveles alterados de estos, independientemente de la dieta que se lleve, pero no mostro tener impacto en los triglicéridos, colesterol LDL ni HDL.

Tambien se logra observar un cambio positivo en el ICC que se traduce en una mejora en el riesgo cardiovascular y nos podría hablar de una redistribución de la grasa corporal. Aunque las manifestaciones clínicas más frecuentes (amenorrea, acantosis, hirsutismo, alopecia, acné) tuvieron cambios reportados, sin embargo, estos no fueron significativos.

VIII Referencias

[Ablan, F. 2016. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. Rev Obstet Ginecol Venez. 76:s17–s24.](#)

[Ahmad, R. S., M. B. Hussain, M. T. Sultan, M. S. Arshad, M. Waheed, M. A. Shariati, S. Plygun, and M. H. Hashempur. 2020. Biochemistry, Safety, Pharmacological Activities, and Clinical Applications of Turmeric: A Mechanistic Review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2020:e7656919. doi:10.1155/2020/7656919.](#)

[Ajmal, N., S. Z. Khan, and R. Shaikh. 2019. Polycystic ovary syndrome \(PCOS\) and genetic predisposition: A review article. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X. 3:100060. doi:10.1016/j.eurox.2019.100060.](#)

[Akre, S., K. Sharma, S. Chakole, and M. B. Wanjari. 2022. Recent Advances in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Review Article. Cureus. doi:10.7759/cureus.27689. Available from: <https://www.cureus.com/articles/102210-recent-advances-in-the-management-of-polycystic-ovary-syndrome-a-review-article>](#)

[Arrieta, R. T. Lipoproteína Lipasa y su Participación en Enfermedades Cardiovasculares Lipoprotein Lipase and its Participation in Cardiovascular Diseases.](#)

[Azziz, R. 2018. Polycystic Ovary Syndrome. Obstet Gynecol. 132:321–336. doi:DOI: 10.1097/AOG.0000000000002698.](#)

[Bednarska, S., and A. Siejka. 2017. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? Adv Clin Exp Med. 26:359–367. doi:10.17219/acem/59380.](#)

[Bizzarri, M., N. Monti, A. Piombarolo, A. Angeloni, and R. Verna. 2023. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as Modulators of Ovary Steroidogenesis: A Narrative Review. Nutrients. 15:1875. doi:10.3390/nu15081875.](#)

[Bothou, A. 2017. Antimullerian Hormone as Indicator of Ovarian Dysfunction. Acta Endo \(Buc\). 13:237–245. doi:10.4183/aeb.2017.237.](#)

[Calcaterra, V., E. Verduci, H. Cena, V. C. Magenes, C. F. Todisco, E. Tenuta, C. Gregorio, R. De Giuseppe, A. Bosetti, E. Di Profio, and G. Zuccotti. 2021. Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. Nutrients. 13:1848. doi:10.3390/nu13061848.](#)

[Carmona-Ruiz, I. O., E. Saucedo-de la Llata, M. R. Moraga-Sánchez, and A. Romeu-Sarró. 2015. \[Polycystic ovary syndrome: is there a rise in the prevalence?\]. Ginecol Obstet Mex. 83:750–759.](#)

[Che, X., Z. Chen, M. Liu, and Z. Mo. 2021. Dietary Interventions: A Promising Treatment for Polycystic Ovary Syndrome. Ann Nutr Metab. 77:313–323. doi:10.1159/000519302.](#)

[Deswal, R., V. Narwal, A. Dang, and C. S. Pundir. 2020. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. J Hum Reprod Sci. 13:261–271. doi:10.4103/jhrs.JHRS 95 18.](#)

[Dewailly, D., G. Robin, M. Peigne, C. Decanter, P. Pigny, and S. Catteau-Jonard. 2016. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. Hum Reprod Update. 22:709–724. doi:10.1093/humupd/dmw027.](#)

[Escobar-Morreale, H. F. 2018. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 14:270–284. doi:10.1038/nrendo.2018.24.](#)

[Fonseca Villanea, C. 2018. Síndrome de ovario poliquístico. Revista Medica Sinergia. 3:9–15. doi:10.31434/rms.v3i6.130.](#)

[Ganie, M., V. Vasudevan, I. Wani, M. Baba, T. Arif, and A. Rashid. 2019. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. Indian J Med Res. 150:333. doi:10.4103/ijmr.IJMR 1937 17.](#)

[Geldenhuys, W. J., L. Lin, A. S. Darvesh, and P. Sadana. 2017. Emerging strategies of targeting lipoprotein lipase for metabolic and cardiovascular diseases. Drug Discovery Today. 22:352–365. doi:10.1016/j.drudis.2016.10.007.](#)

[Giménez-Osorio, S. R., and C. M. Ríos-González. 2020. Características clínicas y epidemiológicas del Síndrome de Ovario Poliquístico en un Hospital de referencia de Paraguay. Rev. cient. cienc. salud. 2:18–26. doi:10.53732/rccsalud/02.01.2020.18.](#)

[He, P.-P., T. Jiang, X.-P. OuYang, Y.-Q. Liang, J.-Q. Zou, Y. Wang, Q.-Q. Shen, L. Liao, and X.-L. Zheng. 2018. Lipoprotein lipase: Biosynthesis, regulatory factors, and its role in atherosclerosis and other diseases. Clinica Chimica Acta. 480:126–137. doi:10.1016/j.cca.2018.02.006.](#)

[Hu, X., W. Wang, X. Su, H. Peng, Z. Tan, Y. Li, and Y. Huang. 2023. Comparison of nutritional supplements in improving glycolipid metabolism and endocrine function in polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. PeerJ. 11:e16410. doi:10.7717/peerj.16410.](#)

[Islam, H., Jaasia Masud, Yushe Nazrul Islam, and Fahim Kabir Monjurul Haque. 2022. An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. Womens Health. 18. doi:https://doi.org/10.1177%2F1745505722111796.](#)

[Jabczyk, M., J. Nowak, B. Hudzik, and B. Zubelewicz-Szkodzińska. 2021. Curcumin in Metabolic Health and Disease. Nutrients. 13:4440. doi:10.3390/nu13124440.](#)

[Jácome Roca, A. Stein, Leventhal y el síndrome de ovarios poliquísticos. Asociacion Colombiana de Endocrinologia, Diabetes y Metabolismo. 5:46–47. doi:10.53853/encr.5.4.454.](#)

- Jarrett, B. Y., H. Vanden Brink, A. L. Oldfield, and M. E. Lujan. 2020. Ultrasound Characterization of Disordered Antral Follicle Development in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 105:e3847–e3861. doi:10.1210/clinem/dgaa515.
- Kamal, D. A. M., N. Salamt, A. N. M. Yusuf, M. I. A. M. Kashim, and M. H. Mokhtar. 2021. Potential Health Benefits of Curcumin on Female Reproductive Disorders: A Review. *Nutrients.* 13:3126. doi:10.3390/nu13093126.
- Laganà, A. S., Simone Garzon, Jvan Casarin, Massimo Franchi, and Fabio Ghezzi. 2018. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology Based Approach. *Trends Endocrinol Metab.* 29:768–780. doi:10.1016/j.tem.2018.09.001.
- Legro, R. S., S. A. Arslanian, D. A. Ehrmann, K. M. Hoeger, M. H. Murad, R. Pasquali, and C. K. Welt. 2013. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 98:4565–4592. doi:10.1210/jc.2013-2350.
- Li, J., L. Li, D. Guo, S. Li, Y. Zeng, C. Liu, R. Fu, M. Huang, and W. Xie. 2020. Triglyceride metabolism and angiopoietin-like proteins in lipoprotein lipase regulation. *Clinica Chimica Acta.* 503:19–34. doi:10.1016/j.cca.2019.12.029.
- Lizneva, D., L. Suturina, W. Walker, S. Brakta, L. Gavrilova-Jordan, and R. Azziz. 2016. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 106:6–15. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
- Macut, D., J. Bjekić-Macut, D. Rahelić, and M. Doknić. 2017. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 130:163–170. doi:10.1016/j.diabres.2017.06.011.
- Meier, R. K. 2018. Polycystic Ovary Syndrome. *Nursing Clinics of North America.* 53:407–420. doi:10.1016/j.cnur.2018.04.008.
- Merviel, P., P. James, S. Bouée, M. Le Guillou, C. Rince, C. Nachtergaele, and V. Kerlan. 2021. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reprod Health.* 18:13. doi:10.1186/s12978-021-01073-3.
- Mohammad, M. B., and A. M. Seghinsara. 2017. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev.* 18:17–21. doi:10.22034/APJCP.2017.18.1.17.
- Neven, A. C. H., J. Laven, H. J. Teede, and J. A. Boyle. 2018. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med.* 36:5–12. doi:10.1055/s-0038-1668085.

[Ortiz-Flores, A. E., M. Luque-Ramírez, and H. F. Escobar-Morreale. 2019. Síndrome de ovario poliquístico en la mujer adulta. Medicina Clínica. 152:450–457. doi:10.1016/j.medcli.2018.11.019.](#)

[Osibogun, O., O. Ogunmoroti, and E. D. Michos. 2020. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. Trends in Cardiovascular Medicine. 30:399–404. doi:10.1016/j.tcm.2019.08.010.](#)

[Palomba, S., T. T. Piltonen, and L. C. Giudice. 2021. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. Hum Reprod Update. 27:584–618. doi:10.1093/humupd/dmaa051.](#)

[Patel, S. 2018. Polycystic ovary syndrome \(PCOS\), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 182:27–36. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.04.008.](#)

[Patel, S., K. Pushpalatha, B. Singh, R. Shrisvastava, G. Singh, and D. Dabar. 2022. Evaluation of Hormonal Profile and Ovarian Morphology among Adolescent Girls with Menstrual Irregularities in a Tertiary Care Centre at Central India. E. O. Talbott, editor. The Scientific World Journal. 2022:1–8. doi:10.1155/2022/3047526.](#)

[Pimenta Neves, L. P., R. R. Marcondes, G. D. N. Maffazioli, R. S. Simões, G. A. R. Maciel, J. M. Soares, and E. C. Baracat. 2020. Nutritional and dietary aspects in polycystic ovary syndrome: insights into the biology of nutritional interventions. Gynecological Endocrinology. 36:1047–1050. doi:10.1080/09513590.2020.1822797.](#)

[Polak, K., A. Czyzyk, T. Simoncini, and B. Meczekalski. 2017. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 40:1–8. doi:10.1007/s40618-016-0523-8.](#)

[Rodriguez Paris, V., S. M. Solon-Biet, A. M. Senior, M. C. Edwards, R. Desai, N. Tedla, M. J. Cox, W. L. Ledger, R. B. Gilchrist, S. J. Simpson, D. J. Handelsman, and K. A. Walters. 2020. Defining the impact of dietary macronutrient balance on PCOS traits. Nat Commun. 11:5262. doi:10.1038/s41467-020-19003-5.](#)

[Sanchez Gaitan, E. 2019. Actualización del manejo de síndrome de ovario poliquístico. Rev.méd.sinerg. 4:e322. doi:10.31434/rms.v4i12.322.](#)

[Shamah-Levy, T., R.-M. M, B.-G. T, C.-N. L, B.-A. S, Colchero MA, G.-P. EB, L.-P. E, M.-B. J, A.-A. C, and R.-D. J. 2022. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. 1st ed. Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca Morelos.](#)

[Stener-Victorin, E., Vasantha Padmanabhan, Kirsty A Walters, Rebecca E Campbell, Anna Benrick, Paolo Giacobini, Daniel A Dumesic, and David H Abbott. 2020. Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. Endocrine Reviews. 41:1–39. doi:doi: 10.1210/endrev/bnaa010.](#)

[Szczuko, M., Justyna Kikut, Urszula Szczuko, Iwona Szydłowska, Jolanta Nawrocka-Rutkowska, Maciej Zietek, Donatella Verbanac, and Luciano Saso. 2021. Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome—Narrative Review. *Nutrients*. 13. doi:10.3390/nu13072452.](#)

[Szydłarska, D., M. Machaj, and A. Jakimiuk. 2017. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 26:555–558. doi:10.17219/acem/61987.](#)

[Tanbo, T., J. Mellembakken, S. Bjercke, E. Ring, T. Åbyholm, and P. Fedorcsak. 2018. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 97:1162–1167. doi:10.1111/aogs.13395.](#)

[Teede, H., M. Misso, M. Costello, A. Dokras, J. Laven, L. Moran, T. Piltonen, and R. Norman. 2018. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Monash University. Available from: <http://216.104.201.186:5050/xmlui/handle/123456789/141>](#)

[Teresa Sir, P., R. Jessica Preisler, and N. Amiram Magendzo. 2013. Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Rev Med Clin Condes*. 24:818–826. doi:10.1016/S0716-8640\(13\)70229-3.](#)

[Valent, A. M., and L. A. Barbour. 2021. Management of Women with Polycystic Ovary Syndrome During Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 50:57–69. doi:10.1016/j.ecl.2020.10.005.](#)

[Vásquez, M. O. 2021. Actualización del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Medica Sinergia*. 6:e648–e648. doi:10.31434/rms.v6i2.648.](#)

[Winnykamien, I. 2017. Síndrome de ovario poliquístico. 37:11.](#)

[Wiweko, B., I. Indra, C. Susanto, M. Natadisastra, and A. Hestiantoro. 2018. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res Notes*. 11:114. doi:10.1186/s13104-018-3207-y.](#)

[Wolf, W. M., R. A. Wattick, O. N. Kinkade, and M. D. Olfert. 2018. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 15:2589. doi:10.3390/ijerph15112589.](#)

[Zeng, X., Y. Xie, Y. Liu, S. Long, and Z. Mo. 2020. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica Chimica Acta*. 502:214–221. doi:10.1016/j.cca.2019.11.003.](#)

IX Anexos

Anexo 1. Carta de consentimiento informado

No. Participante _____



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para el estudio titulado
“Efectos sobre el perfil de lípidos y tolerancia a la glucosa al suplementar con
Curcumina e Inositol a mujeres con síndrome de ovario poliquístico en el estado de
Querétaro.”

El objetivo del estudio es implementar una intervención con suplementos de curcumina e inositol en pacientes con Síndrome de ovario poliquístico que presenten niveles alterados de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y/o resistencia a la insulina con el fin de observar la respuesta de estos parámetros a la suplementación.

Los representantes del proyecto son:

Dra. Ma. Ludivina Robles Osorio de la Facultad de Ciencias Naturales en la Universidad Autónoma de Querétaro y la L.N. Yesenia Morales Vences en el programa de Maestría de Nutrición Clínica Integral en la misma Universidad.

Se puede comunicar con ellos en el domicilio Av. De las Ciencias S/N Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro bien a los teléfonos:

192 12 00 Ext: 5395

Celular: 7771637327

Usted ha sido invitado a participar en el estudio debido a una selección basada en su diagnóstico confirmado por Síndrome de ovario poliquístico.

Criterios de exclusión

No podrá participar en el estudio si:

- Padece dislipidemia primaria diagnosticada previamente
- Se encuentra en perimenopausia o ya presenta su menopausia.
- Ha tenido ooforectomías (remoción quirúrgica de uno o ambos ovarios).
- No acepta realizar análisis bioquímicos.

Su participación incluye un interrogatorio respecto a su apego a tratamientos farmacológicos, una toma de muestras sanguíneas y mediciones antropométricas.

Los suplementos han demostrado ser seguros para el consumo en humanos. En algunos casos pueden ocasionar malestares como dolor abdominal, náuseas, heces amarillas y diarrea que se ven disminuidos si se consume junto con alimentos. En caso de presentar cualquier malestar relacionado a la toma de suplementos reportarlo al investigador

Los exámenes de sangre, así como las demás mediciones y pruebas que se realicen durante la investigación no tendrán costo para usted y no se retribuirá económicamente ni en especie por su participación en el estudio.

No. Participante _____

La obtención de la muestra de sangre no implica ningún riesgo mayor para su salud. El volumen de muestra será de 10 ml aproximadamente en cada toma. Puede sentir dolor leve con la punción; existe el riesgo de tener un moretón o una infección en el sitio de la punción o bien sentirse mal al momento de la toma de muestra, si le ha pasado antes que se siente mal cuando le toman sangre por favor avisar antes de que se le tome. Las muestras serán tomadas por personas con experiencia. Las muestras de sangre obtenidas se utilizarán únicamente para estudiar datos pertinentes a esta investigación y posteriormente serán desechadas. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos biológico-infecciosos y por lo tanto se desearán como lo indica la normativa para dichas muestras.

Se cuidará la confidencialidad de los resultados de todos los participantes de este estudio y estos serán utilizados únicamente para fines de Investigación. Los resultados le serán entregados por parte de los investigadores al concluir el estudio y usted podrá discutirlos con su médico tratante, así como hacer las modificaciones que él le sugiera. Su participación en el estudio no le limita a seguir tratamiento alguno.

Los beneficios posibles que usted tiene al participar en este estudio será conocer los resultados de los exámenes bioquímicos, así como obtener suplementos de curcumina e inositol durante su participación en el estudio.

Su participación en este estudio es voluntaria. Si usted rechaza participar en el mismo no tendrá implicaciones negativas en la atención que usted recibe actualmente en su centro de salud y/u otra institución donde recibe tratamiento y seguimiento médico. Si decide participar, tiene la libertad de retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento.

Yo (escribir el nombre completo) _____

declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio llamado **“Efectos sobre el perfil de lípidos y tolerancia a la glucosa al suplementar con Curcumina e inositol a mujeres con síndrome de ovario poliquístico en el estado de Querétaro.”**

Es de mi conocimiento que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio.

Puede contactar a los investigadores en el domicilio o teléfonos especificados al inicio de este documento.

Sé que la información que yo proporcione será completamente confidencial para fines exclusivos de investigación. Los datos serán manejados exclusivamente por los investigadores de este estudio de la Universidad Autónoma de Querétaro. Recibiré si así lo solicito, los resultados obtenidos por mi participación y podré retirarme del estudio con previo aviso a los investigadores, si así lo decido.

Nombre del paciente _____

No. Participante _____

Firma o huella digital _____

Investigador _____

Firma _____

Testigo 1: Nombre _____

Firma _____

Testigo 2: Nombre _____

Firma _____

Querétaro, Qro, a _____ de _____ de _____

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a): _____

la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

Anexo 2. Temas de educación en SOP

Visita	Tema
1	Como funciona el ciclo menstrual
2	Cambios en el ciclo menstrual por SOP
3	El SOP en el resto del cuerpo
4	Riesgos a la salud a largo plazo
5	Opciones de tratamiento
6	Cambios de estilos de vida y dieta

¿QUÉ PASA CON EL CICLO MENSTRUAL EN EL SOP?

LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS (GNRH) NO SE LIBERA CORRECTAMENTE. ESTO ALTERA LA LIBERACIÓN DE:

- HORMONA LUTEINIZANTE (LH)
- Y HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH)

• EN LOS OVARIOS LAS HORMONAS LH Y FSH ALTERADAS NO PERMITEN LA MADURACIÓN DEL FOLÍCULO POR LO QUE SE QUEDAN EN ESTADO INMADURO (ARRESTO FOLICULAR), SE FORMAN QUISTES Y SE ALTERA LA FUNCIÓN DE LOS FOLÍCULOS.

Ovario normal Ovario poliquístico

folículo maduro, cuerpo lúteo, ovulación, desarrollo parado, Múltiples folículos inmaduros

LA INSULINA TAMBIÉN ESTIMULA A LOS FOLÍCULOS PARA PRODUCIR ANDRÓGENOS

¿QUÉ PASA EN EL RESTO DEL CUERPO?

LOS CAMBIOS EN LA PRODUCCIÓN DE HORMONAS NO SOLO AFECTAN AL OVARIO, TÁMBIEN VAN A AFECTAR OTRAS PARTES DEL CUERPO.

HIRUTISMO, ALOPECIA (CAÍDA DE CABELLOS), OBESIDAD CENTRAL, ACNE, RESISTENCIA A LA INSULINA, MAYOR RIESGO CARDIOVASCULAR, INFERTILIDAD

¿POR QUÉ OCURREN ESTOS CAMBIOS?

RESISTENCIA A LA INSULINA, EXCESO DE GRASA CORPORAL, AUMENTO EN LA PRODUCCIÓN DE ANDRÓGENOS, ANDRÓGENOS LIBRES EN SANGRE, DAÑAN EL FOLÍCULO, ESTIMULAN A LAS GLÁNDULAS SEBACEAS, PROMUEVEN LA ARTERIOESCLEROSIS Y LAS DILATACIONES, DISMINUYEN LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA

¿COMO SE PUEDE VER EL CICLO MENSTRUAL EN EL SOP?

AMENORRUEA (AUSENCIA DE SANGRADO MENSTRUAL), SANGRADO ABUNDANTE, SANGRADO INTERMITENTE, PERIODOS LARGOS (>8 días), PERIODOS IRREGULARES

Anexo.3 Cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) en su versión en español.

CUESTINARIO ADHERENCIA SMAQ	Respuesta Posible
1. alguna vez ¿Olvida tomar la medicación?	DEL Sí DEL No
2. Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	DEL Sí DEL No
3. alguna vez ¿deja de tomar los fármacos si se siente mal?	DEL Sí DEL No
4. Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	DEL Sí DEL No
5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?	A: ninguna B: 1-2 C: 3-5 D: 6-10 E: más de 10
6. En los últimos 3 meses ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	Días: