



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

***PREVALENCIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN
PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO***

DRA. ERIKA DEYANIRA SALINAS GONZÁLEZ

**RESIDENTE DE 5° AÑO DEL POSTGRADO DE
ESPECIALIZACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN

PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A Dios por permitirme lograr mis sueños, y por siempre estar para no dejarme caer. Por ser maravillosamente bueno y darme todo lo que siempre soñé, por amarme tanto, por que nunca me ha faltado nada, por que tengo salud, a mi familia, y me ha permitido vivir una vida llena de privilegios. Por dejarme cumplir todos mis sueños y lograr todas mis metas. Por que sin Él no hubiera podido lograr terminar esta etapa tan importante de mi vida.

A mi esposo por ser mi mas grande apoyo, por amarme cada día y por ser una de las personas que mas admiro. Por hacer que yo me siga esforzando para ser una mejor persona para ti. Por tenerme tanta paciencia, y darme lo mejor de ti. Gracias infinitas gracias, por que me amas, me centras y nunca me dejas sola.

A mis padres por que aunque estamos lejos, siempre están conmigo en el pensamiento y en el corazón. Por los fuertes valores que me han inculcado, por la educación que me dieron, por que gracias a todo el amor que me han dado y por como me formaron, me ha sido mas fácil ser aceptada en muchos lugares. Por que todo lo que soy es gracias a ustedes. Los amo y nunca voy a terminar de agradecerles todo lo que han hecho por mi.

A mi abuelita por ser mi segunda mamá, por que por tu fe, este camino para mi es un poco mas fácil. Por los consejos que me das, por que siempre estas ahí cuando te necesito. Quisiera que estuvieras siempre conmigo.

A mis hermanos, por apoyarme siempre, los amo.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Imelda Hernández Marín por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de trabajo. Por que gracias a usted, hice cosas que jamás imaginé que podría lograr por mi misma. Por la enseñanza no solamente científica, si no por la enseñanza de vida que nos da con su ejemplo, por ser una fuente de admiración y de ganas de superación. Por que usted me ha demostrado que si una cosa realmente se quiere, con trabajo, esfuerzo, coraje y disciplina, se puede lograr. Por que gracias a usted se me han abierto muchas puertas que en un futuro se que me ayudarán a seguirme superando como profesionista. Por todos los consejos que me ha dado, nunca terminaré de agradecerle. Para usted, mi gran cariño y admiración.

A mis compañeros, por ser grandes profesionistas, por sacarme de mil dudas tantas veces, por escucharme y animarme a continuar en los peores momentos y por el gran apoyo durante estos dos años. Todo hubiera sido mas difícil sin ustedes.

A los pacientes, por que gracias a su enfermedad, nosotros podemos aprender medicina. Por que gracias a ustedes, no olvido mi lado humano. Pero sobretodo, por que me ayudan a recordar que la vida es tan frágil, que hay que vivir cada día como si fuera el último.

INDICE

. RESUMEN	5
. MARCO TEORICO.....	6
. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
. JUSTIFICACION.....	17
. OBJETIVOS	18
. HIPOTESIS	18
. DISEÑO DE LA INVESTIGACION.....	18
. MATERIAL Y METODOS	19
o POBLACION Y MUESTRA	
o CRITERIOS DE INCLUSION	
o CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
o DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES	
RESULTADOS	24
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	35
. BIBLIOGRAFIA	36

RESUMEN

ANTECEDENTES: El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es una de las endocrinopatías más comunes que afectan a la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia de 5 a 20%.^{1, 2} Es la causa más frecuente de hiperandrogenismo. Las alteraciones fisiopatológicas y psicológicas son comunes en estas pacientes.¹⁻⁶ Se ha confirmado un vínculo entre SOP y síndromes psiquiátricos, sentimientos disfóricos y estrés emocional crónico.^{7,8} La prevalencia de ansiedad y depresión en SOP oscila entre un 34% y 40% respectivamente, siendo esta última un importante problema de salud pública.^{7, 9, 10}

OBJETIVO: Establecer la prevalencia entre los índices de Ansiedad y Depresión en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico que acuden a la Clínica de Endocrinología Ginecológica del Hospital Juárez de México

METODOLOGIA: Estudio prospectivo, analítico, transversal, observacional y comparativo, en 80 pacientes de 20 a 39 años con Síndrome de Ovario Poliquístico según criterios de Rotterdam. Se aplicó la escala para Ansiedad y Depresión de Hamilton, se determinaron los resultados y se realizó un análisis comparativo para estimar la prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes sanas y con SOP- Se excluyeron pacientes con trastornos afectivos y depresivos, medicación psiquiátrica y con tratamiento antiandrogénico. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante medidas de tendencia central, porcentajes y frecuencias.

RESULTADOS: Se estudiaron 80 pacientes con SOP. La prevalencia de Ansiedad fue de 89%; 41% ansiedad menor y 31% ansiedad mayor. La prevalencia de Depresión fue de 25%. Depresión mayor: 11%, depresión menor: 13.6%.

CONCLUSIONES: Las pacientes con SOP presentan una alta prevalencia de trastornos psicoafectivos. La existencia de ansiedad y depresión en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico sugiere una relación entre factores fisiológicos y neuroendócrinos, los cuales tendrán un impacto negativo en el aspecto psicológico de este grupo poblacional. Es por eso que como parte de la evaluación se debe incluir el tamizaje para estas dos entidades, con el propósito de brindar un tratamiento integral y mejorar la calidad de vida

de estas pacientes.

MARCO TEORICO

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es uno de los desordenes hormonales mas comunes que afectan a la mujer en edad reproductiva. Tiene una prevalencia de 5 a 10%, sin embargo, según algunos estudios puede alcanzar hasta un 20%.^{1,2}

El SOP es una condición endocrina compleja, debido a su heterogenicidad e incertidumbre acerca de su etiología. Desde los primeros estudios realizados por Stein y Leventhal se observó la etiología multifactorial del SOP. En su informe inicial, ellos describieron siete mujeres con características clínicas variables (obesidad, hirsutismo, acné y amenorrea) asociados con ovario poliquístico bilateral.¹

En 1990, en una reunión internacional, celebrada en el Instituto Nacional de Salud (NIH), se postuló que los criterios diagnósticos para SOP deben comprender la presencia concomitante de anovulación e hiperandrogenemia clínica, bioquímica o ambos sin embargo no se hizo referencia a la morfología de ovario. Con el fin de proporcionar una definición más amplia del síndrome, el informe de una reunión de expertos en una sesión conjunta entre la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ESHRE / ASRM) celebrada en Rotterdam en el 2003 propuso que la presencia de dos de los tres criterios (anovulación crónica, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos en la ecografía) serían suficientes para el diagnóstico de SOP. Sin embargo, los desacuerdos se mantuvieron como se observó en un estudio realizado en 2005, en el que se encontró que la mayoría de los ginecólogos consideraron que los ovarios poliquísticos demostrados por ecografía eran una herramienta esencial para el diagnóstico de éste síndrome, mientras que la opinión del endocrinólogo estaba más centrada en el hirsutismo y anovulación.

En el año 2006, La Sociedad de Exceso de Andrógenos (AEPCOS) sugirió una combinación de ambos criterios diagnósticos, argumentando que el SOP es principalmente un trastorno que cursa con hirsutismo, acné y / o hiperandrogenismo, el cual constituye una condición *sine qua non* para el diagnóstico. El segundo criterio esencial de acuerdo con AEPCOS fue la anovulación crónica o la morfología de ovario poliquístico. En 2011, el tercer Consenso de SOP patrocinado por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) identificó diferentes fenotipos, y separó el fenotipo más clásico, el cual presenta hiperandrogenismo y anovulación crónica, de las que se caracterizan por disfunción ovárica y morfología poliquística. También se sugirió que los principales trastornos metabólicos deben ser abordados en el estudio clínico, mientras que la definición del fenotipo de SOP se debe individualizar en cada paciente.²

Síndrome de Ovario Poliquístico y Disfunción Psicoafectiva

El Síndrome de Ovario Poliquístico es la causa más frecuente de hiperandrogenismo, clínicamente expresados por hirsutismo y acné, mientras la anovulación se manifiesta como infertilidad e irregularidades menstruales. SOP está relacionado también con obesidad. Además de la infertilidad, los factores fisiopatológicos (resistencia a la insulina, la inflamación, la grasa visceral, la infertilidad) y factores psicológicos (depresión, ansiedad) son comunes en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.¹⁻⁶ Existen evaluaciones clínicas estructuradas que han confirmado el vínculo entre el SOP y síndromes psiquiátricos.⁷ En este síndrome las mujeres tienen sentimientos disfóricos, estrés emocional crónico, y una serie de dificultades en interacción social y la vida cotidiana.⁸

Según el DSM-IV-TR (2000), el diagnóstico de depresión está dado por el conjunto de una serie de síntomas de anhedonia, autoestima baja, entre otros, presentes durante la mayor

parte del día por al menos dos semanas, trastorno que normalmente dura alrededor de 6 meses desde su inicio. En el caso de ansiedad, su diagnóstico se caracteriza por la presencia de síntomas de preocupación, falta de concentración y manifestaciones fisiopatológicas como insomnio y sudoración excesiva, con duración superior a 6 meses, pudiendo llegar a ser crónico para algunas personas.⁹

La depresión es el trastorno mental más frecuente en el ámbito mundial y suele asociarse con condiciones adversas como disminución en la calidad de vida, comorbilidades diversas e incluso mortalidad. Es la tercera causa de discapacidad a nivel mundial en población adulta. Se espera que para 2020 ocupe el segundo lugar, lo cual no sólo la posiciona como un problema de salud pública, sino como una enfermedad con un alto impacto, tanto económico como social para los sistemas de salud.¹⁰

La prevalencia de depresión y ansiedad en SOP oscila entre un 40% y 34% respectivamente. Hay evidencia creciente de que la depresión también puede ser un antecedente de la enfermedad cardiovascular y predecir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria.⁴ La asociación entre síndrome metabólico y depresión se ha reportado en muchos estudios sin embargo no hay datos acerca de la relación entre depresión y síndrome metabólico en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.⁷

Elementos Endócrinos que provocan Trastornos Psicoafectivos en el Síndrome de Ovario Poliquístico.

1. Obesidad

Se ha encontrado que la obesidad está relacionada con depresión en mujeres sanas y con SOP, además de que tiene mayor impacto negativo en la calidad de vida. En las

mujeres con SOP también se observa una tendencia al sobrepeso y obesidad, lo cual agrava el hiperandrogenismo clínico, por diferentes vías: aumentando la insulinoresistencia y alterando la síntesis hormonal de esteroides sexuales. Aproximadamente el 50% de las mujeres con SOP son obesas y resistentes a múltiples factores de señalización, incluyendo la leptina.¹¹ Se han realizado estudios con ratas las cuales fueron expuestas a dihidrotestosterona por una semana; se encontró una disminución en la expresión hipotalámica de los receptores de andrógenos, disminución en la síntesis de leptina y su función en los adipocitos, así como una inhibición de las señales de transducción y el activador de transcripción 3, atenuando la actividad de la leptina mediante el incremento de los niveles de su receptor. Estos hallazgos sugieren que una hay una interacción entre andrógenos y señalización de la leptina, los cuales afectan los mecanismos neuronales de comportamiento relacionado con ansiedad en ratas hembras.¹²

La presencia de obesidad esta asociada con un incremento en la concentración de testosterona libre.¹³ El mayor índice de masa corporal y un incremento en la relación cintura-cadera en estas mujeres también se asocian con un aumento de la ansiedad hasta en un 73%.¹¹

Otros estudios han reportado que las mujeres con SOP parecen tener un riesgo elevado de depresión, trastornos alimenticios, ansiedad e intentos de suicidio, que no necesariamente pueden ser explicados por la obesidad.^{14, 15} Se ha demostrado que incluso aquellas mujeres que son delgadas y que tienen SOP también son propensas a padecer ansiedad y la depresión.¹⁶

2. Exceso de Andrógenos

Los andrógenos afectan tanto el desarrollo cerebral como en el comportamiento. Aunque la señalización de los receptores de andrógenos contribuye a cambios en el

comportamiento de manera positiva, en las mujeres con síntomas de ansiedad como las mujeres con SOP y exceso de andrógenos, presentan efectos adversos.¹² En estudios recientes se ha reportado que la prevalencia de elevación de andrógenos de origen adrenal, principalmente el sulfato de dehidroepinadrosterona (DHEAS), en pacientes con SOP es de un 20 a 65%.¹³ Los síntomas físicos del síndrome de ovario poliquístico son en gran parte el resultado de niveles de testosterona elevados; en otros estudios se ha observado que un aumento en los niveles de andrógenos están asociados con angustia. De las mujeres con SOP, de un 60 a 80% tendrán cifras elevadas de testosterona circulante. Por lo tanto, se puede considerar que la angustia en pacientes con SOP, es principalmente un efecto indirecto de la testosterona.¹

Algunos investigadores han planteado la hipótesis de que algunas hormonas, como el sulfato de dehidroepiandrosterona, cambian la forma o la cantidad de los receptores de neurotransmisores en el cerebro y la sensibilidad a sustancias endógenas y exógenas, lo que puede agravar los trastornos del estado de ánimo. Fava et al. mostraron que las mujeres hirsutas con niveles de andrógenos anormales reportaron sentimientos negativos, como depresión, hostilidad e irritabilidad. Además, las mujeres con SOP reportaron un incremento en el comportamiento agresivo.¹⁷

3. Neurotransmisores

Recientemente se ha implicado a los neurotransmisores glutamato y ácido gamma-aminobutírico (GABA) del sistema nervioso central y a la expresión de genes que participan en su regulación, como una de las principales etiologías de la depresión. Se ha demostrado en distintos estudios que los pacientes con trastorno depresivo mayor muestran menores concentraciones corticales de GABA y mayores de glutamato, tejido cerebral menos denso y una proporción significativamente menor de materia blanca. Cuando se relacionaron estas características con los subtipos de depresión, las

reducciones de las concentraciones de GABA y el incremento de las concentraciones de glutamato estuvieron particularmente asociadas con características depresivas y psicóticas. Las concentraciones de glutamato-glutamina y GABA se encontraron reducidas en las regiones prefrontal y dorsomedial en los pacientes con trastorno depresivo mayor comparado con los controles. La glutamina sintetasa, que es responsable de la transformación del glutamato en glutamina se encuentra disminuida en varias áreas prefrontales y parietales de suicidas con depresión mayor, lo que sugiere una alteración en la regulación específica de la transformación del glutamato, probablemente llevando a una alteración en la neurotransmisión glutamatérgica o GABAérgica.¹⁸

Algunos investigadores sugirieron que la Dehidroepiandrosterona tiene un efecto GABA-antagónico al igual que su metabolito, el Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS). GABA, el principal neurotransmisor inhibitor en el SNC, juega un papel crucial en la etiopatogenia de los trastornos de ansiedad. En diferentes estudios se ha encontrado una correlación entre las puntuaciones de ansiedad y niveles de séricos de DHEAS.¹⁷

Los niveles de DHEAS y sus efectos psicológicos desempeñan un papel fundamental en la etiopatogenia del SOP. Según algunos investigadores, la zona reticular de la corteza suprarrenal sintetiza DHEAS, el cual puede causar síntomas psíquicos, como ansiedad, preocupación, miedo, y síntomas físicos, como boca seca, palpitaciones, dolor de cabeza, hiperventilación, sudoración y síntomas gastrointestinales. Además, los autores describen las relaciones entre los síntomas psiquiátricos, como afecto negativo, sentimientos de inutilidad, sentimiento de rechazo, hipersensibilidad a la crítica, autoevaluación excesiva, malestar social, y también trastornos del sueño o el apetito. En el estudio de Bakikci y et al., se observó una correlación significativa entre las puntuaciones de ansiedad y los niveles séricos de DHEAS.¹⁷

Las propiedades ansiolíticas de DHEA y su metabolito, se han demostrado en experimentos con roedores usando una variedad de pruebas de comportamiento. Sin embargo, también hay datos que muestran que estas hormonas inducen efectos variables en animales con diferentes niveles de ansiedad: los efectos ansiogénicos claros de DHEAS sólo se observan en las personas con mayor ansiedad, lo que sugiere una sensibilidad individual a las acciones de este esteroide debido a otros componentes de las reacciones de comportamiento. Uno de estos componentes es el sistema de hormona liberadora de corticotropina, el cual sirve como factor neuroquímico en el desarrollo de la ansiedad, siendo un componente obligatorio en cualquier respuesta al estrés. Durante las reacciones de estrés, la acción de la hormona liberadora de corticotropina sin duda tiene un valor adaptativo, movilizand o fuerzas defensivas en el cuerpo durante la fase de ansiedad, formando la estrategia correspondiente a la conducta adaptativa. Sin embargo, en el caso de estrés grave o crónico, el sistema colinérgico se hiperactiva, lo que puede resultar en el desarrollo de la ansiedad patológica y la posterior depresión post-traumática.¹⁹

Las alteraciones emocionales como la depresión y el estrés crónico se asocian con ciertos cambios fisiológicos como elevación de actividad del sistema inmune y de marcadores proinflamatorios, que aumentan el riesgo eventual para el desarrollo de trastornos crónicos, como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer. Existe evidencia que sugiere una fuerte asociación entre depresión y citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 1b.

Escalas para Medición de Trastornos Psicoafectivos

Se han utilizado varias escalas para valorar la incidencia de ansiedad y depresión en pacientes con SOP. Como referencia (gold standard) podemos citar los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión (ICD-10) y del Manual Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales, en su cuarta edición (DSM- IV). La definición de los criterios para depresión incluidos en el DSM-IV se desarrollaron a partir de la versión en español del Inventario de Depresión Mayor de la Unidad de Investigación en Psiquiatría del Centro de Salud Mental de Nueva Zelanda y Dinamarca, como parte de una iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La versión original consiste en doce reactivos y ha mostrado niveles de sensibilidad y especificidad de 0.90 y 0.82 para DSM-IV.¹⁰

En el estudio de Bhattacharya se utiliza el cuestionario para la evaluación de la salud y los desordenes mentales de los pacientes en la atención primaria (PHQ-9), el cual esta constituido por una escala autoadministrada y es muy útil para el diagnóstico clínico de la depresión en atención primaria. Se basa directamente en los criterios diagnósticos para depresión del Manual Diagnóstico y Estadístico IV (DSM-IV). Para su interpretación se numera cada uno de los nueve criterios del DSM-IV de 0 (nunca) a 3 (casi todos los días). Además de ser una medida de diagnóstico bien validada y confiable, también es una herramienta atractiva para medir la respuesta al tratamiento en el cuidado del paciente individual, así como en la investigación clínica. Spitzer et al. informaron que la sensibilidad y especificidad de la PHQ-9 para los trastornos depresivos mayores fueron del 73% y 98%, respectivamente.²⁰ Otro estudio utilizó la Escala Hospitalaria de Ansiedad y la Depresión (HADS) un cuestionario validado y estandarizado que utiliza escalas tipo Likert de cuatro puntos. A los 14 ítems en el HADS (7 para la ansiedad y 7 para la depresión) se otorga una puntuación de 0 a 3 con una puntuación total para la depresión o la ansiedad

que va de 0 a 21. Una puntuación de 8 o superior considera que la ansiedad y / o la depresión está presente. La HADS se puede utilizar para determinar categorías clínicas del trastorno, incluyendo ausencia de depresión/ansiedad, niveles leves, moderados y severos.²¹

La escala de Hamilton para Ansiedad (Hamilton Anxiety Rating Scale: HARS) es una escala heteroadministrada de 14 puntos que evalúan el grado de ansiedad del paciente. Se aplica mediante entrevista semiestructurada, en la que el entrevistador evalúa la gravedad de los síntomas utilizando 5 opciones de respuesta ordinal (0: ausencia del síntoma; 4: síntoma muy grave o incapacitante). La puntuación total del instrumento, que se obtiene por la suma de las puntuaciones parciales de los 14 puntos, puede oscilar en un rango de 0 puntos (ausencia de ansiedad) a 56 (máximo grado de ansiedad). En su versión original, la escala ha demostrado poseer unas buenas propiedades psicométricas y es profusamente utilizada en la evaluación clínica del trastorno de ansiedad.²² La escala de Hamilton para Depresión (Hamilton Depression Rating Scale: HDRS) es una escala también heteroadministrada. Su versión original consta de 21 puntos con tres y cinco opciones de respuesta ordinal. La escala evalúa la gravedad de los síntomas depresivos durante la semana previa a la entrevista. La puntuación total de la escala oscila entre 0 puntos (ausencia de síntomas depresivos) y 66 (síntomas depresivos graves). Las propiedades psicométricas de la versión en español han sido evaluadas en diversos estudios. Se encuentra entre las escalas psicométricas más sensibles para la evaluación de los síntomas de depresión y resultan más específicos para este fin. La HDRS es capaz de discriminar entre los grupos de pacientes con enfermedad leve, moderada y grave. La consistencia interna alcanzó valores adecuados en cuanto al coeficiente α de Cronbach. La fiabilidad test-retest evaluada en el grupo de pacientes estables mediante el coeficiente de correlación intraclassa (CCI) fue muy alta. La confiabilidad entre observadores también alcanzó niveles altos. Los resultados de este estudio apoyan la validez de la HDRS y su

fiabilidad como escala de valoración de la gravedad de la depresión en pacientes en tratamiento ambulatorio. La versión en español de la HDRS discriminó a los grupos de pacientes según su gravedad clínica, evaluada mediante la impresión clínica global (ICG). La discriminación fue significativa tanto en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio como a las 6 semanas de tratamiento. Las distintas versiones en español de la HDRS presentan características psicométricas, en cuanto a validez, confiabilidad y sensibilidad al cambio, compatibles con las descritas previamente para poblaciones hospitalizadas. En definitiva, cualquiera de las versiones de la HDRS puede ser suficientemente válida y confiable para valorar la gravedad sintomática de la depresión y su respuesta al tratamiento.¹⁸ Además poseen una elevada homogeneidad interna, así como confiabilidad, la cual se observa tanto entre observadores como comparados con otras pruebas. Por lo tanto, resultan adecuadas para su uso en la práctica asistencial y en estudios de investigación clínica.²³

Los resultados de los estudios sugieren la necesidad de realizar un tamizaje para alteraciones psicoafectivas en todas las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico, ya que éstas mujeres tienen un incremento en el riesgo de depresión, independientemente del índice de masa corporal.⁴ El tratamiento integral del Síndrome de Ovario Poliquístico debe incluir la intervención psicológica para mejorar el estado de salud mental, y mejorar la calidad de vida de las mujeres que lo padecen.¹⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Está demostrado que existe una correlación entre las alteraciones neuroendocrinas de las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico y algunos trastornos psicoafectivos, principalmente ansiedad y depresión, los cuales afectan de manera importante la calidad de vida de éstas pacientes.

La evidencia actual señala que el Síndrome de Ovario Poliquístico debe ser aceptado no solo como un problema endocrino, metabólico y reproductivo, sino también como una enfermedad psicológica grave que conlleva riesgos en la salud mental, lo cual amerita tratamiento farmacológico, psicológico e incluso psiquiátrico.

Debido a lo descrito previamente, surge la necesidad de plantear la siguiente pregunta: **¿Cuál es la prevalencia de ansiedad y depresión en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico de la consulta de Endocrinología Ginecológica del Hospital Juárez de México?**

JUSTIFICACION

De acuerdo con estudios realizados, se ha observado que la prevalencia de trastornos psiquiátricos en mujeres con SOP, como trastorno depresivo, trastorno de ansiedad y trastorno bipolar, alcanza hasta un 56%, lo cual afecta el bienestar de las pacientes e influye de manera negativa en el tratamiento óptimo de esta enfermedad.

En México no existen estudios que avalen la correlación entre éstos síntomas psicoafectivos y el Síndrome de Ovario Poliquístico. Habitualmente estos trastornos no se diagnostican, por lo tanto, no se proporciona el tratamiento psicológico pertinente. El objetivo de esta investigación es establecer la prevalencia de ansiedad y depresión en un padecimiento tan frecuente como el SOP, para brindar tratamiento integral y complementario y así mejorar la calidad de vida de éstas pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo General: Establecer la prevalencia entre los índices de Ansiedad y Depresión en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico que acuden a la consulta externa de Endocrinología Ginecológica del Hospital Juárez de México

HIPOTESIS

Hipótesis Alterna: Las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico presentan un mayor índice de Ansiedad y Depresión en comparación con las mujeres sanas.

Hipótesis Nula: Las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico no presentan un mayor Índice de Ansiedad y Depresión en comparación con las mujeres sanas.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Tipo de estudio:

Estudio comparativo (casos y controles), analítico, prospectivo. transversal.

MATERIAL Y METODOS

La población universo está constituida según lo reportado por el Servicio de Estadística del Hospital Juárez de México para la consulta de Biología de la Reproducción durante el periodo de un año.

Las población de ésta investigación estará constituida por pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico vistas por primera vez en la consulta de Endocrinología Ginecológica del Servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México. Se formarán dos grupos, un grupo de pacientes con diagnóstico de SOP y otro grupo de pacientes sin dicho diagnóstico. Posteriormente se llevará a cabo la aplicación de la Escala de Hamilton para Depresión y Ansiedad para ambos grupos. Finalmente se realizará una comparación entre los resultados obtenidos.

Tamaño de la Muestra: El cálculo de la muestra se realizó considerando un intervalo de confianza de 95% y porcentaje de error esperado de 5%, en base a la siguiente fórmula de proporciones:

$$n = f (1 - \alpha) P (1 - P) \Delta^2$$

$$f = 3.842$$

$$\alpha = 0.05$$

$$p = 0.28$$

$$\Delta = .05$$

$$n = 3.842 (1 - 0.05) 0.28 (1 - 0.28) / .05$$

$$n = 3.842 (0.95) 0.28 (0.72) / .05$$

$$n = 3.6499 \times 0.2016 / .05$$

$$n = 0.73581984 / .05$$

$$N = 73$$

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de primera vez con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico según criterios de Rotterdam 2003
- Pacientes de 20 a 39 años
- Pacientes con expediente completo

Criterios de Exclusión

- Pacientes diagnosticadas con trastornos afectivos y depresivos
- Pacientes bajo medicación psiquiátrica
- Pacientes con tratamiento antiandrógeno preestablecido

VARIABLE INDEPENDIENTE

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala de Medición
Síndrome de Ovario Poliquístico	Conjunto de signos y síntomas caracterizados por oligo/anovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y ovarios poliquísticos por ultrasonido	Dos de tres criterios hacen diagnóstico de SOP según Rotterdam	Cualitativa	Nominal

VARIABLE DEPENDIENTE

Síndrome Metabólico	Conjunto de anomalías metabólicas consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes.	Triglicéridos > o igual a 150 mg/dL HDL < 50 mg/dL TA mayor a 130/80 Glucosa en ayuno >100 mg/dL Perímetro abdominal >88cm *O en tratamiento antihipertensivo, hipolipemiente, hipoglucemiante *3 criterios hacen diagnóstico	Cualitativa	Nominal
Hirsutismo	Presencia de vello en la mujer en zonas andrógeno dependientes	Ferriman y Gallwey: > o igual a 8 puntos	Cualitativa	Nominal
Ansiedad	Estado de agitación, angustia o zozobra del ánimo. Angustia que suele acompañar a muchas enfermedades, en particular a ciertas neurosis, y que no permite sosiego a los enfermos.	Según escala de Hamilton: 0 puntos: ausencia de ansiedad 56: máximo grado de ansiedad	Cualitativa	Nominal
Depresión	Enfermedad o trastorno mental que se caracteriza por una profunda tristeza, decaimiento anímico, baja autoestima, pérdida de interés por todo y disminución de las funciones psíquicas.	Según escala de Hamilton: 0 puntos: ausencia de depresión 66 puntos: depresión grave	Cualitativa	Nominal

Ciclo menstrual	Ciclo menstrual que va de 25 a 35 días	Opsomenorrea: ciclos menstruales con duración de 35 días o mas	Continua	Cualitativa
US Endovaginal basal	US realizado vía endovaginal del día 1 al 3 del ciclo menstrual	Anormal: 12 o mas folículos de 2 a 9 mm de diámetro con volumen ovárico mayor de 10cc en uno o ambos ovarios	Discontinua	Cuantitativa
Resistencia a la Insulina	Estado en el que cual se requieren concentraciones mayores de insulina para la incorporación de glucosa, ya que la producción normal de insulina produce respuesta biológica subnormal	HOMA: menor a 2.5	Continua	Cuantitativa

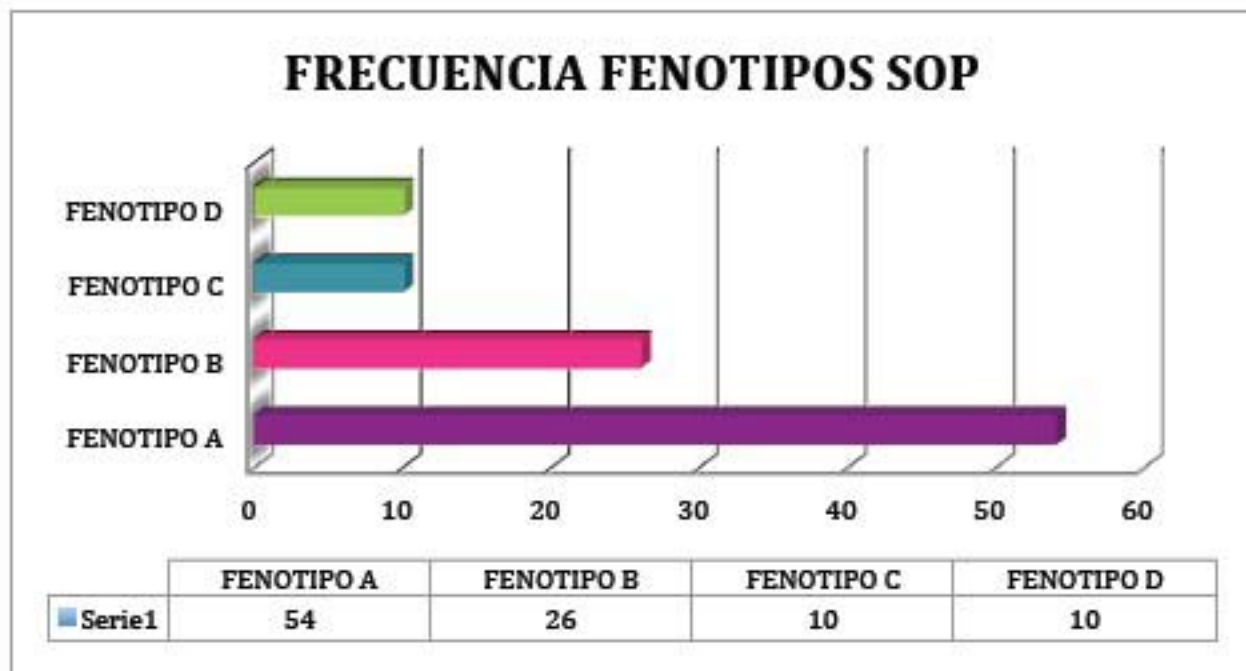
Perfil de Andr6genos	Cuantificaci3n de niveles s3ricos de andr6genos	Testosterona Total: 0.2-0.8ng/ml Testosterona Libre 0.6-3 pg/ml DHEA: 2-9 ug/ml DHEA-S: 50 - 1000 ug/dl <2700 ng/ml Delta 4 androstenediona: 0.5-2.7 ng/ml 17-OHP4: 0.5-2 ng Cortisol: matutino: 50-250 ng/ml	Continua	Cuantitativa
3ndice de masa corporal	Relaci3n entre peso y talla al cuadrado	18.5-24.9: Peso normal 25 - 29: Sobre peso 30-34.9: Obesidad GI 35-39.9: Obesidad GII 40-49.9: Obesidad G III >50: Obesidad extrema	Cuantitativa	Continua
	Cuantificaci3n s3rica de distintos tipos de grasos	40-49.9: Obesidad GIII >50: Obesidad extrema Colesterol total: < 200 mg/dl Triglic3ridos: < 150 mg/dl HDL: < 50 mg/dl LDL: < 100		Cuantitativa
Perfil de l3pidos	Cuantificaci3n s3rica de distintos tipos de 3cidos grasos	Colesterol total: < 200 mg/dl Triglic3ridos: < 150 mg/dl HDL: < 50 mg/dl LDL: < 100	Cuantitativa	Continua

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 93 pacientes en edad fértil con Síndrome de Ovario Poliquístico a quienes se les aplicó la escala de Hamilton para Ansiedad y Depresión. Del total de pacientes, se excluyeron 13, por no contar con protocolo de estudio completo, obteniendo una muestra de 80 pacientes con SOP. El grupo control estuvo integrado por 72 pacientes sanas.

La media de edad de la población estudiada fue de 27.4 años, todas con Síndrome de Ovario Poliquístico donde el fenotipo mas frecuentemente observado fue el fenotipo A (54%), seguido del fenotipo B (26%) y por último el fenotipo C y D (ambos 10%)(Figura 1).

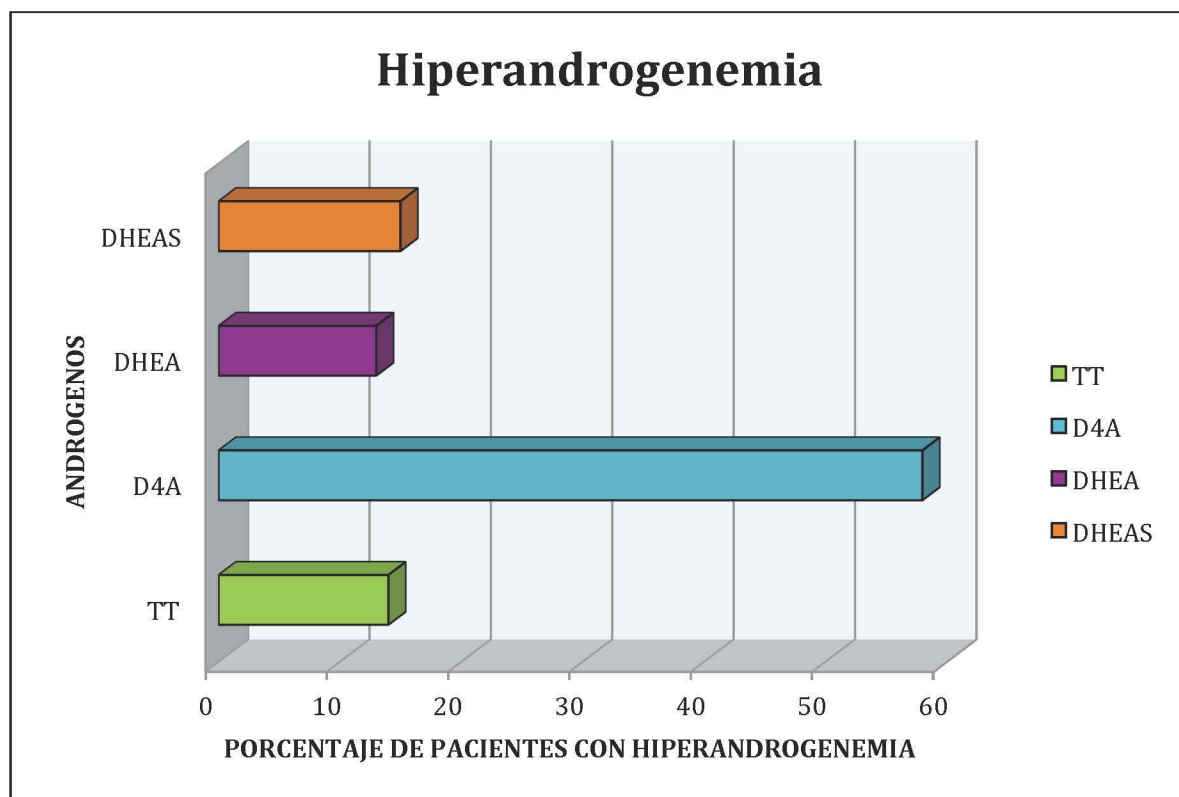
FIGURA 1: Frecuencia de Fenotipos de Síndrome de Ovario Poliquístico según Rotterdam



Un 86.3% de las pacientes presentaron trastornos del ciclo menstrual tipo opsomenorrea y en 13.8% no se observaron alteraciones. 68% de las pacientes presentaron hirsutismo, siendo la puntuación de 9 de Ferriman-Gallway la observada con mayor frecuencia. El 68.8% de las pacientes estudiadas presentaron patrón ovárico poliquístico en la ultrasonografía.

83 % de las pacientes (67 pacientes) presentaron hiperandrogenemia, observándose mas frecuentemente la elevación de Delta 4 Androstenediona (58%), seguida de la DHEAS (15%), Testosterona Total (14%) y DHEA (13%).

FIGURA 2: Porcentaje de Pacientes con SOP e Hiperandrogenemia



En el perfil de lípidos se pudo observar elevación a expensas del colesterol total en 32.1%; el 52% presentaron hipertrigliceridemia, 70% de las pacientes elevación de cLDL, y 61% tuvo disminución en valores de cHDL.

TABLA 1: Prevalencia de Dislipidemia Aterogénica en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico

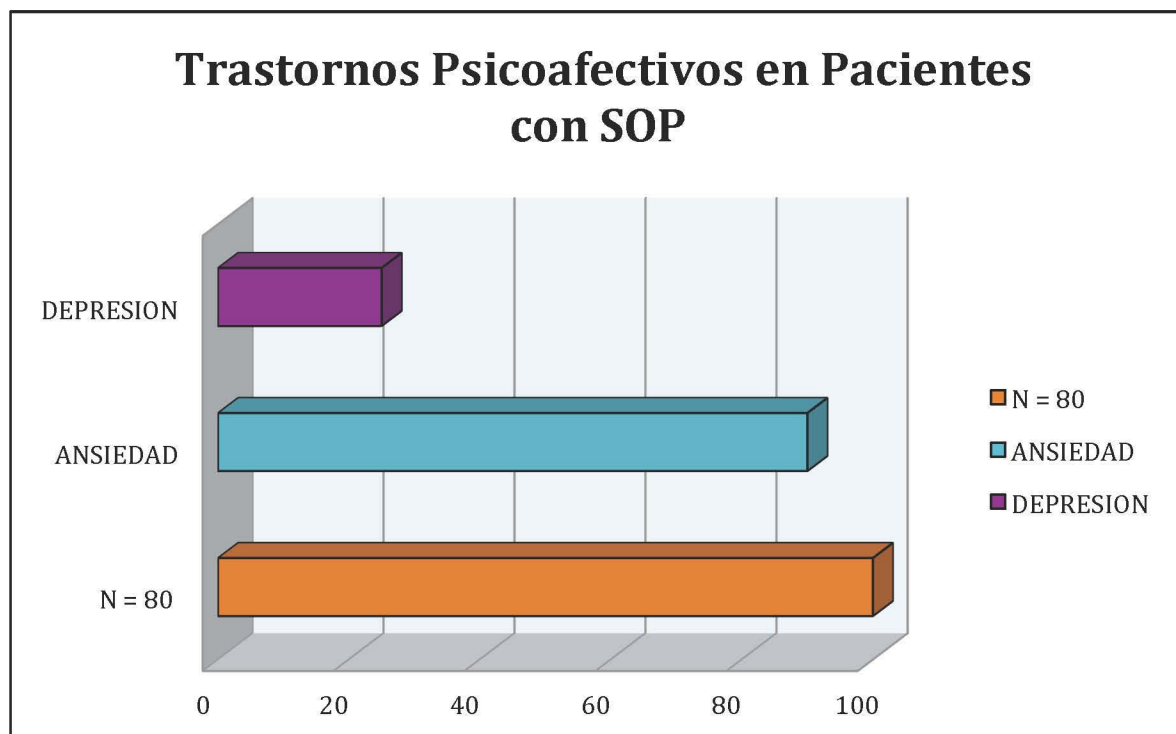
DISLIPIDEMIA Y SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO		
	Número de Pacientes	Porcentaje
COLESTEROL TOTAL	26	32 %
TRIGLICERIDOS	42	52 %
cLDL	56	70 %
cHDL	49	61 %

Se evidenció la presencia de resistencia a la insulina en 69.1% de las pacientes, con una media de Insulina de 18.7U/L. La moda en fórmula de modelo HOMA fue de 2.3. En 13.7% de las pacientes se observaron cifras de glucosa mayores a 100 mg/dl. Se realizó una clasificación de las pacientes según su IMC observando en orden decreciente una mayor prevalencia de sobrepeso de hasta un 49.6%, seguido de un 25.9% de obesidad GI, 13.6% de obesidad GII, 9.9% peso normal y 2.5% de obesidad GIII. De las pacientes con sobrepeso. La mayor prevalencia de

ansiedad y depresión se observó en el grupo de pacientes con sobrepeso, seguida de pacientes con obesidad GI.

Finalmente la prevalencia de trastornos psicoafectivos tipo ansiedad y depresión en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico fue de 89% y 25% respectivamente. Se observó un 31% de ansiedad mayor y 41% de ansiedad menor, así como un 11% de depresión mayor y 13.6% de depresión menor.

FIGURA 3: Prevalencia de Trastornos Psicoafectivos en Pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico



en 4.1%. No se integro diagnóstico de depresión mayor, y la depresión menor estuvo presente en el 12.5%.

FIGURA 6: Trastornos Psicoafectivos en pacientes con SOP y sin SOP

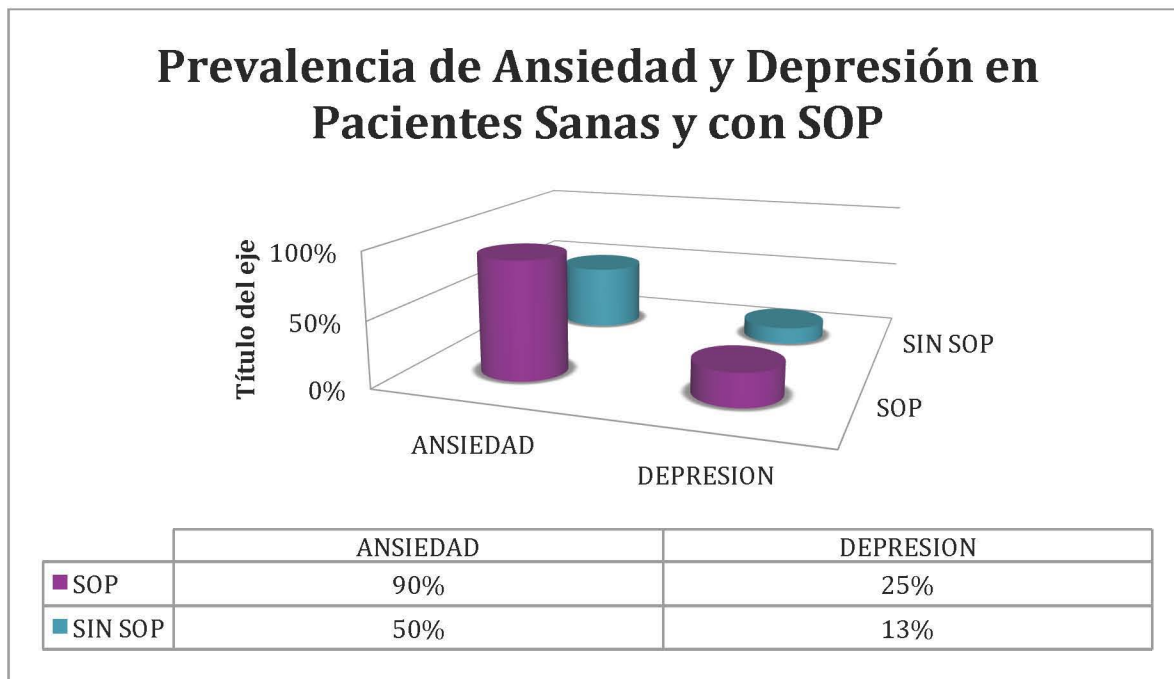
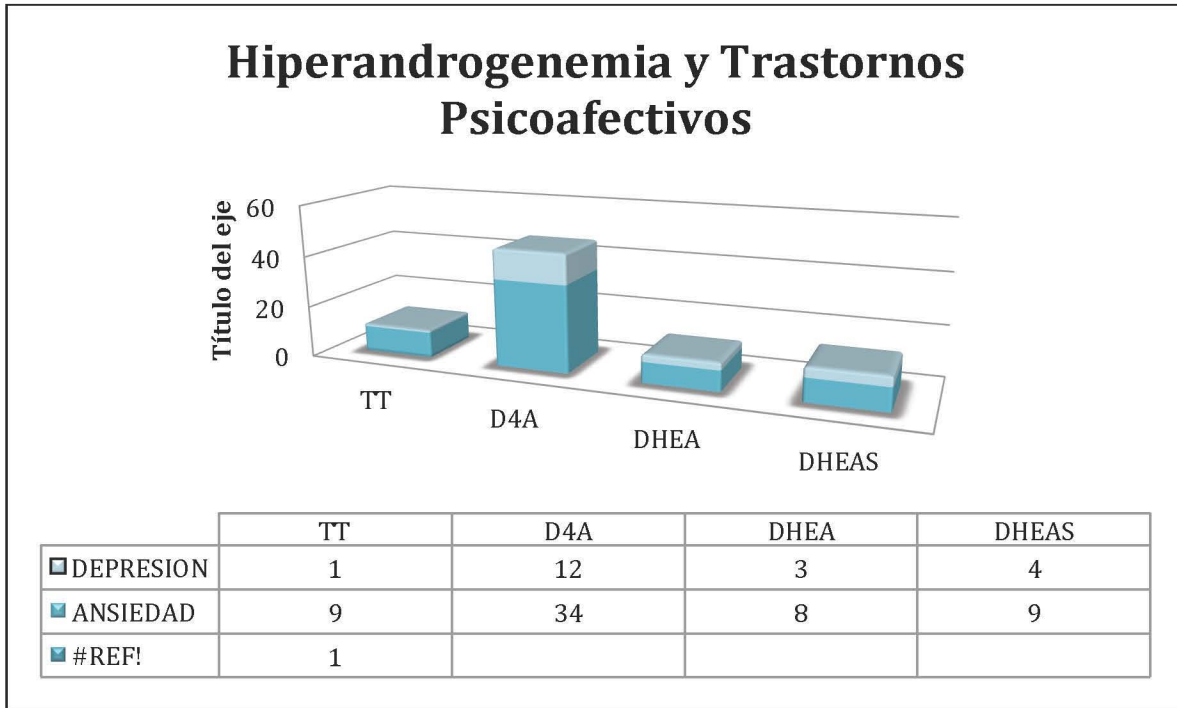


TABLA 2: Comparación entre Grados de Ansiedad y Depresión en pacientes con y sin SOP

En las pacientes con hiperandrogenemia a expensas de elevación de delta 4 androstenediona, se observó una prevalencia de ansiedad de 87%, y depresión de 30.7%. La prevalencia de ansiedad y depresión fue de 90 y 40% respectivamente en la hiperandrogenemia a expensas de DHEAS, y finalmente en hiperandrogenemia a expensas de DHEA y testosterona total, la prevalencia de ansiedad y depresión fue de 89 y 33%; y 100 y 11% respectivamente.

FIGURA 7: Relación entre hiperandrogenemia, Ansiedad y Depresión en pacientes con SOP



DISCUSION

El Síndrome de Ovario Poliquístico es la endocrinopatía mas frecuente en mujeres en edad reproductiva. Habitualmente, esta población presenta un alto índice de disfunción psicoafectiva que usualmente no se toma en cuenta como parte de su tratamiento integral y que ocasiona un deterioro importante de su calidad de vida.

Se ha reportado que la prevalencia de estos trastornos del estado de ánimo oscila entre un 34 y 40% para ansiedad y depresión, respectivamente según el estudio de Kerchner y cols. En nuestro estudio llama la atención la alta prevalencia de ansiedad respecto a la depresión, las cuales fueron de 89 y 25%; esto concuerda con reportes previos (Balicki y cols.) Es imperativo destacar los resultados obtenidos en nuestro grupo control, ya que la prevalencia de ansiedad y depresión fue de 50 y 13%, aproximadamente la mitad de lo observado en pacientes con SOP.

Dentro de nuestros hallazgos podemos destacar la elevada prevalencia de trastornos del ciclo menstrual, tipo opsomenorrea así como de hirsutismo. Cinar y colaboradores destacan la correlación entre estas entidades y una disminución en la calidad de vida; cabe mencionar que estos autores utilizaron el cuestionario desarrollado para la evaluación específica de calidad de vida en pacientes con SOP (Cronin y cols, 1998). Este cuestionario incluye 26 preguntas acerca de síntomas en relación con emociones (incluyendo ansiedad y depresión), vello corporal, peso, alteraciones menstruales y fertilidad.

Es importante destacar que el patrón ultrasonográfico de ovario poliquístico estuvo

presente en más de la mitad de las pacientes estudiadas; estos hallazgos, sumados a las alteraciones del ciclo menstrual y a la presencia de hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia favorecieron la prevalencia del fenotipo clásico de Rotterdam como el más frecuente.

En el estudio de Goodarzi y cols, se menciona un exceso de andrógenos adrenales en aproximadamente 50% de las pacientes con SOP siendo la DHEAS y la androstenediona los más frecuentemente reportados. La hiperandrogenemia observada en nuestras pacientes fue principalmente a expensas de delta 4 androstenediona y de dehidroepinandrosterona sulfatada. Reitero, que hablando del origen de los andrógenos, la delta 4 androstenediona tiene un origen 60% ovárico y 40% suprarrenal, a diferencia de la DHEAS, la cual es 98% de origen suprarrenal y 2% ovárico. Estos hallazgos concuerdan con el resultado previamente mencionado, aunque los porcentajes de presentación variaron de manera significativa.

Aproximadamente en el 50% de las pacientes que participaron en este estudio, se pudo observar la presencia de dislipidemia aterogénica cuyos componentes principales son una elevación de cLDL mayor a 100 mg/dl, hipertrigliceridemia mayor a 150mg/dl, así como disminución en cHDL menor a 50mg/dl; es importante recalcar este hallazgo, ya que estamos evaluando a pacientes jóvenes, quienes tienen un riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares secundarias a este tipo de complicaciones metabólicas.

La resistencia a la insulina fue un hallazgo constante en las pacientes con SOP, encontrándose en más del 65% de ellas. Una pequeña proporción de pacientes obtuvo resultados de glucosa mayor a 100 mg/dl. Esta cifra de glucosa forma parte de los criterios para Síndrome Metabólico según el ATP III (Adult Treatment Panel III), por lo que en estas pacientes estaríamos obligados a indagar en cuanto a la presencia del resto de los criterios (ICC >88cm, TGC >150 mg/dl, HDL <50 mg/dl, TA >130/85), otorgar tratamiento y así disminuir el riesgo cardiovascular.

La mayor parte de la población estudiada presentó sobrepeso, seguido de Obesidad GI; y al realizar el análisis entre la relación de trastornos psicoafectivos para los diferentes grupos de índice de masa corporal, encontramos una mayor prevalencia de ansiedad en el grupo de sobrepeso, a diferencia de la literatura previamente revisada. Sin embargo, mayoría de las pacientes con trastorno depresivo se encontraron en el grupo de Obesidad GI.

El estudio de Asik y cols, menciona que las mujeres con SOP presentan depresión hasta tres veces más que las mujeres sanas, y esto se encuentra asociado más frecuentemente con obesidad; se han propuesto varias explicaciones para esta relación, dentro de las cuales se menciona una imagen corporal negativa, hirsutismo, hiperandrogenismo y acné, así como las tasas más elevadas de infertilidad. Farrel y Antoni reportaron también que existe una correlación entre obesidad y depresión en mujeres con SOP.

Valdría la pena realizar estudios posteriores con pacientes de un mismo índice de masa corporal y valorar la prevalencia de ansiedad y depresión.

El presente estudio nos permite conocer las características poblacionales de las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico, así como los trastornos psicoafectivos mas frecuentemente asociados según la literatura. La escala de Ansiedad y Depresión de Hamilton, la cual se utilizó como herramienta de recolección de datos, tiene una gran correlación con otras escalas utilizadas en la literatura internacional con el mismo fin (Hospital Anxiety Depression Scale, Beck Depression Inventory); sin embargo valdría la pena la aplicación del Cuestionario desarrollado para evaluación específica de calidad de vida en pacientes con SOP para determinar el impacto que tienen estos dos trastornos del estado de ánimo en esta población, así como la validación y comparación de otras escalas aplicadas en otros lugares del mundo.

La muestra de pacientes aunque acorde a lo reportado con la literatura revisada, es relativamente pequeña, sin embargo este estudio sienta las bases para el estudio de Ansiedad y Depresión en las mujeres mexicanas con Síndrome de Ovario Poliquístico. Un punto importante sería continuar el seguimiento a estas pacientes, y aplicar la escala de Ansiedad y Depresión de 6 a 9 meses posterior al tratamiento, una vez que se corrigieron algunos factores, para ver si efectivamente una disminución en niveles de andrógenos, niveles de insulina, corrección de parámetros alterados en perfil de lípidos, glucosa e IMC influyen directamente en la génesis de estos trastornos psicoafectivos.

CONCLUSION

La existencia de ansiedad y depresión en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico sugiere una relación entre factores fisiológicos y neuroendócrinos, los cuales tendrán un impacto negativo en el aspecto psicológico de este grupo poblacional. Es por eso que como parte de la evaluación se debe incluir el tamizaje para estas dos entidades, con el propósito de brindar un tratamiento integral y mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Barry J., Kuczmierczyk A., Hardiman P. Anxiety and depression in PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2011;26(9): 2442–2451.
2. Conway, G. y cols. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171:1-29.
3. Farrell K., Antoni M. Insuline Resistance, Obesity, Inflammation and Depression in PCOS: Biobehavioral Mechanisms and Interventions. *Fertil Steril*. 2010; 94(5): 1565–1574.
4. Kerchner A. y cols. Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. *Fertility and Sterility* 2009; 91(1): 207-211.
5. Dokras A. y cols. Increased Risk for Abnormal Depression scores in woman with PCOS. *Obstet Gynecol* 2011;117:145–52.
6. Banting L. y cols. Physical activity and mental health in women with Polycystic Ovary Syndrome. *BMC Women's Health* 2014, 14:51.
7. Nese, C. y cols. Depression, anxiety and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2011; 26(12): 3339–3345.
8. Scaruffi, E. y cols. Personality and psychiatric disorders in women affected by polycystic ovary syndrome. *Frontiers in endocrinology*. 2014; 5(185):1-8.
9. Díaz C., Quintana G., Vogel E. Síntomas de depresión, ansiedad y estrés post-traumático en adolescentes siete meses después del terremoto del 27 de febrero de 2010 en Chile. *Terapia Psicológica*. 2012;30(1): 37-43
10. Salinas, A. y cols. Validación de un punto de corte para la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos, versión abreviada (CESD-7). *Salud Publica Mex* 2013;55:267-274.
11. Jedel, E. y cols. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Human Reproduction*. 2010; 25(2):450–456, 2010
12. Feng, Y. y cols. Effects of androgen and leptin on behavioral and cellular responses in female rats. *Hormones and Behavior* 2011; 60: 427–438.
13. Alpañes, M y cols. Influence of adrenal hyperandrogenism on the clinical and metabolic phenotype of women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2015;103(3):795-801.

14. Bazarganipour F. y cols. Psychological investigation in patients with polycystic ovary syndrome. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013, 11:141.
15. Shakerardekani, Z. y cols. Evaluation of Depression and Mental Health Status in Women with Poly Cystic Ovary Syndrome. *Journal of Family and Reproductive Health*. 2011; 5(3):67-71.
16. Deeks, A. y cols. Is having polycystic ovary syndrome a predictor of poor psychological function including anxiety and depression? *Human Reproduction*. 2011; 26(6):1399–1407.
17. Bakikci A. y cols. Depression, Anxiety and Anger in patients with PCOS. *Archives of Neuropsychiatry* 2014; 51: 328-333.
18. Díaz A., González C. Actualidades en neurobiología de la depresión. *Rev Latinoam Psiquiatría* 2012;11(3):106-115.
19. Semenova, O. y cols. Selective Effects of Dehydroepiandrosterone Sulfate on Corticoliberin-Induced Anxiety. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2012;42: (3):257-263.
20. Bhattacharya, S., Jha, A. Prevalence and risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2010;94(1): 357-359.
21. Morán, L.J. y cols. Psychological parameters in the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2012;27(7): 2082–2088.
22. Lobo, A. y cols. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clin (Barc)* 2002;118(13):493-9.
23. Bobes J. y cols. Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Med Clin (Barc)* 2003;120(18):693-700.
24. Goodarzi, M. O., Carmina, E., & Azziz, R. (2015). DHEA, DHEAS and PCOS. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 145, 213-225.
25. Cinar, N., Kizilarslanoglu, M. C., Harmanci, A., Aksoy, D. Y., Bozdag, G., Demir, B., & Yildiz, B. O. (2011). Depression, anxiety and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*, 338.
26. Grundy, S., Becker, D., Clark, L. T., Cooper, R. S., Denke, M. A., Howard, J., ... & McKenney, J. M. (2002). Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation-Hagerstown*, 106(25), 3143.
27. Cronin, L., Guyatt, G., Griffith, L., Wong, E., Azziz, R., Futterweit, W., ... & Dunaif, A.

- (1998). Development of a Health-Related Quality-of-Life Questionnaire (PCOSQ) for Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(6), 1976-1987.
28. Benson, S., Janssen, O. E., Hahn, S., Tan, S., Dietz, T., Mann, K., ... & Elsenbruch, S. (2008). Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Brain, behavior, and immunity*, 22(2), 177-184.
29. Carazo Hernández, B., Lafalla Bernad, O., García Simón, R., Gascón Mas, E., Moreno Romea, E., & Pérez-Ezquerro, B. (2014). Calidad de vida relacionada con la salud en mujeres con ovario poliquístico. *MediSur*, 12(2), 408-415.
30. Månsson, M., Holte, J., Landin-Wilhelmsen, K., Dahlgren, E., Johansson, A., & Landén, M. (2008). Women with polycystic ovary syndrome are often depressed or anxious—a case control study. *Psychoneuroendocrinology*, 33(8), 1132-1138.