

Trabajo Original



## ***Amplitud de la distribución eritrocitaria en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y mujeres controles sanas***

**MEJIA-MONTILLA J<sup>1</sup>, TORRES-CEPEDA D<sup>2</sup>, FERNÁNDEZ-RAMÍREZ A<sup>1</sup>, DOMÍNGUEZ-BRITO L<sup>3</sup>, REYNA-VILLASMIL N<sup>1</sup>, REYNA-VILLASMIL E<sup>2\*</sup>.**

<sup>1</sup>Cátedra de Dietoterapia. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

<sup>2</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Venezuela.

<sup>3</sup>Universidad Estatal de Milagro. Milagro. Ecuador.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 19 de abril de 2022

Revisión: 18 de mayo de 2022

Aceptado: 31 de mayo de 2022

Palabras clave:

Amplitud de distribución eritrocitaria;

Síndrome de ovarios poliquísticos;

Índice de masa corporal;

HOMA-IR

### RESUMEN

El objetivo de la investigación fue comparar los valores de amplitud de distribución eritrocitaria en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y mujeres controles sanas. La investigación fue realizada en las consultas de Ginecología, Endocrinología y Medicina Interna del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, entre enero 2014 y diciembre 2021. Se compararon parámetros antropométricos, hormonales, de insulinoresistencia y valores de amplitud de distribución eritrocitaria. Se escogieron para el estudio 97 pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (grupo A) y 97 mujeres sanas con edad e índice de masa corporal similares que fueron seleccionadas como controles (grupo B). No se encontraron diferencias entre los grupos con relación a la edad, índice de masa corporal y relación cintura/cadera ( $p=ns$ ). Sin embargo, las pacientes del grupo A presentaron valores más altos de insulina en ayunas, glucemia en ayunas HOMA-IR, área bajo la curva de insulina y glucosa, hormona luteinizante y andrógenos comparado con las pacientes del grupo B ( $p<0.001$ ). Además, las pacientes del grupo A también presentaron valores significativamente más altos de amplitud de distribución eritrocitaria comparado con las pacientes del grupo B ( $p<0.001$ ). Los valores de la amplitud de distribución eritrocitaria presentaron correlaciones significativas tanto con la insulina y glucemia en ayunas como con HOMA-IR ( $p<0.05$ ). Se concluye que las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos tienen valores significativamente más elevados de amplitud de distribución eritrocitaria comparado con mujeres controles sanas.

---

## ABSTRACT

---

**Keywords:**

Red cell distribution width;  
Polycystic ovary syndrome;  
Body mass index;  
HOMA-IR

The objective of the research was to compare the values of red cell distribution width in patients with polycystic ovary syndrome and healthy control women. The research was performed in the Gynecology, Endocrinology, and Internal Medicine offices of the Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, between January 2014 and December 2021. Anthropometric, hormonal, insulin resistance, and red cell distribution width values were compared. Ninety-seven patients with polycystic ovary syndrome (group A) and 97 healthy women with similar age and body mass index were chosen for the study as controls (group B). No differences were found between the groups with regard to age, body mass index, and waist/hip ratio ( $p = ns$ ). However, patients in group A had higher values of fasting insulin, fasting glycemia, HOMA-IR, area under the insulin-glucose curve, luteinizing hormone, and androgens compared to patients in group B ( $p < 0.001$ ). In addition, patients in group A also had significantly higher values of red cell distribution width compared to patients in group B ( $p < 0.001$ ). Erythrocyte distribution amplitude values presented significant correlations with both fasting insulin and glycemia and HOMA-IR ( $p < 0.05$ ). It is concluded that patients with polycystic ovary syndrome have significantly higher values of red cell distribution width compared with healthy controls.

---

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es un trastorno endocrino que afecta entre 3% - 10% de las mujeres en edad fértil y está caracterizado por hiperandrogenismo, anovulación crónica y morfología ovárica poliquística en la evaluación ecográfica<sup>(1)</sup>. Además, está asociado con alta prevalencia de inflamación crónica de bajo grado, dislipidemia, hipertensión, obesidad, alteración de la tolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, diabetes y factores de riesgo cardiovascular<sup>(2)</sup>. La potencial asociación entre SOPQ y diferentes parámetros hematológicos indicadores de inflamación es objeto de investigación activa<sup>(3)</sup>. El estado inflamatorio crónico de bajo grado es un factor crucial que vincula SOPQ y obesidad con insulinoresistencia en varias condiciones<sup>(4)</sup>.

La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) es una medida que establece la heterogeneidad del tamaño de los eritrocitos circulantes. Los valores elevados están relacionados a varias condiciones patológicas que cursan con inflamación sistémica<sup>(5)</sup>. Diversos estudios han investigado la relación entre ADE e inflamación en sujetos obesos, demostrando que existe correlación positiva con los biomarcadores de inflamación<sup>(6)</sup>. Además, el estrés oxidativo aumenta los valores de ADE afectando el metabolismo del hierro, acortando la vida media de los eritrocitos y modulando la respuesta de la médula ósea a la eritropoyetina<sup>(7)</sup>. No obstante, los mecanismos subyacentes de la

elevación del ADE siguen siendo desconocidos<sup>(8,9)</sup>.

Las pacientes con SOPQ tienen evidencia de inflamación sistémica de bajo grado y mayor estrés oxidativo<sup>(10)</sup>. Por lo tanto, el ADE puede reflejar un estado de inflamación crónica y estrés oxidativo<sup>(11)</sup>. La evidencia es escasa y contradictoria con relación a los valores de ADE en pacientes con SOPQ, especialmente en mujeres jóvenes sin otras condiciones que puedan crear confusión. El objetivo de la investigación fue comparar los valores de ADE en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y mujeres controles sanas.

---

## MATERIAL Y MÉTODOS

La presente investigación fue realizada en pacientes con diagnóstico de SOPQ y mujeres sanas controles que asistieron a la consulta de Ginecología, Endocrinología y Medicina Interna del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, en el periodo enero 2014 a diciembre 2021. El comité de ética de la Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia aprobó el protocolo de estudio. El protocolo del estudio estaba de acuerdo con los estándares éticos y la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2004. Todas las mujeres aceptaron participar en el presente estudio y se obtuvo consentimiento informado por escrito de cada una de las participantes.

---

El diagnóstico de SOPQ se basó en las pautas establecidas por el grupo de consenso para el diagnóstico de acuerdo al consenso de Rotterdam<sup>(12)</sup>. Se utilizaron los siguientes criterios: ciclos menstruales irregulares (oligomenorrea [seis menstruaciones o menos al año] o amenorrea [cese de las menstruaciones por más de 6 meses]); hirsutismo, aumento de la relación hormona luteinizante / hormona foliculoestimulante, evidencia clínica y/o bioquímica de hiperandrogenismo (concentraciones séricas elevadas de testosterona); presencia ecográfica positiva de ovarios poliquísticos definida como 10 o más folículos de pequeño tamaño (2 - 8 milímetros de diámetro en cada ovario dispuestos en forma periférica y dispersos a través del denso núcleo del estroma (aparición de collar de quistes foliculares) y/o aumento del volumen ovárico mayor de 410 mL en la ecografía transvaginal. La evaluación ecográfica fue realizada por dos médicos del Departamento de Diagnóstico por Imágenes del hospital que eran independientes a la investigación. Todos estos criterios estaban presentes en las pacientes con SOPQ seleccionadas.

Las mujeres del grupo control no tenían antecedentes personales de SOPQ o diabetes mellitus, presentaban menstruaciones regulares (duración de 21 a 35 días), concentraciones normales de andrógenos, sin signos clínicos de hiperandrogenismo, con una puntuación de hirsutismo de menor de 8 y sin evidencia ecográfica de quistes ováricos. Todas fueron seleccionadas al azar por tener edad e índice de masa corporal similares a los casos. Los ciclos ovulatorios se confirmaron previamente con concentraciones de progesterona mayor de 8 ng/mL durante la mitad de la fase lútea por tres ciclos consecutivos.

Las pacientes con antecedentes de hábito tabáquico, hiperplasia suprarrenal congénita (prueba de estimulación con ACTH), patologías tiroideas, síndrome de Cushing (prueba de supresión de 1 mg de dexametasona), tumores productores de andrógenos, deficiencia de 21-hidroxilasa de inicio tardío, hiperprolactinemia, enfermedad cardiovascular, disfunción hepática o renal fueron excluidas del estudio. Todos los medicamentos, incluidos anticonceptivos orales andrógenos o corticosteroides, se suspendieron por lo menos 3 meses de la inclusión en el estudio. Se realizó la determinación de gonadotropina coriónica en orina para excluir la posibilidad de embarazo.

Todas las mujeres fueron valoradas clínicamente (exámenes generales y ginecológicos, incluida ecografía transvaginal). Se registraron los valores de peso corporal, talla, índice de masa corporal, relación cintura / cadera y presión arterial. El peso (Kg) se midió dos veces hasta 0.1 kilogramos más cercana a la marca, sin zapatos. La talla (m) se midió dos veces hasta 0.5 centímetros más cercana a la marca, sin zapatos. El índice de masa corporal fue calculado con la fórmula  $\text{peso}/(\text{talla})^2$  en kilogramos por metro cuadrado. La circunferencia de la cintura se estimó en posición de pie sobre el punto medio entre el borde superior de la cresta ilíaca y el borde inferior de la última costilla. La circunferencia de la cadera se estimó en posición de pie como la mayor distancia entre los trocánteres mayores. La relación cintura-cadera se calculó como la circunferencia de la

cintura dividida por la circunferencia de la cadera, ambas en centímetros.

Las muestras de sangre venosa se tomaron en la mañana (entre 8 y 11 a.m.), después de ayuno nocturno. Se midieron las siguientes hormonas al momento de realizar la prueba de tolerancia glucosada: hormona foliculoestimulante y luteinizante, testosterona total y libre, dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona. También se midieron las concentraciones séricas de insulina, junto con la glucosa plasmática. Todas las determinaciones de laboratorio se realizaron en los sujetos del grupo control durante la fase folicular temprana (días 2 a 5 del ciclo menstrual) y en las pacientes con SOPQ en los días 2 a 5 del ciclo espontáneo o inducido.

Todas las hormonas fueron medidas por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia utilizando el autoanalizador Elecsys 2010 (Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania) con reactivos específicos. Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo fueron: hormona foliculoestimulante (1.7% y 4.7%) hormona luteinizante (1.1% y 3.1%), testosterona total (2.4% y 3.8%) e insulina (3.0% y 4.7%). Las concentraciones de sulfato de dehidroepiandrosterona (coeficientes de variación intra- e inter-ensayo 7.5% y 5.5%, respectivamente) y androstenediona (6.8% y 7.2%). Todas las muestras de sangre fueron centrifugadas y separadas inmediatamente y almacenadas a -70°C hasta el momento de la determinación.

Las concentraciones de glucosa fueron medidas por el método enzimático empleando un autoanalizador (Hitachi 912®; Boehringer Mannheim), con reactivos específicos. La prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos de glucosa y la respuesta insulínica a la carga oral de glucosa fue realizada después de 10-12 horas de ayuno entre 8:30 y 10:30 a.m. Todas las muestras de sangre fueron recolectadas a los 30, 60, 90 y 120 minutos. La tolerancia a la glucosa fue evaluada utilizando los criterios de la Asociación Americana de Diabetes<sup>(13)</sup>. La resistencia a la insulina se calculó mediante el modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) calculado de acuerdo a la fórmula:  $\text{glucosa en ayunas (mmol/L)} \times \text{insulina en ayunas (mU/mL)} / 22,5$ <sup>(14)</sup>. El área bajo la curva de insulina y glucemia fue calculada de acuerdo a la fórmula que corresponde a cada figura geométrica y que representa el incremento de las concentraciones plasmáticas posprandiales por encima de las concentraciones basales<sup>(15)</sup>.

También fueron extraídos 2 mL de sangre venosa a los cuales se agregó ácido etilendiaminotetraacético para obtener el valor de ADE, utilizando un analizador cuantitativo automático estándar de hematología. Su valor ha sido descrito como la variación porcentual (siendo estadísticamente un coeficiente de variación) del tamaño de los eritrocitos, con la fórmula:  $([\text{desviación estándar} / \text{volumen corpuscular medio}] \times 100)$ <sup>(6)</sup>. Todas las muestras se procesaron en las 2 horas siguientes a la obtención.

Las variables se presentan como promedio +/- desviación estándar. La homogeneidad de las características clínicas fue controlada por la prueba de Levene. La normalidad de las distribuciones de las variables se analizó mediante la prueba de

Kolmogorov-Smirnov. Las características clínicas y de laboratorio en los grupos se compararon mediante la prueba "t" de Student para datos no relacionados en los datos con distribución normal. Los datos distribuidos en forma diferente a la normal se compararon usando la prueba U de Mann-Whitney. El análisis de correlación bivariada (cálculo del coeficiente de Pearson) se utilizó para evaluar las posibles asociaciones entre las variables en estudio. Todos los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS®, versión 24 para Windows (SPSS® Inc., EE.UU.). La significancia estadística fue establecida en  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se seleccionaron 97 pacientes (77 no obesas y 20 obesas) con síndrome de ovarios poliquísticos (grupo A) y 97 mujeres sanas (78 obesas y 19 no obesas) que fueron asignadas como controles (grupo B). Las características de ambos grupos se muestran en la tabla I. No se encontraron diferencias entre los grupos con relación a la edad, índice de masa corporal y relación cintura/cadera ( $p = ns$ ). Las pacientes del grupo A presentaron valores más altos de insulina en ayunas, glucemia en ayunas, HOMA-IR, área bajo la curva de insulina y glucosa, hormona luteinizante, testosterona total y libre, androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona comparado con las pacientes del grupo B ( $p < 0.001$ ). No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de hormona foliculoestimulante ( $p = ns$ ). Las pacientes del grupo B presentaron concentraciones más elevadas de estradiol comparado con las pacientes del grupo A ( $p < 0.001$ ). Las pacientes del grupo A presentaron valores significativamente más altos de ADE (13.6  $\pm$  0.9%) comparado con las pacientes del grupo B (12.5  $\pm$  0.5%;  $p < 0.001$ ; tabla I y figura 1).

En la tabla II se muestran las características de las pacientes con SOPQ y los controles sanos obesas y no obesas. Se encontró que las pacientes del grupo A obesas y no obesas tenían concentraciones más elevadas de insulina y glucemia en ayunas, HOMA-IR, área bajo la curva de insulina y glucemia, junto a concentraciones de testosterona total y libre, androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona mayores comparado con los controles obesos y no obesos, respectivamente ( $p < 0.0001$ ). Los valores de ADE también fueron significativamente más elevados en las pacientes con SOPQ no obesas (13.5  $\pm$  0.8 %) y obesas (14.0  $\pm$  0.7%) comparado con las mujeres controles no obesas y obesas (12.5  $\pm$  0.5% y 12.6  $\pm$  0.6%, respectivamente;  $p < 0.0001$ ).

Tabla 1. Características generales.

	Grupo A Pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (Casos) (n = 97)	Grupo B Mujeres sanas (Controles) (n = 97)	p
Edad (años)	23.5 $\pm$ 3.6	23.91 $\pm$ 3.4	0.4273
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	26.2 $\pm$ 2.9	25.6 $\pm$ 2.4	0.1181
Relación cintura/cadera	0.83 $\pm$ 0.04	0.82 $\pm$ 0.06	0.1736
Insulina en ayunas (picoU/L)	19.0 $\pm$ 4.1	11.4 $\pm$ 1.9	< 0.0001
Glucemia en ayunas (mg/dL)	98.5 $\pm$ 7.3	77.1 $\pm$ 5.6	< 0.0001
HOMA-IR	3.5 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.3	< 0.0001
Área bajo la curva de insulina (picoU/mL/min)	9941 $\pm$ 577	5682 $\pm$ 365	< 0.0001
Área bajo la curva de glucosa (mg/dL/min)	16468 $\pm$ 1186	15558 $\pm$ 993	< 0.0001
Hormona foliculoestimulante (mU/L)	5.4 $\pm$ 1.2	5.5 $\pm$ 0.8	0.4955
Hormona luteinizante (mU/L)	10.2 $\pm$ 4.1	5.2 $\pm$ 0.9	< 0.0001
Testosterona libre (pg/mL)	3.3 $\pm$ 0.8	2.0 $\pm$ 0.3	< 0.0001
Androstenediona (ng/mL)	3.1 $\pm$ 0.8	1.5 $\pm$ 0.2	< 0.0001
Sulfato de dehidroepiandrosterona (picog/dL)	313.6 $\pm$ 70.4	176.5 $\pm$ 32.8	< 0.0001
Estradiol (pg/mL)	54.1 $\pm$ 29.9	163.0 $\pm$ 71.2	< 0.0001
Testosterona total (ng/mL)	0.9 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1	< 0.0001
Amplitud de la distribución eritrocitaria (%)	13.6 $\pm$ 0.9	12.5 $\pm$ 0.5	< 0.0001

Datos expresados como promedio  $\pm$  desviación estándar

Figura 1. Valores de la amplitud de distribución eritrocitaria en los casos y los controles.

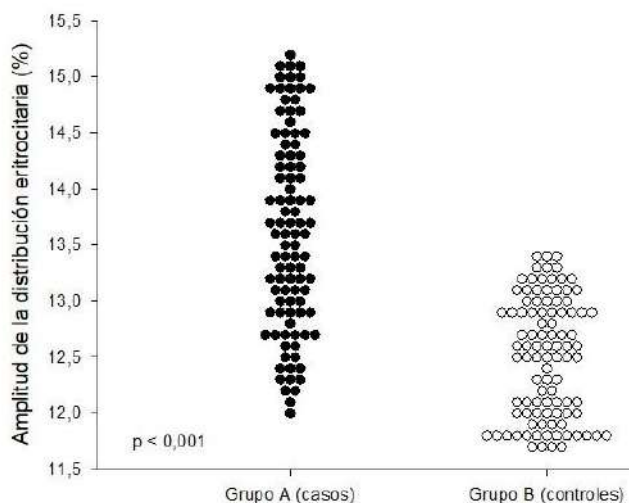


Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio en mujeres no obesas y obesas con síndrome de ovario poliquístico y controles.

	PCOS no obesas (n = 77)	Controles no obesos (n = 78)	p	PCOS obesas (n = 20)	Controles obesos (n = 19)	p
Edad (años)	23.4 ± 3.6	23.8 ± 3.5	0.4841	24.2 ± 3.8	24.3 ± 3.5	0.9324
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	25.7 ± 2.6	25.2 ± 2.8	0.2531	306 ± 0.2	30.5 ± 0.4	0.3261
Relación cintura/cadera	0.80 ± 0,05	0.81 ± 0.04	0.1709	0.83 ± 0.08	0.84 ± 0.05	0.6445
Insulina en ayunas (picoUI/L)	16.8 ± 4.5	11.4 ± 1.7	< 0.0001	19.3 v 3.9	11.4 ± 2.0	< 0.0001
Glucemia en ayunas (mg/dL)	96.7 ± 5.2	74.3 ± 5.5	< 0.0001	98.7 ± 7.5	77.4 ± 5.6	< 0.0001
HOMA-IR	3.5 ± 0.9	2.1 ± 0.3	< 0.0001	3.9 ± 09	2.3 ± 0.3	< 0.0001
Área bajo la curva de insulina (picoUI/mL/min)	9745 ± 594	5594 ± 420	< 0.0001	9963 ± 575	5690 ± 361	< 0.0001
Área bajo la curva de glucosa (mg/dL/min)	16101 ± 1360	15192 ± 1116	< 0.0001	16510 ± 1166	15623 ± 981	0.0007
Hormona foliculoestimulante (mUI/L)	5.5 ± 1.2	5.8 ± 0.8	0,0687	53 ± 1.4	5.4 ± 0.9	0.7934
Hormona luteinizante (mUI/L)	10.0 ± 4.7	5.2 ± 0.9	< 0.0001	10.3 ± 4.0	5.3 ± 0.8	< 00001
Testosterona libre (pg/mL)	2.9 ± 0.7	2.0 ± 0.3	< 0.0001	3.4 ± 0.8	2.1 ± 0.3	< 0.0001
Androstenediona (ng/mL)	3.1 ± 0.8	15 ± 0.2	< 0.0001	3.1 ± 07	1.6 ± 0.2	< 0.0001
Sulfato de dehidroepiandrosterona (picog/dL)	303.6 ± 72.9	167.8 ± 39.7	< 0.0001	314.8 ± 70.4	177.6 ± 32.8	< 0.0001
Estradiol (pg/mL)	64.0 ± 344	162.7 ± 72.6	< 0.0001	52.9 ± 29.3	162.4 ± 58.4	< 0.0001
Testosterona total (ng/mL)	0.9 ± 0.1	0.4 ± 0.1	< 0.0001	0.9 ± 0.2	0.4 ± 0.2	< 0.0001
Amplitud de la distribución eritrocitaria (%)	13.5 ± 0.8	12.5 ± 0.5	< 0.0001	14.0 ± 0.7	12.6 ± 0.6	< 0.0001

Datos expresados como promedio ± desviación estándar

La tabla III muestra que los valores de ADE eran significativamente más elevados en las pacientes con SOPQ obesas comparadas con las no obesas (14.0 +/- 0.7% comparado con 13.5 +/- 0.8%; p<0.0001). Además, las pacientes obesas presentaban valores más elevados de relación cintura/cadera, insulina en ayunas y testosterona libre (p<0.05). No se encontraron diferencias significativas en los valores de ADE entre las mujeres controles no obesas y obesas (p=ns)

Al correlacionar los valores de ADE con las otras variables de laboratorio estudiadas en las pacientes con SOPQ, se observó correlación débil, positiva y significativa con las

concentraciones de insulina en ayunas (r = 0.087; p=0.036) y con el HOMA-IR (r = 0.143; p=0.013) y correlación débil, negativa y significativa con la glucemia en ayunas (r = -0.073; p=0.04). Después de realizar el ajuste por el índice de masa corporal, las correlaciones continuaron siendo significativas (p<0.05).

**Tabla 3.** Características clínicas y de laboratorio de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos no obesas y obesas.

	PCOS no obesas (n = 77)	PCOS obesas (n = 20)	p
Edad (años)	23.4 ± 3.6	24.2 ± 3.8	0.3835
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	25.7 ± 2.6	30.5 ± 0.2	< 0.0001
Relación cintura/cadera	0.80 ± 0.05	0.83 ± 0.08	0.0091
Insulina en ayunas (picoUI/L)	16.8 ± 4.5	19.3 ± 3.9	0.0254
Glucemia en ayunas (mg/dL)	96.7 ± 5.2	98.7 ± 7.5	0.1679
HOMA-IR	3.5 ± 0.9	3.9 ± 0.9	0.0798
Área bajo la curva de insulina (picoUI/mL/min)	9745 ± 594	9963 ± 575	0.1444
Área bajo la curva de glucosa (mg/dL/min)	16101 ± 1360	16510 ± 1166	0.2212
Hormona foliculoestimulante (mUI/L)	5.5 ± 1.2	5.3 ± 1.4	0.5229
Hormona luteinizante (mUI/L)	10.0 ± 4.7	10.3 ± 4.0	0.7942
Testosterona libre (pg/mL)	2.9 ± 0.7	3.4 ± 0.8	0.0069
Androstenediona (ng/mL)	3.1 ± 0.8	3.1 ± 0.7	0.9999
Sulfato de dehidroepiandrosterona (picog/dL)	303.6 ± 72.9	314.8 ± 70.4	0.5392
Estradiol (pg/mL)	64.0 ± 34.4	52.9 ± 29.3	0.1818
Testosterona total (ng/mL)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.9999
Amplitud de la distribución eritrocitaria (%)	13.5 ± 0.8	14.0 ± 0.7	0.0123

Datos expresados como promedio ± desviación estándar

## DISCUSIÓN

Las pacientes con SOPQ tienen aumento en el riesgo de enfermedad aterosclerótica subclínica y disfunción endotelial. La inflamación crónica de bajo grado es un factor importante de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares<sup>(16)</sup>. Sin embargo, aún se desconoce si está relacionado con anomalías endocrinas per se o es consecuencia de las alteraciones antropométricas y/o metabólicas. Los resultados de esta investigación demuestran que las pacientes con SOPQ presentan valores de ADE significativamente superiores a las pacientes controles. Además, estos valores presentaron correlaciones significativas tanto con las concentraciones de insulina y glucemia en ayuna como con los valores de HOMA-IR.

El ADE, un parámetro del recuento sanguíneo, forma parte del hemograma estándar, el cual puede obtenerse rápidamente y no requiere de costos adicionales. Es una medida simple para establecer la amplitud de la distribución del tamaño de los eritrocitos, conocida como anisocitosis. Los eritrocitos con

elevada anisocitosis provocan una disminución de la oxigenación de muchos órganos y pueden tener un papel importante en la vía final común de múltiples procesos patológicos, incluida la inflamación, isquemia e insuficiencia tisular<sup>(17)</sup>. Su primer uso, y más significativo, fue la evaluación de diferentes tipos de anemias. Aunque los mecanismos biológicos subyacentes siguen siendo desconocidos, el ADE es reconocido como un marcador global de inflamación crónica, estrés oxidativo y de riesgo cardiovascular<sup>(18)</sup>. Pruebas recientes sugieren que también puede ser un indicador de diversos trastornos y complicaciones<sup>(19)</sup>. Además, es considerado un factor predictivo fuerte e independiente de mortalidad por cualquier causa<sup>(20)</sup>.

Los valores elevados de ADE pueden indicar un estado inflamatorio subyacente, lo que es coherente con la comprensión actual de la interrelación entre inflamación y sistema hematológico. Además, las citoquinas inflamatorias interfieren en la maduración de los eritrocitos en la médula ósea a través de múltiples mecanismos<sup>(21)</sup>. La diabetes de tipo 2, síndrome metabólico y SOPQ están asociados a insulinoresistencia, y todas estas condiciones clínicas se caracterizan por altos niveles de inflamación crónica y estrés oxidativo<sup>(8,9)</sup>.

Los resultados de esta investigación demuestran que las pacientes con SOPQ, tanto no obesas como obesas, presentan valores más elevados de ADE comparado con mujeres controles con la misma edad e índice de masa corporal. Estos hallazgos son similares a un estudio previo que encontró aumento significativo de la ADE en mujeres con SOPQ comparado con los controles<sup>(22)</sup>. Hallazgos similares han sido reportados en pacientes con y sin síndrome metabólico<sup>(23)</sup>. Además, otros estudios han observado una relación significativa entre los valores de ADE y el riesgo de enfermedades cardíacas coronarias<sup>(17)</sup>. La asociación entre ADE y SOPQ puede deberse al aumento de la producción de sustancias proinflamatorias, como interleucina 6, concentraciones de los receptores solubles de los factores de necrosis tumoral I y II, y concentraciones de fibrinógeno, que inhiben la maduración eritrocitaria inducida por la eritropoyetina, lo que se refleja parcialmente en aumento del ADE. La inflamación crónica reduce la supervivencia de los eritrocitos al dañar la membrana y aumentar la fragilidad al hacerlos más sensibles al estrés oxidativo<sup>(24,25)</sup>.

No obstante, la evidencia indica que la utilidad del ADE en otras condiciones endocrinas es contradictoria. Una investigación en diabéticos mostró que los valores elevados de ADE estaban asociados con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>(18)</sup>. Otro estudio encontró asociación significativa entre los valores elevados de ADE y mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria, independientemente del grado de inflamación<sup>(24)</sup>. Otra investigación encontró asociación con el síndrome metabólico, pero esta era débil y poco útil como marcador de la condición clínica<sup>(8)</sup>. Evidencia adicional ha demostrado que los pacientes con valores elevados de ADE tenían mayor obesidad abdominal y síndrome metabólico<sup>(9)</sup>.

Los resultados de este estudio indican que los valores de ADE tienen correlación con los cambios en los valores de HOMA-IR,

insulina y glucemia en ayunas. La insulinoresistencia, un trastorno metabólico característico del SOPQ, está asociada a aumento de las concentraciones séricas de mediadores inflamatorios. Existe evidencia que la hiperinsulinemia contribuye en forma independiente al riesgo cardiovascular<sup>(26)</sup>. Una investigación previa demostró correlación significativa entre los valores de ADE y de hemoglobina glicosilada en pacientes no diabéticos<sup>(27)</sup>. Otros estudios han demostrado mayor prevalencia de complicaciones, como nefropatía y enfermedad cardiovascular, en diabéticos con valores elevados de ADE<sup>(18)</sup>.

Las alteraciones hormonales en las pacientes con SOPQ también podrían afectar los parámetros hematológicos. El hiperandrogenismo, una característica clave del SOPQ, está relacionado con aumento del riesgo cardiovascular<sup>(28)</sup>. La testosterona tiene efectos dosis dependientes sobre la eritropoyesis mediante un receptor de andrógenos presente en la médula ósea<sup>(29)</sup>. Además, las concentraciones de eritropoyetina están asociadas con inflamación severa en adultos no anémicos<sup>(30)</sup>. En esta investigación, los valores de ADE no presentaron correlación significativa con los valores de testosterona total y testosterona libre. Por lo tanto, la hiperandrogenemia podría no estar relacionada con los cambios inflamatorios relacionados con los cambios en los valores de ADE.

Este estudio tiene varias fortalezas. La muestra de ambos grupos es relativamente grande de mujeres jóvenes con menor cantidad de factores de riesgo cardiovascular clásicos como factores de confusión. Sin embargo, los resultados deben evaluarse, considerando que se trata de una investigación con un diseño transversal y en un solo centro, lo que limitaría la potencial asociación entre los valores de ADE y el SOPQ. Por otra parte, no se realizaron mediciones de otros parámetros hematológicos (ferritina sérica), marcadores inflamatorios (proteína C reactiva) u otras variables bioquímicas. Tampoco se obtuvieron datos sobre las concentraciones de ácido fólico, vitamina B12 y hierro, ni sobre recuento de reticulocitos, concentraciones de eritropoyetina, indicadores de hemólisis o resultados de las pruebas de función hepática, que podrían afectar los valores de ADE.

---

## CONCLUSIÓN

Los hallazgos de la investigación demuestran que las pacientes con SOPQ tienen valores de ADE significativamente más elevados comparado con mujeres controles sanas. Como examen fácil y económico, el ADE, combinado con otros exámenes clínicos, podría ser un marcador eficaz para la detección temprana de inflamación en pacientes con SOPQ. No obstante, son necesarios más estudios longitudinales para confirmar estos hallazgos.

## RECONOCIMIENTO DE AUTORÍA:

Todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS:

Protección de personas. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

## CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS:

Los autores declaran que han seguido los protocolos del Hospital Central “Dr. Urquinaona” y La Universidad del Zulia sobre la publicación de datos de pacientes.

## DERECHO A LA PRIVACIDAD Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## FINANCIAMIENTO:

Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**BIBLIOGRAFIA**

1. **Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, Nikfar S, Tsatsakis A, Abdollahi M.** Polycystic ovary syndrome: A comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:583.
2. **Li W, Chen Q, Xie Y, Hu J, Yang S, Lin M.** Prevalence and degree of insulin resistance in Chinese Han women with PCOS: Results from euglycemic-hyperinsulinemic clamps. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 90:138-44.
3. **Alhabardi NA, Al-Wutayd O, Eltayieb KM, Shiha YS, Al-Shafei AI, Adam I.** Peripheral hematological parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res.* 2020; 48:300060520952282.
4. **Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY.** Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022; 55:31-55.
5. **Liao MT, Lai CL, Wang TC, Lin JW, Ho YL, Chan KA.** Red cell distribution width and mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Biomedicines.* 2021; 10:45.
6. **Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G.** Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015; 52:86-105.
7. **Kunimoto H, Nakajima H.** Clonal hematopoiesis: Molecular basis and clinical relevance. *Leuk Res.* 2020; 98:106457.
8. **Rondanelli M, Perna S, Alalwan TA, Cazzola R, Gasparri C, Infantino V, Perdoni F, Iannello G, Pepe D, Guido D.** A structural equation model to assess the pathways of body adiposity and inflammation status on dysmetabolic biomarkers via red cell distribution width and mean corpuscular volume: a cross-sectional study in overweight and obese subjects. *Lipids Health Dis.* 2020; 19:154.
9. **Yan Z, Fan Y, Meng Z, Huang C, Liu M, Zhang Q, Song K, Jia Q.** The relationship between red blood cell distribution width and metabolic syndrome in elderly Chinese: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2019; 18:34.
10. **Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, Smolarczyk R, Meczekalski B.** Chronic low-grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci.* 2021; 22:3789.
11. **Roumeliotis S, Stamou A, Roumeliotis A, Theodoridis M, Leivaditis K, Panagoutsos S, Liakopoulos V.** Red blood cell distribution width is associated with deterioration of renal function and cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetic kidney disease. *Life (Basel).* 2020; 10:301.
12. **Chang S, Dunaif A.** diagnosis of polycystic ovary syndrome: Which criteria to use and when? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021; 50:11-23.
13. **Zimmet P, Alberti KG.** What and when is diabetes? A devil's advocate perspective on contemporary controversies in diabetes criteria and classification. *J Diabetes.* 2018; 10:804-7.
14. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28:412-9.
15. **Aziz A.** The glycemic index: methodological aspects related to the interpretation of health effects and to regulatory labeling. *J AOAC Int.* 2009; 92:9-87.
16. **Alexandraki KI, Kandaraki EA, Poulia KA, Piperi C, Papadimitriou E, Papaioannou TG.** Assessment of early markers of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *touchREV Endocrinol.* 2021; 17:37-53.
17. **Raza H, Noor T, Umer S, Fatima M, Imran A, Malik N.** Relationship between high-density lipoprotein-cholesterol and red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Cureus.* 2022; 14:e23132.
18. **Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, Whitlatch HB, Smith RJ.** Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia.* 2012; 55:226-35.
19. **Yousefi B, Sanaie S, Ghamari AA, Soleimanpour H, Karimian A, Mahmoodpoor A.** Red cell distribution width as a novel prognostic marker in multiple clinical studies. *Indian J Crit Care Med.* 2020; 24:49-54.
20. **Lee SI, Lee SY, Choi CH, Park CH, Park KY, Son KH.** Relation between changes in red blood cell distribution width after coronary artery bypass grafting and early postoperative morbidity. *J Thorac Dis.* 2018; 10:4244-54.
21. **Yao HM, Wang XL, Peng X, Chen SY, Wan X, Zuo W, Gan X.** Increased red blood cell distribution width might predict left ventricular hypertrophy in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99:e22119.
22. **Yilmaz Ö, Mehmet C, Kelekci S, Temur M.** Association between red blood cell distribution width and polycystic ovary syndrome. *Endocr Res.* 2015; 40:181-7.
23. **Ding Q, Wang F, Guo X, Liang M.** The relationship between mean platelet volume and metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100:e25303.
24. **Tsuboi S, Miyauchi K, Kasai T, Ogita M, Dohi T, Miyazaki T, Yokoyama T, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H.** Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 2013; 77:456-61.
25. **Liang Q, Lei XJ, Li HB, Yin YR, Ren J, Fan LH, Huang X, Yuan ZY.** Regression analysis of red cell distribution width and mean platelet volume in patients with acute myocardial infarction. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2017; 37:1022-7.
26. **Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM.** Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction.* 2015; 149:R219-27.
27. **Knychala MA, Garrote-Filho MDS, Batista da Silva B, Neves de Oliveira S, Yasmyny Luz S, Marques Rodrigues MO, Penha-Silva N.** Red cell distribution width and erythrocyte osmotic stability in type 2 diabetes mellitus. *J Cell Mol Med.* 2021; 25:2505-16.
28. **Ghazeei G, Ibrahim N, Khalifeh F, Beyrouthy C, El-Taha**

- 
- L, Bizri M.** Character strengths of women with polycystic ovary syndrome in a single center. *PLoS One.* 2022; 17:e0266398.
29. **Swerdloff RS, Dudley RE, Page ST, Wang C, Salameh WA.** Dihydrotestosterone: Biochemistry, physiology, and clinical implications of elevated blood levels. *Endocr Rev.* 2017; 38:220-54.
30. **Bruserud Ø, Vo AK, Rekvam H.** Hematopoiesis, inflammation and aging-the biological background and clinical impact of anemia and increased C-reactive protein levels on elderly individuals. *J Clin Med.* 2022; 11:706.
-

