



1859

**unl**

Universidad  
Nacional  
de Loja

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**  
**FACULTAD DE LA SALUD HUMANA**  
**CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

**Revisión sistemática. El índice HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina  
en mujeres con síndrome de ovario poliquístico**

**Trabajo de Integración Curricular  
previo a la obtención del título de  
Licenciada en Laboratorio Clínico**

**AUTORA:**

Juliana Jhomayra Ullaguari Macas

**DIRECTORA:**

Dra. Diana Alexandra Montaña Peralta

Loja-Ecuador

2024

## Certificación de directora



UNL

Universidad  
Nacional  
de Loja

Sistema de Información Académico  
Administrativo y Financiero - SIAAF

### CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Yo, **Montaño Peralta Diana Alexandra**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **Revisión sistemática. El índice HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.**, perteneciente al estudiante **Juliana Jhomayra Ullaguari Macas**, con cédula de identidad N° **0106441389**.

#### Certifico:

Que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular**, habiendo realizado una revisión exhaustiva para prevenir y eliminar cualquier forma de plagio, garantizando la debida honestidad académica, se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 3 de Marzo de 2024



Firmado electrónicamente por:  
DIANA ALEXANDRA  
MONTAÑO PERALTA

F)

DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN  
CURRICULAR



Certificado TIC/TT.: UNL-2024-000652

1/1  
Educamos para Transformar

## **Autoría**

### **Autoría**

Yo, **Juliana Jhomayra Ullaguari Macas**, declaro ser la autora del presente Trabajo de Integración Curricular o de Titulación y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido de la misma. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi Trabajo de Integración Curricular o de Titulación en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.

**Firma:**



**Cédula de identidad:** 0106441389

**Fecha:** 20 de marzo de dos mil veinticuatro

**Correo electrónico:** [juliana.ullaguari@unl.edu.ec](mailto:juliana.ullaguari@unl.edu.ec)

**Teléfono:** 099 221 6931

## Carta de autorización

### Carta de autorización

Carta de autorización por parte del autor/a, para consulta, reproducción parcial o total y/o publicación electrónica del texto completo, del Trabajo de Integración Curricular o de Titulación.

Yo, **Juliana Jhomayra Ullaguari Macas**, declaro ser autora del Trabajo de Integración Curricular o de Titulación denominado: **Revisión sistemática. El índice HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico**, como requisito para optar por el título de **Licenciada en Laboratorio Clínico**, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos, muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular o de Titulación que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los 20 días del mes de marzo de dos mil veinticuatro.

**Firma:**



**Autor/a:** Juliana Jhomayra Ullaguari Macas

**Cédula:** 0106441389

**Dirección:** Avenida Universitaria ente Quito e Imbabura

**Correo electrónico:** juliana.ullaguari@unl.edu.ec

**Teléfono:** 099 221 6931

**Datos complementarios:**

Directora del Trabajo de Integración Curricular o de Titulación: Dra. Diana Alexandra Montaña Peralta.

## **Dedicatoria**

A mi querida mamá Deysi, por su amor incondicional, dedicación, apoyo y esfuerzo de todos los días, por sus enseñanzas y consejos que han permitido convertirme en la mujer que soy. Eres mi ejemplo de resiliencia y fortaleza.

A mis amados abuelos José y Rosa, por animarme a hacer realidad mis sueños, por brindarme su apoyo y ser mi guía en todo momento. A mi tía Mélida y mi tío Víctor, por ser mi pilar fundamental en mi vida académica y personal, por su orientación y ayuda para llevar a cabo mi etapa universitaria. A mi tío Romel por ser mi aliento todos estos años a pesar de la distancia.

A mi papá, por estar presente en el transcurso del camino hacia mi meta. A mi mejor amigo (+) hasta allá en el cielo.

A mi hermana Anahí por creer en mí, a mis primos Arelys y Josué por ser mi alegría en los días grises. A todos mis familiares y amigos cercanos que en algún momento me brindaron su ayuda desinteresadamente y han hecho posible culminar este trabajo.

A mis amigas que he conocido en la facultad de la Salud Humana-UNL, que han compartido conmigo experiencias increíbles e inolvidables, que me han abierto la puerta de su casa y han hecho la vida foránea y universitaria más enriquecedora.

A todos ustedes quienes confiaron en mí. Siempre los llevo en mi corazón.

*Juliana Jhomayra Ullaguari Macas*

## **Agradecimientos**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Universidad Nacional de Loja por brindarme la oportunidad para crecer académica y personalmente, a todos los docentes de la carrera de Laboratorio Clínico por compartir sus conocimientos, experiencias y consejos, por su paciencia, su dedicación y apoyo, que ha sido fundamental para la culminación de este trabajo. Al personal administrativo de la carrera y demás autoridades por su constante trabajo.

A mi directora Dra. Diana Montaña por la orientación brindada durante la realización de este trabajo de integración curricular. Sin su esfuerzo, paciencia y dedicación este logro no hubiera sido posible.

Sin ustedes este sueño no sería una realidad, gracias por ayudarme a alcanzar esta meta.

***Juliana Jhomayra Ullaguari Macas***

## Índice de contenidos

<b>Portada</b> .....	i
<b>Certificación de director/a</b> .....	ii
<b>Autoría</b> .....	iii
<b>Carta de autorización</b> .....	iv
<b>Dedicatoria</b> .....	v
<b>Agradecimientos</b> .....	vi
<b>Índice de contenidos</b> .....	vii
<b>Índice de figuras</b> .....	x
<b>Índice de tablas</b> .....	xi
<b>Índice de anexos</b> .....	xii
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	xiii
<b>1. Título</b> .....	1
<b>2. Resumen</b> .....	2
Abstract .....	3
<b>3. Introducción</b> .....	4
<b>4. Marco teórico</b> .....	7
4.1. Síndrome de ovario poliquístico .....	7
4.1.1. Definición.....	7
4.1.2. Etiología .....	7
4.1.2.1. Factores genéticos. ....	7
4.1.2.2. Factores ambientales. ....	8
4.1.2.3. Factores endocrinos.....	9
4.1.3. Prevalencia de SOP en mujeres de edad reproductiva .....	10
4.1.4. Fisiopatología .....	10
4.1.5. Manifestaciones clínicas .....	14
4.1.5.1. Irregularidad menstrual. ....	14
4.1.5.2. Exceso de andrógenos. ....	14
4.1.5.3. Ovarios poliquísticos.....	15
4.1.5.4. Infertilidad.....	16
4.1.5.5. Acantosis nigricans. ....	16
4.1.6. Factores de riesgo.....	17
4.1.6.1. Factores intrauterinos. ....	17
4.1.6.2. Inflamación.....	17

4.1.6.3. Componente genético .....	17
4.1.6.4. La obesidad de inicio precoz asociada a resistencia a la insulina. ....	17
4.1.6.5. El bajo peso al nacer asociado a una recuperación postnatal rápida y exagerada de peso.....	17
4.1.6.6. Estrés oxidativo .....	17
4.1.6.7. Medicamentos. ....	18
4.1.6.8. Disruptores endocrinos.....	18
4.1.7. Criterios de diagnóstico.....	18
4.1.8. La influencia del SOP en la calidad de vida.....	19
4.2. Resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico .....	21
4.2.1. Definición de resistencia a la insulina.....	21
4.2.2. Etiología de la resistencia a la insulina en el SOP .....	21
4.2.3. Prevalencia de resistencia a la insulina en mujeres con SOP.....	23
4.2.4. Métodos de diagnóstico de la resistencia a la insulina.....	24
4.2.4.1. Insulina basal.....	24
4.2.4.2. Cociente glucosa/insulina plasmático basal .....	24
4.2.4.3. Clamp. ....	24
4.2.4.4. Índice de secreción de insulina.....	25
4.2.4.5. QUICKI.....	25
4.2.4.6. Matsuda. ....	25
4.2.4.7. Stumvoll. ....	25
4.2.4.8. Cociente edad/insulina a los 60 minutos. ....	26
4.2.4.9. Gutt index .....	26
4.2.4.10. VAI (índice de adiposidad visceral).....	26
4.2.4.11. CVAI (índice de adiposidad visceral chino). ....	26
4.2.4.12. LAP (Producto de acumulación de lípidos). ....	26
4.2.5. Definición y aplicación del índice HOMA-IR .....	27
4.2.6. Utilidad del índice HOMA-IR en la resistencia insulina en el SOP frente a otros métodos diagnósticos .....	28
4.2.7. Curva ROC .....	29
4.2.8. El papel de la resistencia la insulina en las alteraciones hormonales del SOP ....	30
4.2.9. Resistencia a la insulina asociada a alteraciones metabólicas a largo plazo .....	31
<b>5. Metodología.....</b>	<b>33</b>
5.1. Diseño de estudio .....	33
5.2. Criterios de elegibilidad .....	33
5.3. Fuentes de información .....	34



5.4. Estrategias de búsqueda y selección de estudio .....	34
5.5. Proceso de recopilación y extracción de datos.....	35
5.6. Lista de datos.....	36
5.7. Evaluación de la calidad.....	36
5.8. Síntesis de resultados .....	37
5.9. Difusión de resultados.....	37
<b>6. Resultados .....</b>	<b>38</b>
<b>7. Discusión .....</b>	<b>44</b>
<b>8. Conclusiones .....</b>	<b>49</b>
<b>9. Recomendaciones .....</b>	<b>50</b>
<b>10. Bibliografía .....</b>	<b>51</b>
<b>11. Anexos .....</b>	<b>60</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Fisiopatología del SOP .....	11
<b>Figura 2.</b> Eje hipotálamo-hipófisis en el SOP .....	12
<b>Figura 3.</b> La IR en el SOP .....	13
<b>Figura 4.</b> Escala de Ferriman Gallwey .....	15
<b>Figura 5.</b> Acantosis nigricans en el SOP .....	16
<b>Figura 6.</b> Mecanismo molecular de la IR en el SOP .....	23
<b>Figura 7.</b> Determinación de índices HOMA-My .....	28
<b>Figura 8.</b> Influencia de la IR en el SOP .....	31
<b>Figura 9.</b> Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo de Prisma. ....	35

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Resultados sobre la utilidad del índice HOMA-IR para el diagnóstico de IR en mujeres con SOP frente a otras pruebas de laboratorio .....	40
<b>Tabla 2.</b> Importancia del diagnóstico de resistencia a la insulina usando el índice HOMA-IR en mujeres con síndrome de ovario poliquístico .....	43

## Índice de anexos

<b>Anexo 1.</b> Tabla de características de los estudios.....	60
<b>Anexo 2.</b> Evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta JBI.....	64
<b>Anexo 3.</b> Evaluación de la calidad de la revisión sistemática .....	65
<b>Anexo 4.</b> Certificado de asignación de directora de tesis .....	66
<b>Anexo 5.</b> Certificado de traducción del resumen.....	67

## Lista de abreviaturas

- 3 $\beta$ HSD: 3 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa
- ACTH: hormona adenocorticotrópica
- ADA: Asociación Americana de Diabetes
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- AES: Sociedad de Exceso de Andrógenos
- AMH: Hormona antimulleriana
- BFA: bisfenol A
- CAPN10: gen calpaína 10
- CC: Circunferencia de la cintura
- CVAI: índice de adiposidad visceral chino
- DDT: dicloro difenil tricloroetano
- DHEA: deshidroepiandrosterona
- DHEAS: sulfato de deshidroepiandrosterona
- DHT: dihidrotestosterona
- DMG: Diabetes Mellitus Gestacional
- ELISA: ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima
- FNT-  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa
- FSH: Hormona folículo estimulante
- FTO: gen asociado a la obesidad y adiposidad
- G/I: Relación glucosa/insulina
- GAA: Glucemia alterada en ayunas
- GEN AR: codifica para el receptor de andrógenos
- Gen EPHX1: epóxido hidrolasa 1
- GLUT4: transportador de glucosa
- GnRH: Gonadotropinas
- HDL-c: Lipoproteínas de alta densidad
- HOF: hiperandrogenismo ovárico funcional
- HOMA-IR: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina
- HTA: hipertensión arterial

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1  
IGF: factor de crecimiento similar a la insulina  
IMC: Índice de masa corporal  
INS: gen de la insulina  
IR: Resistencia a la insulina  
IR21: receptor de insulina 21  
IRS-1: sustratos del receptor de insulina 1  
ISI: Insulin Sensitivity Index  
JBI: Instituto Joanna Briggs  
LAP: Producto de acumulación de lípidos  
LH: Hormona Luteinizante  
LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la salud  
MeSH: Medical Subject Headings  
MetS: Síndrome metabólico  
NAFLD: Enfermedad hepática grasa no alcohólica  
NF- $\kappa$ B: factor nuclear kappa- beta  
NIH: Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos  
OGTT: prueba de tolerancia a la glucosa  
O–H–P: oligomenorrea/amenorrea, hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PI3-K: vía de señalización de la fosfatidilinositol- 3-kinasa  
PICO: P: Population, I: Intervention, C: Comparison, O: Outcome  
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis  
QUICKI: Índice de verificación de sensibilidad a la insulina cuantitativa  
ROC: Receiver Operating Characteristic/ Característica Operativa del Receptor  
SCIELO: Scientific Electronic Library Online  
SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales  
SNC: Sistema Nervioso Central  
SOP: Síndrome de ovario poliquístico  
StAR: proteína reguladora esteroideogénica aguda

TG: triglicéridos

VAI: índice de adiposidad visceral

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

## **1. Título**

Revisión sistemática. El índice HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico



## 2. Resumen

El SOP es un problema de salud pública porque es el trastorno endocrino más común en mujeres de edad reproductiva que perdura toda la vida. La resistencia a la insulina agrava la patogénesis del síndrome, es un factor de riesgo especialmente para alteraciones metabólicas a futuro y está presente en el 80 % de las mujeres independientemente del IMC. El propósito de este estudio es reconocer la utilidad del HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con SOP frente a otras pruebas de laboratorio y describir la importancia del diagnóstico de resistencia a la insulina usando este método. Para ello, se ha realizado una revisión sistemática en las bases de datos Scielo, Elsevier, Pubmed y LILACS, siguiendo las pautas del sistema Cochrane. Para el cribado se ha aplicado el método PRISMA, seleccionando publicaciones a partir del año 2013 y excluyendo la literatura gris. Se han incluido 18 estudios en la revisión sistemática que fueron evaluados con la herramienta JBI, evidenciando un bajo riesgo de sesgo. Se han encontrado seis estudios que indican que el HOMA-IR tiene una sensibilidad del 63,45 %, especificidad de 83,15 %, VPP de 92,90 % y VPN de 58,8 % para el diagnóstico de IR en mujeres con SOP. A su vez, doce estudios detallaron su importancia para la prevención, principalmente de complicaciones metabólicas, hormonales y reproductivas, y en menor medida asociadas a la salud mental. Una pequeña cantidad de estudios mencionaron la relevancia para el diagnóstico del fenotipo A del SOP, la NAFLD y la depresión. En conclusión, el HOMA-IR tiene una sensibilidad y VPN regular, una buena especificidad y buen VPP para el diagnóstico de IR en mujeres con SOP y es fundamental en cuestión de prevención y diagnóstico de problemas de salud asociadas a este síndrome.

**Palabras clave:** síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina, diagnóstico, HOMA-IR.

## Abstract

PCOS is a public health problem since it is the most common endocrine disorder in women in child-bearing age that lasts a lifetime. Insulin resistance aggravates the Syndrome's pathogenesis, it is considered a risk factor, especially for future metabolic disorders and is present in 80% of women regardless of BMI. The purpose of this study is to recognize the usefulness of HOMA-IR for the diagnosis of insulin resistance in women with PCOS against other laboratory tests, and to describe the importance of the diagnosis of insulin resistance through this method. To this end, a systematic review has been performed in the Scielo, Elsevier, Pubmed and Lilacs databases, following the guidelines of the Cochrane system. We applied the PRISMA method for screening, selecting publications dating from 2013 and excluding grey literature. Eighteen studies have been included in the systematic review that were evaluated with the JBI tool, showing a low risk. Six studies have been found indicating that HOMA-IR has a sensitivity of 63.45%, specificity of 83.15%, PPV of 92.90% and NPV of 58.8% for the diagnosis of IR in women with PCOS. Also, twelve studies stated its importance for prevention, mainly of metabolic, hormonal and reproductive complications, and to a lesser extent associated with mental health. A small number of studies mentioned the diagnostic relevance of PCOS phenotype A, NAFLD, and depression. In conclusion, the HOMA-IR has a regular sensitivity and NPV, a good specificity and good PPV for the diagnosis of RI in women with PCOS and it is fundamental in terms of prevention and diagnosis of health problems associated with this syndrome.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, Insulin resistance, diagnostic, HOMA-IR

### 3. Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno asociado a la disfunción endocrino-metabólica (Pérez & Maroto, 2018). Se ha convertido en un problema de salud pública al ser considerado el trastorno endocrino más común en mujeres de edad reproductiva que perdura por toda la vida (Gómez et al., 2015), perjudicando la calidad de la misma porque es una afección heterogénea caracterizada por anovulación, oligomenorrea, infertilidad, hiperandrogenismo relacionado con el acné, hirsutismo y alopecia, alteraciones metabólicas como obesidad y resistencia a la insulina, y ovario ecográfico con múltiples quistes (Carazo et al., 2014). También está asociado a problemas psicológicos como estrés, ansiedad, depresión, alteración de la imagen corporal e insatisfacción que conlleva a baja autoestima y disfunciones psico-sexuales (Gómez et al., 2015), por lo tanto, las mujeres con SOP enfrentan diariamente numerosos retos físicos, emocionales y sociales (Duarte, 2016).

Este trastorno tiene una etiología multifactorial y genera una gran carga financiera por su alta prevalencia y su relación con complicaciones metabólicas (Motlagh et al., 2022) como diabetes mellitus tipo II y gestacional, síndrome metabólico, preeclampsia, y además incrementa 2,7 veces el riesgo de presentar cáncer endometrial (Balceiro et al., 2019).

Adicionalmente, es la segunda causa de infertilidad secundaria a la anovulación y tiene un componente genético que la convierte en una patología familiar heredable, donde el 60-70 % de las hijas de madres con este síndrome tienden a desarrollar SOP en la adolescencia o adultez (Fernández, 2022), a consecuencia de que existen loci susceptibles que podrían ser la causa de la predisposición familiar y factores intrauterinos (hiperandrogenismo gestacional) que inducen cambios epigenéticos que programan el desarrollo del feto para la aparición del SOP (Kriebel et al., 2021). Teniendo en cuenta que García (2021) mencionó que las mujeres embarazadas con SOP tienen niveles de andrógenos más altos en comparación con las mujeres sanas.

Centrándonos en la parte estadística, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud más de 116 millones de mujeres a nivel mundial se ven perjudicadas por el SOP (Espitia De La Hoz, 2022) y según Motlagh et al (2022) la prevalencia mundial oscila entre el 8 % al 21 %. Por otro lado, en Estados Unidos, Reino Unido, España, Grecia, Asia, Australia y México existe una prevalencia entre 6 y 9 % (Wolf et al., 2018).

En cambio, en Centroamérica, específicamente en Cuba, la prevalencia es de 46,2 % según el estudio realizado por el Instituto Nacional de Endocrinología de la Habana. En

América Latina la prevalencia es de 5 al 15 % en la etapa reproductiva, en países sudamericanos como Chile el porcentaje es del 12 %, en Colombia del 4 al 8 % y en Perú en el año 2017 se realizó un estudio en el cual de 152 historias clínicas el 8,55 % de las mujeres padecen SOP. En lo que respecta a Ecuador, se estima que la prevalencia es de 6,5 al 8 % (Navarrete & Moina, 2023), en la ciudad de Guayaquil del 12,5 % y en el año 2017 en Cuenca se realizó un estudio en las parroquias urbanas y se evidenció una prevalencia del SOP del 13,3 % (Mejía & Ramos, 2023).

Es relevante destacar que aproximadamente hasta un 80 % de las mujeres que padecen SOP tienen resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, independientemente de su índice de masa corporal (IMC) (Vanhauwaert, 2021), tanto mujeres delgadas como obesas tienen mayor IR en comparación con mujeres sanas del mismo peso (Hernández, 2017). Este es un factor intrínseco que agrava la patogénesis del SOP al inducir el hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal (Azziz, 2018), mediante un mayor estímulo de las gonadotropinas (GnRH) para la secreción de hormona luteinizante (LH) y su amplificada acción en el ovario en la producción de andrógenos, causa luteinización prematura y arresto folicular ejerciendo su acción en las células de la granulosa en conjunto con la FSH, para la esteroidogénesis aumentada y mayor expresión de receptores para LH, inhibe la síntesis hepática de la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) provocando el aumento de andrógenos libres y su capacidad de unirse a los receptores de los órganos diana, el exceso de LH/ insulina causa la disfunción de la enzima P450c17 ocasionando la elevación de andrógenos ováricos y suprarrenales (Sir et al., 2013), también aumenta la biodisponibilidad de IGF 1 y 2 que incrementa la producción de andrógenos ováricos, además la IR está relacionada con abortos recurrentes y se conoce que su control disminuye la incidencia de aborto temprano (Vanhauwaert, 2021). El hiperandrogenismo generado en el SOP y la obesidad, a su vez empeora la IR, por lo tanto, se crea un círculo vicioso que hace más complejo este síndrome (Monteagudo et al., 2022).

Incluso, la IR es un factor de riesgo para el desarrollo de las alteraciones metabólicas a largo plazo, por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares como hipertensión, accidente vascular cerebral y trombosis venosa profunda (Azziz, 2018), dislipidemias, complicaciones en el embarazo (diabetes gestacional, pérdida temprana del embarazo y macrosomía), hígado graso no alcohólico y diabetes mellitus Tipo 2 (Guadamuz et al., 2022).

De acuerdo a lo antes mencionado, es indispensable contar con una prueba de laboratorio confiable que apoye al diagnóstico oportuno y seguimiento de la IR, para evitar complicaciones del SOP y prevenir el desarrollo de enfermedades metabólicas a largo plazo que comprometan más el estado de salud (físico y psicológico) y calidad de vida de las pacientes (Monteagudo et al., 2022).

En vista de esta situación surge la siguiente interrogante: ¿El índice HOMA-IR es útil para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico? Para dar respuesta a esta pregunta se ha propuesto realizar una revisión sistemática sobre este tema, con el propósito de reconocer la utilidad del índice HOMA-IR para el diagnóstico de IR en mujeres con SOP frente a otras pruebas de laboratorio y describir la importancia del diagnóstico de resistencia a la insulina usando este método.

Enfatizando que este trabajo tiene una importancia científica porque beneficiará al personal de salud multidisciplinario, a través de la síntesis de la información actualizada sobre el diagnóstico de la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. A nivel social, las principales beneficiaras serán las mujeres con SOP que tendrán a su alcance información que les permita conocer más sobre esta patología. Además, esta revisión sistemática será de ayuda para los estudiantes/docentes de laboratorio clínico o ciencias afines que estén interesados en comprender este tema para su desarrollo académico o que la misma sirva de fuente de inspiración para futuras investigaciones.

## 4. Marco teórico

### 4.1. Síndrome de ovario poliquístico

#### 4.1.1. Definición

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una disfunción endocrino-metabólica con múltiples manifestaciones clínicas (Pérez & Maroto, 2018), es un síndrome y no una enfermedad, debido a que se origina por múltiples factores que se relacionan entre sí, porque la presencia de unos favorece la expresión de otros, esto determina que sea un síndrome tan heterogéneo y que su definición aún sea motivo de controversia (Monteagudo, 2022). Además, es una condición que perdura para toda la vida y no tiene cura, sin embargo, los síntomas y signos se pueden controlar (Gómez et al., 2015).

El SOP es un síndrome de disfunción ovárica que en mujeres se define como ciclos menstruales oligo-anovulatorios, hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal y ovario poliquístico en el ultrasonido (Castro et al., 2023). Sin embargo, Singh et al (2022) menciona que se pueden presentar otras alteraciones además de las antes mencionadas, como el mayor grado de resistencia a la insulina.

#### 4.1.2. Etiología

La etiología del SOP es multifactorial debido a que influyen factores epigenéticos, genéticos, ambientales y procesos neurológicos, ováricos, suprarrenales y metabólicos, la causa exacta de este síndrome no se comprende completamente por lo cual su origen sigue generando dudas (Orias, 2021). Entender este síndrome es complejo, porque los factores se superponen y se agravan mutuamente, entonces es difícil identificar qué es causa y consecuencia.

**4.1.2.1. Factores genéticos.** Este síndrome es altamente heredable y se ve influenciado por los cambios epigenéticos, que consiste en alteraciones del genoma y la expresión génica sin cambios en la secuencia del ADN que implican agregar u omitir componentes químicos en el ADN o las histonas (Guevara et al., 2023). Es poligénico, porque varios genes susceptibles contribuyen a la enfermedad debido a que están implicados en la esteroidogénesis, foliculogénesis, calidad ovocitaria, control del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, receptividad endometrial, el receptor de FSH, andrógenos, de la hormona antimulleriana, así también la resistencia a la insulina y el estado pro inflamatorio (Monteagudo, 2022).

Los genes de la familia citocromo p450 como el CYP 19, CYP 11a, CYP 17 y CYP 21 (Viteri et al., 2021) intervienen en la esteroidogénesis y cualquier alteración de los mismos pueden originar hiperandrogenismo. El gen CAPN10 codifica para la calpaína 10, que tiene un

papel importante en la secreción y acción de la insulina, al igual que el gen INS; otros genes como el gen AR (codifica para el receptor de andrógenos) y FTO (marcador en obesidad y diabetes mellitus tipo 2) también están implicados en el desarrollo del SOP (Menéndez, 2022).

Uno de los cambios epigenéticos que intervienen en el SOP es la hipometilación del gen del receptor de la LH que ocasiona la sobreexpresión del mismo, la mayor sensibilidad a la hormona luteinizante y consecuentemente el hiperandrogenismo. También la hipometilación del promotor del gen EPHX1 de la enzima epóxido hidrolasa, que genera mayor degradación de compuestos aromáticos provocando la disminución de la conversión de andrógenos a estradiol (Guadamuz et al., 2022).

**4.1.2.2. Factores ambientales.** En las pacientes que tienen susceptibilidad genética para SOP la exposición pre o postnatal puede desencadenar o actuar como factores de riesgo para el SOP, con respecto a la exposición postnatal, la obesidad es la más relevante porque agrava los mecanismos fisiopatológicos del SOP, tiene una relación bilateral con este síndrome y el estado proinflamatorio asociado al incremento de andrógenos y de la estimulación de las gonadotropinas, dado que disminuye la sensibilidad a la insulina incrementando la IR, al igual que las dietas ricas en carbohidratos y grasas, el sedentarismo y hábitos no saludables que son factores coadyuvantes en vista de que conducen a la obesidad. Además, la exposición de disruptores endocrinos como químicos industriales, fármacos, pesticidas organofosforados y falta de vitamina D son factores emergentes que influyen en el SOP. En la exposición prenatal se considera que un ambiente nutricional intrauterino insuficiente provoca el fenotipo ahorrador que las hace más susceptibles tras el nacimiento a la IR y trastornos metabólicos y reproductivos, incluyendo el SOP (Monteagudo, 2022).

En modelos animales y humanos se ha demostrado que la exposición al exceso de andrógenos de origen materno o exógeno, sumado a cambios epigenéticos inducen una programación fetal que condiciona los cambios reproductivos que resultan en los fenotipos del SOP, demostrándose que en las hijas de madres que tuvieron hiperandrogenismo en el embarazo es mayor la presencia de alteraciones metabólicas o endocrinas y el SOP (Monteagudo, 2022).

El estrés físico y emocional es un factor externo que relaciona con el SOP porque produce hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos basado en la acción de los glucocorticoides sobre la maduración de los preadipocitos, además los niveles elevados de cortisol estimulan la resistencia insulínica que es un factor etiológico del SOP (Guevara et al., 2023).

Estudios recientes muestran evidencia que el estilo de vida y exposiciones ambientales generan cambios que alteran el microbiota, causando disbiosis, también originan desregulación inmunitaria que conllevan a la inflamación crónica, cambian el metabolismo de la glucosa, así como el equilibrio endócrino y reproductivo y la disfunción del SNC (Sistema Nervioso Central) (Parker, 2023).

**4.1.2.3. Factores endocrinos.** Se ha aceptado como principales causas del SOP al hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, asociando los síntomas y signos a estas alteraciones metabólicas, pues una condición provoca la otra y viceversa; el aumento de insulina en sangre ocasiona la disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y por tanto, incrementa la biodisponibilidad de la testosterona, este último es considerado un cofactor que estimula la producción de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal, además la insulina puede influir en el hipotálamo e hipófisis para la liberación de gonadotropinas. Por otra parte, el exceso de andrógenos se relaciona con la obesidad abdominal que puede favorecer a la aparición de resistencia a la insulina o hiperinsulinemia, lo cual contribuye al hiperandrogenismo. Entonces se convierte en un círculo vicioso, donde los niveles altos de andrógenos e insulina se estimulan el uno al otro (García et al., 2021).

Existen tres alteraciones que sobresalen en el SOP:

Trastorno de secreción de gonadotropinas y control neuroendocrino del eje hipotálamo-hipófisis-ovario: Se ha demostrado el aumento de la frecuencia y amplitud de los pulsos de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y hormona luteinizante (LH), la FSH suele ser normal o estar disminuida según la relación LH/FSH (Monteagudo, 2022).

Disfunción de la esteroidogénesis y foliculogénesis ovárica: Por el incremento de la enzima citocromo P450c17 que cataliza la 17 alfa hidroxilasa y 17-20 liasa generando una mayor producción de andrógenos. Además, se presenta el fenómeno de arresto folicular porque los folículos quedan retenidos en su crecimiento y no progresan, entonces existe un cúmulo de fluido folicular que expande el antro, lo cual le confiere la apariencia quística (Monteagudo, 2022).

Resistencia a la insulina con el surgimiento de hiperinsulinemia compensatoria: Aproximadamente la mitad de las mujeres con SOP presenta IR independiente de su peso corporal, está relacionada con aspectos epigenéticos y se ve exacerbada por la obesidad y factores ambientales (Monteagudo, 2022).



#### **4.1.3. Prevalencia de SOP en mujeres de edad reproductiva**

La prevalencia del SOP a nivel mundial es de 8 al 21 % en mujeres de edad reproductiva y se estima que 1,55 millones de mujeres experimentan este síndrome durante esta etapa, aunque puede presentarse a cualquier edad a partir de la menarquia, la mayoría de los casos aparecen entre los 20 y 30 años de edad (Motlagh et al., 2022). Según la OMS en todo el mundo más de 116 millones de mujeres se ven afectadas por el SOP y estimó que 1 de cada 10 mujeres presentan este síndrome antes de la menopausia, además se considera que está presente en más del 75 % de las mujeres hirsutas (Guevara et al., 2023).

Cabrera et al (2020) menciona que la prevalencia del SOP varía según los criterios diagnósticos utilizados, pues existen diferentes criterios de acuerdo a diversos autores y grupos de trabajo, entre ellos tenemos los consensos del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) de 1990, el consenso de Rotterdam en 2003 y de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) y SOP en el 2006. Sin embargo, en el año 2012 un grupo de expertos del NIH revisaron los consensos y recomendaron utilizar los criterios de Roterdam 2003. Por ende, la prevalencia del SOP oscila entre el 4 y 21 % considerando los factores geográficos, étnicos y raciales que influyen en la presentación clínica de este síndrome.

Mientras que en América Latina la prevalencia es del 5 al 15 % (Aillón & Recalde, 2023), de acuerdo a los criterios de Rotterdam existen cuatro fenotipos A, B, C y D, de los cuales tienen mayor predominio los fenotipos A y B, también hay mayor prevalencia de síndrome metabólico en mujeres con SOP, puesto que los perfiles antropométricos y metabólicos son peores en mujeres con este síndrome comparado con las mujeres latinoamericanas sanas.

#### **4.1.4. Fisiopatología**

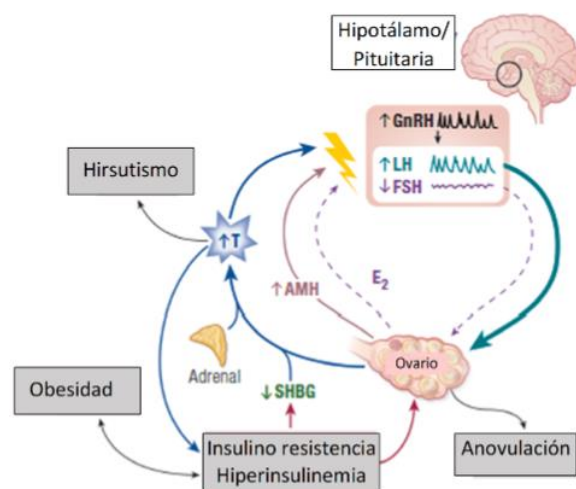
En el SOP los mecanismos fisiopatológicos no están totalmente comprendidos, son heterogéneos y existen varias vías que desencadenan un fenotipo en común, por lo cual se ha asociado a las anomalías en la esteroidogénesis y foliculogénesis, la disfunción hipotálamo-hipofisaria o la resistencia a la insulina (Monteagudo, 2022).

Como fenómeno primario o consecuencia de otros factores etiológicos tenemos al hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF), el cual es una alteración fundamental en los fenotipos típicos del SOP, el HOF está asociado a la disfunción en la esteroidogénesis y foliculogénesis, se considera que el punto de partida es el incremento de la actividad intrínseca de las enzimas esteroidogénicas que conlleva al exceso de la síntesis de andrógenos a nivel

ovárico, que por mecanismos paracrinos y autocrinos condiciona las alteraciones en la foliculogénesis y el aumento de folículos activos que causa la hiperandrogenemia, esta a su vez, por un mecanismo endocrino modifica los pulsos de secreción de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) que conduce a niveles elevados de LH que estimulan la teca para la producción de andrógenos, generando así un círculo vicioso (Monteagudo, 2022).

Además, en un tercio de las mujeres con SOP existe la disfunción esteroidogénica suprarrenal, que se caracteriza por el incremento del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA), una prohormona de andrógenos de origen suprarrenal (Azziz, 2018).

Con respecto a la disfunción hipotálamo-hipofisiaria, la ruta empieza con el incremento de la repetición de los pulsos secretorios de la GnRH y el consecuente aumento de hormona luteinizante (LH) (Figura 1), ocasionado por la alta sensibilidad hipofisiaria a la GnRH, el estímulo continuo de estrógenos sobre la síntesis de gonadotropinas o sus receptores, la hiperinsulinemia, el aumento de la fracción libre de los IGF (factor de crecimiento similar a la insulina 1) o la disociación en las vías dopaminérgicas y opioidérgicas hipotalámicos (Monteagudo, 2022).



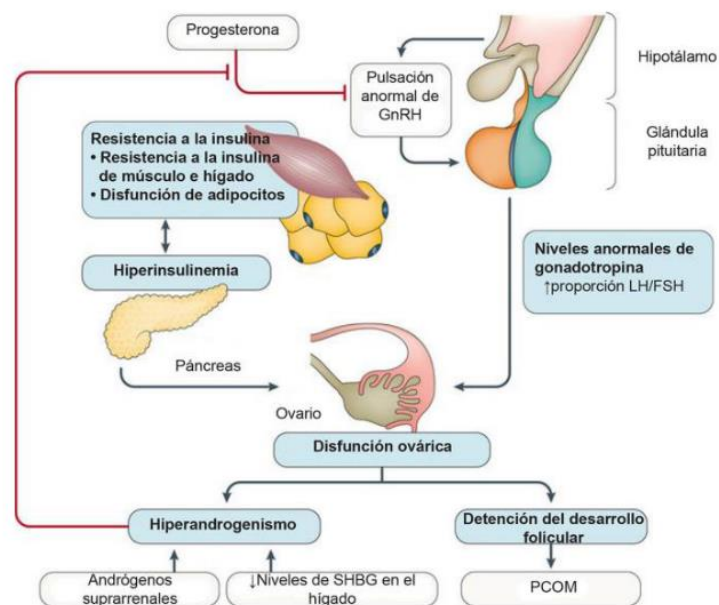
**Figura 1.** Fisiopatología del SOP

Fuente: Tomado de Cerrone (2023)

La sobreproducción de andrógenos empieza en los ovarios siendo la hormona luteinizante el principal regulador de la síntesis, normalmente las células de la teca tienen receptores para la LH y las células de la granulosa para la hormona folículo estimulante; en el SOP se presenta un incremento de los pulsos de LH en el 40-60 % de los casos, también existe el aumento de receptores para LH en las células de la teca e induce la expresión de genes que codifican enzimas esteroidogénicas (CYP17 alfa hidroxilasa), conjuntamente con la

disminución de FSH y la menor conversión de los andrógenos a estradiol por parte de la enzima aromatasa (Guadamuz et al., 2022).

Asimismo, el eje hipotálamo-hipófisis es resistente al efecto inhibitor de la progesterona sobre las repeticiones de los pulsos de la GnRH (Figura 2), sumado a que se puede evidenciar niveles elevados de la hormona antimulleriana (AMH) que genera que los folículos ováricos tengan resistencia a la acción de la FSH, también afecta la actividad de la enzima aromatasa en los ovarios, impide la ovulación multifolicular, la elección de un folículo dominante e incrementa los pulsos de la GnRH (Guadamuz et al., 2022), se cree que el incremento de AMH es por la secreción de un mayor conjunto de folículos preantrales y por el ambiente androgénico intraovárico, es decir, el hiperandrogenismo favorece la secreción de AMH (Azziz, 2018).



**Figura 2.** Eje hipotálamo-hipófisis en el SOP

Fuente: Tomado de Azziz (2018)

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria agravan el SOP (Figura 3), de forma directa estimulando la esteroidogénesis y foliculogénesis, dado que funciona como una co-gonadotropina que modifica la esteroidogénesis inducida por la LH, causa hiperandrogenismo debido a que estimula el complejo CYP 17 alfa en sinergia con la LH e influye en la anovulación; de manera indirecta favorece la acción de la LH y la disfunción neuroendocrina, puesto que aumenta la acción de las neuronas para la liberación de la GnRH. A nivel ovárico actúa mediante sus receptores o los de IGF (factor de crecimiento similar a la

insulina) por su similitud estructural; además, incrementa la producción de IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina 1), el efecto de la FSH sobre la síntesis de los receptores de la LH en la granulosa, la luteinización de la granulosa y la proliferación de las células de la teca (Monteagudo, 2022). Los niveles elevados de insulina incrementa la liberación de la LH por parte de la hipófisis estimulada por la GnRH, a nivel hepático disminuye la síntesis de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) que ocasiona el aumento de testosterona libre en sangre biológicamente activa que puede convertirse en estrona por medio de la aromatasas presente en el tejido adiposo, los niveles altos de estrona y la limitación del estradiol afecta el crecimiento de los folículos, incrementa la relación LH/FSH que ocasiona la anovulación, también causa la menor producción de la proteína de unión al IGF-1 encargado de limitar la acción de la IGF-1 en la síntesis de andrógenos por las células de la teca (Guadamuz et al., 2022). El exceso de insulina aumenta la síntesis de andrógenos suprarrenales mediante la ACTH (hormona adenocorticotrópica), favorece la obesidad y el estado proinflamatorio por su acción adipogénica, entonces la hiperinsulinemia se relaciona con el grado de hiperandrogenismo, dado que es una relación positiva bidireccional, recalando que el hiperandrogenismo y la obesidad empeoran la resistencia a la insulina y la consecuente hiperandrogenemia agrava la disfunción neuroendocrina creándose así un círculo vicioso (Monteagudo, 2022).



**Figura 3.** La IR en el SOP

Fuente: Tomado de Salazar (2015)

Por lo tanto, el hiperandrogenismo generado por el incremento de andrógenos debido a la sobreproducción ovárica y suprarrenal, las anomalías en su transporte o mayor sensibilidad celular a los mismos agrava la disfunción neuroendocrina creando un círculo vicioso, puesto que el exceso de andrógenos favorece las alteraciones de la secreción pulsátil de GnRH (Guadamuz et al., 2022).

#### **4.1.5. Manifestaciones clínicas**

La expresión clínica del SOP es variada debido a que la presencia de los factores etiológicos no es uniforme, lo cual establece que el síndrome sea heterogéneo y existan varios fenotipos, que explican la ausencia de elementos distintivos del SOP en algunas mujeres; así como, las particularidades que se observan durante el tratamiento (Monteagudo, 2022).

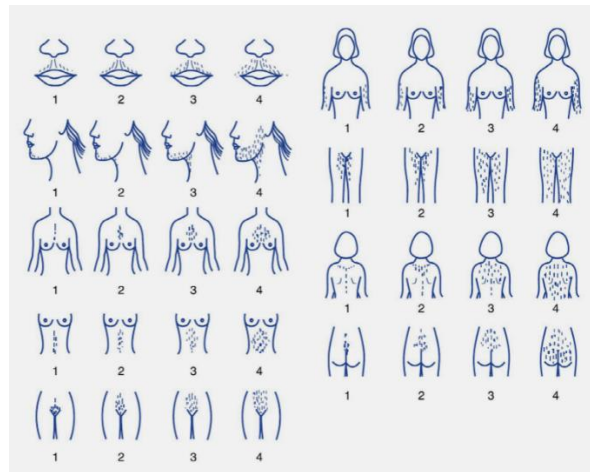
La sintomatología y los signos del SOP suelen iniciarse desde la menarquia o en la pubertad y pueden manifestarse de forma diferente en cada mujer (Guadamuz et al., 2022); sin embargo, se destacan los siguientes síntomas:

**4.1.5.1. Irregularidad menstrual.** Los períodos menstruales son irregulares, prolongados, infrecuentes, abundantes y dolorosos (Guadamuz et al., 2022). Aproximadamente, entre el 75 al 85 % de las mujeres con SOP presentan alteraciones menstruales, puede aparecer desde la menarquia con un ligero retraso que luego se acompaña de ciclos irregulares, predominando la oligomenorrea que consiste en ciclos menstruales de más de 35 días o menos de 9 menstruaciones al año, así como la amenorrea en la cual los ciclos menstruales son mayores a 90 días o más de 3 meses y la polimenorrea que consiste en ciclos menores de 25 días (Orias, 2021).

**4.1.5.2. Exceso de andrógenos.** El hiperandrogenismo depende de la magnitud de los niveles de andrógenos en sangre, del tipo de andrógeno y la acción biológica del mismo, no todas las mujeres presentan hiperandrogenismo de acuerdo a los niveles de andrógenos en sangre, el cual puede estar asociado a anomalías genéticas de los receptores, los niveles de SHBG y la etnia (Monteagudo, 2022); sin embargo, según Cabrera et al (2022) el hiperandrogenismo se presenta en el 70 % de las mujeres con SOP.

El exceso de andrógenos provoca hirsutismo que consiste en el incremento de vello facial y corporal de gran grosor y para su evaluación se utiliza la escala de Ferriman Gallwey, en la cual una puntuación de igual o superior a 8 definiría el hirsutismo clínico (Figura 4), se estima que el 60 % de las mujeres con SOP experimentan el hirsutismo asociado a la acción de la dihidrotestosterona (DHT) que es la forma más activa de la testosterona, sintetizada por la

enzima 5-alfa reductasa a nivel cutáneo (Jiménez et al., 2017). Además, el hirsutismo ocasiona la pigmentación en el labio superior, mejillas, mentón, tórax posterior y abdomen a nivel de la línea alba, el hiperandrogenismo en casos severos puede ocasionar clitoromegalia, cambios de la tonalidad de la voz e hipoplasia mamaria (Aillón & Recalde, 2023), también el exceso de andrógenos provoca la presencia de acné, piel grasa (seborrea), parches de piel gruesa de color marrón o negra, alopecia androgénica y aumento de peso (Guadamuz et al., 2022).



**Figura 4.** Escala de Ferriman Gallwey

Fuente: Tomado de Mestanza (2021)

El acné se presenta entre el 23 y 35 % de las pacientes con SOP, con más lesiones inflamatorias en la cara, cuello, tórax y la región superior de la espalda, es más persistente y de peor respuesta a los tratamientos convencionales para el acné, el origen radica en el exceso de testosterona, dihidrotestosterona (DHT), deshidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y androstenediona que se unen al receptor de andrógenos de la unidad pilosa sebácea incrementando el tamaño de la glándula, producción de cebo y favoreciendo la proliferación de *Propionibacterium acnes* con la aparición de comedones y acné inflamatorio, la piel grasa y el aumento de producción de sebo también se debe al hiperandrogenismo por el mecanismo mencionado anteriormente (Jiménez et al., 2017).

La alopecia es no cicatricial y el DHT estimula la conversión del folículo terminal en vello y disminuye el número de folículos en fase de crecimiento (anágeno) (Jiménez et al., 2017).

**4.1.5.3. Ovarios poliquísticos.** Mediante un ultrasonido se observa el aspecto poliquístico de los ovarios, presentándose 12 o más folículos de 2 a 9 mm de tamaño y ovario con un volumen mayor a 10 ml en la ecografía transvaginal (Orias, 2021).

**4.1.5.4. Infertilidad.** Se considera que el SOP es una causa de infertilidad debido a que está asociado a la anovulación, esto a causa del incremento de los pulsos de LH, de la relación LH/FSH, el hiperandrogenismo y la hiperinsulinemia, también está relacionado con la infertilidad las anomalías en la calidad de los ovocitos, en el funcionamiento y receptividad del endometrio que se lo atribuye al exceso de andrógenos, LH, la IR y la obesidad, en esta última se da la disminución de la expresión de integrina y la glicodelina, que son moléculas para la implantación que explica el aumentado del riesgo de abortos (Monteagudo, 2022). Según Aillón & Recalde (2023) el 30 % de la infertilidad es causado por la anovulación y el 90 % de los casos están vinculados al SOP, además la obesidad, el exceso de andrógenos y un elevado nivel sérico de LH influyen negativamente en la fertilidad, por ende, las mujeres con SOP deben realizarse pruebas de fertilidad en caso de no lograr un embarazo después de seis meses de planificación.

Las complicaciones gestacionales complementan a lo antes mencionado, entre las que destacan la mayor incidencia de diabetes gestacional, hipertensión inducida en el embarazo, parto pretérmino y feto pequeño para la edad gestacional, además del impacto del SOP en la programación fetal y posteriores al nacimiento (Kriebel et al., 2021).

**4.1.5.5. Acantosis nigricans.** A causa de la hiperinsulinemia, se presenta en formas de regiones parchadas de bordes mal definidos, color café-grisáceas y con la acentuación de las marcas cutáneas localizadas en la región postero-lateral del cuello (Figura 5), axilas, fosa ante cubital, ingle y la región infra mamaria (Salazar, 2015), se relaciona con el SOP debido a que un gran porcentaje de pacientes presenta IR y tolerancia alterada de hidratos de carbono (Jiménez et al., 2017).



**Figura 5.** Acantosis nigricans en el SOP

Fuente: Tomado de Habif (2023)

#### **4.1.6. Factores de riesgo**

**4.1.6.1. Factores intrauterinos.** El aumento de glucocorticoides y andrógenos maternos durante el estado de gestación puede promover cambios en la expresión génica relacionados con un mayor riesgo de padecer SOP (Muñoz, 2016).

**4.1.6.2. Inflamación.** Está asociada al crecimiento de los ovocitos y la ovulación, es considerada una causa del hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina, además se ha demostrado la asociación entre el SOP y los niveles elevados de glóbulos blancos, proteína C reactiva y otros biomarcadores de la inflamación (Guevara et al., 2023).

**4.1.6.3. Componente genético.** Las mujeres con familiares que presentan SOP tienen mayor riesgo de padecer este síndrome en comparación con el resto de la población, el estudio genético se ha centrado en las vías de patogénesis del SOP y se han explicado alteraciones genéticas que dañan a la célula  $\beta$  pancreática y al receptor de la insulina, así como variaciones del polimorfismo del exón 1 del gen del receptor de andrógenos que causa anomalías en la transcripción del gen y variaciones de la actividad clínica de los andrógenos (Muñoz, 2016).

**4.1.6.4. La obesidad de inicio precoz asociada a resistencia a la insulina.** La obesidad asociada a la hiperinsulinemia, disminución de la SHBG y aumento de la concentración de testosterona libre van a generar un aumento de la producción de andrógenos en el tejido adiposo abdominal, lo cual altera la regulación de la LH durante la maduración del eje hipotálamo-hipofisiogonadal (Muñoz, 2016).

**4.1.6.5. El bajo peso al nacer asociado a una recuperación postnatal rápida y exagerada de peso.** Los niños que presentan bajo peso al nacer y crecen de forma muy rápida no son capaces de acomodar las grasas causando hipertrofia de los adipocitos disponibles, así que cuando el aporte calórico sea superior al de almacenamiento existe riesgo de desarrollar IR y como respuesta secundaria se genera la hiperinsulinemia y la obesidad, que aceleran el inicio de la adrenarquia y pubertad, con menarquia temprana, dislipidemia e hiperandrogenismo subclínico postmenarquia que evolucionan a un SOP, en el caso de la pubarquia prematura (presencia de vello púbico antes de los 8 años ) entre el 15-20 % de los casos puede progresar al síndrome de ovario poliquístico (Muñoz, 2016).

**4.1.6.6. Estrés oxidativo.** Es un desequilibrio entre agentes prooxidantes y antioxidantes en la cual participa las especies reactivas de oxígeno, que influyen en la esteroidogénesis y alteran el comportamiento alimentario al inducir el hambre (Guevara et al., 2023).



**4.1.6.7. Medicamentos.** Especialmente los que actúan a nivel del sistema nervioso central, dado que pueden alterar la regulación del eje hipotálamo-hipofisario, un ejemplo es el valproato usado para tratar la epilepsia y bipolaridad (Menéndez, 2022).

**4.1.6.8. Disruptores endocrinos.** Actúan como agonistas de las hormonas y ocasionan cambios epigenéticos en las células de la granulosa de las pacientes y de la futura progeñe, provocando daños en el ovario, por ejemplo: Vinclozolina y DDT (dicloro difenil tricloroetano) (Menéndez, 2022). Entre otros ejemplos de los disruptores endocrinos tenemos a los plastificantes como el bisfenol A (BFA) y ftalatos, recalando que la exposición prenatal a los disruptores endocrinos que imitan a las hormonas contribuyen a la programación fetal que puede ocasionar el SOP, además tienen relación con el metabolismo de la glucosa, obesidad, resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria que puede exacerbar los fenotipos y consecuencias del SOP (Rutkowska & Diamanti, 2016).

#### **4.1.7. Criterios de diagnóstico**

Al ser el SOP un síndrome no existe un síntoma o signo que por sí solo brinde un diagnóstico definitivo, por esta razón los criterios diagnósticos surgieron de consensos y conferencias, la primera fue en el año de 1990 patrocinada por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) que incluyeron: la evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria con exclusión de posibles causas secundarias. El consenso del año 2006 de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) propuso que la presencia de hiperandrogenismo es esencial para el diagnóstico del SOP (Zarnowski & Salazar, 2022).

Los criterios diagnósticos del Consenso de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva de Rotterdam 2003 son las tres condiciones más usadas en la práctica clínica y el diagnóstico de SOP se puede llevar a cabo con la confirmación de dos de los siguientes criterios.

a) **Oligo/anovulación:** La oligomenorrea consiste en la presencia de menos de 9 menstruaciones al año o tres ciclos menstruales de más de 38 días en el último año. Se debe esperar dos años después de la menarquia para valorar la regularidad de los ciclos (Sánchez, 2019).

b) **Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico:** Las altas concentraciones de andrógenos causa la virilización, clitoromegalia, alopecia parietooccipital, voz grave, hipotrofia mamaria, cambios en la tonalidad de la voz y aumento de masa muscular (Sánchez, 2019). En

la parte bioquímica se evidencia el aumento de testosterona, índice de andrógenos libres, entre otro tipo de andrógenos (Saucedo de la Llata et al., 2016).

c) **Criterios ecográficos del SOP:** Es cuando el ovario presenta al menos 12 folículos de 2-10 milímetros o un volumen de más de 10 mililitros; sin embargo, no se puede establecer como diagnóstico de SOP a una ecografía alterada de forma aislada sin otros elementos clínicos debido a que puede estar presente en el 20 al 30 % de mujeres sanas, por ende no es necesario que deba existir la morfología poliquística para definir el síndrome de ovario poliquístico, y por el contrario la sola presencia de quistes en el ovario no establece el diagnóstico de SOP (Sánchez, 2019).

Existen cuatro fenotipos de SOP de acuerdo a los criterios diagnósticos de Rotterdam, los cuales se describen a continuación:

- \* **Fenotipo A:** Se presenta oligo-ovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico, ovarios con morfología poliquística compatible con SOP (Sánchez, 2019).
- \* **Fenotipo B:** Se presenta oligo-ovulación e hiperandrogenismo clínico o bioquímico.
- \* **Fenotipo C:** Se presenta hiperandrogenismo clínico o bioquímico y ovarios con morfología poliquística compatible con SOP (Sánchez, 2019).
- \* **Fenotipo D:** Se presenta oligo-ovulación y ovarios con morfología compatible con SOP.

La hiperinsulinemia no es considerada un criterio diagnóstico, pero es un hallazgo importante porque tiene un papel etiológico en el desarrollo del síndrome y las alteraciones metabólicas que acompañan al SOP (Hernández & Licea, 2015). Debido a ello se deben considerar los antecedentes familiares de diabetes mellitus u otra causa de hiperinsulinemia (insulinoma o defectos genéticos en la acción de la insulina), así como los de enfermedad cardiovascular. Además, en el examen físico se buscará signos de hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, destacando de este último la acantosis nigricans (Pérez & Maroto, 2018).

#### ***4.1.8. La influencia del SOP en la calidad de vida***

Los síntomas y signos producidos por el SOP influyen de manera negativa en la calidad de vida de las pacientes debido a que afectan la salud mental y física; las mujeres con hirsutismo tienen una alta incidencia de morbilidad psicológica, ansiedad y miedo social, que genera más síntomas depresivos en las pacientes con este síndrome que en las mujeres sanas. Además, en las mujeres con SOP se presenta una baja percepción de la imagen corporal y autoestima,

obesidad, y factores como el retraso en el diagnóstico o información poco adecuada por los profesionales de la salud que empeora aún más la calidad de vida (García et al., 2021).

Se estima que el 32 % de las mujeres con SOP presentan ansiedad y un 5 % de ellas lo padece de forma grave (Tejal et al., 2022), fisiológicamente la ansiedad en el SOP se ha relacionado a altos niveles de grelina plasmática, resistencia a la insulina e hiperandrogenemia, independientemente de la edad y el IMC, siendo el factor que más afecta la calidad de vida de las mujeres con SOP, porque compromete el funcionamiento en los contextos familiar, laboral y relacional (Gómez et al., 2015).

Las mujeres con SOP tienden a presentar depresión debido a que el estado de ánimo se ve afectado por la insatisfacción corporal, baja autoestima y actitudes negativas que pueden desencadenar trastornos alimenticios (anorexia, bulimia y atracones), sufrimiento físico, baja productividad e ideación suicida. Las mujeres con SOP se sienten menos atractivas por las manifestaciones clínicas debido al hiperandrogenismo y la obesidad, lo cual afecta a su vida sexual y autoestima, influyendo negativamente en sus relaciones interpersonales y de pareja, además la infertilidad es la consecuencia del SOP que más se ha relacionado con la depresión. Esto sumado a la falta de comprensión de la enfermedad, la forma de afrontar los cambios físicos y la frustración generada por el bullying sometido por la sociedad (Gómez et al., 2015).

Con frecuencia se identifica el estrés en mujeres con SOP, porque potencia de forma indirecta el exceso de testosterona por la vía hipotálamo-pituitario-adrenal, lo cual influye en las manifestaciones clínicas del síndrome, además compromete la regularidad de los ciclos menstruales y ovulación. En el SOP se ha encontrado mayor actividad de ACTH y corticoides por sobre exposición a situaciones estresantes inducidas, lo cual puede estar relacionado con mayor predisposición a depresión, riesgo cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, IR y el impedimento de adherirse adecuadamente a un tratamiento por falta de aceptación de la enfermedad, autculpa y dificultad para afrontar los retos del síndrome, que llega a generar irritabilidad en el 70 % de los casos (Gómez et al., 2015).

También se encuentra afectado el funcionamiento cognitivo debido a que se ve comprometida la resolución de tareas cognitivas, en la precisión y velocidad de respuesta en pruebas de reconocimiento de palabras, e inclusive pueden surgir problemas de comunicación (Gómez et al., 2015).

Es importante reconocer los fenotipos del SOP debido que influyen en la calidad de vida, porque pueden afectar una dimensión en mayor medida en comparación con otra, por

ejemplo, las pacientes con fenotipo C no tienen deterioro de la dimensión del vello corporal y algunas adolescentes se preocupan más por la aparición de vello y acné que de las complicaciones asociadas a la infertilidad. Por lo cual, hay que realizar una correcta evaluación del síndrome para detectar y priorizar las áreas de la vida a las que afecta, para realizar el seguimiento de acuerdo a la etapa de vida de la paciente, optimizando la salud de la mujer y por lo tanto la calidad de vida (García et al., 2021).

## **4.2. Resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico**

### ***4.2.1. Definición de resistencia a la insulina***

La insulina es una hormona producida por las células beta del islote de Langerhans del páncreas, cuya función es promover la absorción de la glucosa, síntesis de glucógeno, triglicéridos y la adipogénesis (Menéndez, 2022). Por otro lado, la IR consiste en una anomalía fisiopatológica en la cual el tejido adiposo, del hígado y músculo pierden la sensibilidad a la insulina (Guadamuz et al., 2022), considerados estos los órganos terminales para la estimulación endógena y exógena de la insulina para la utilización de la glucosa, entonces en la IR se evidencia una disminución de la capacidad de estimulación de la insulina a causa de la presencia de defectos en los receptores de insulina y mecanismos de acción a nivel de post receptor relacionados con el uso de la glucosa (Hernández & Licea, 2015).

La resistencia a la insulina provoca alteraciones en el metabolismo de los glúcidos, lípidos y proteínas, además ocasiona que el páncreas secrete más insulina a la sangre generando un estado de hiperinsulinemia compensatoria (Navarrete & Moina, 2023).

Los tejidos al ser incapaces de utilizar la glucosa en condiciones de insulinoresistencia obliga al cuerpo a recurrir a otras vías para utilizar este sustrato como la conversión de glucosa a triglicéridos y su deposición en el tejido adiposo, lo que ocasiona a su vez una mayor resistencia a la insulina (Ochoa, 2020).

### ***4.2.2. Etiología de la resistencia a la insulina en el SOP***

Todo empieza en 1980 con Burgen y colaboradores quienes describieron que las mujeres con SOP tenían hiperinsulinemia basal al ser estimulada por la glucosa, así también al ser el hiperandrogenismo un síntoma de este síndrome se estableció la relación entre la IR y el nivel de andrógenos, desde entonces la insulinoresistencia es considerado un elemento fisiopatológico de relevancia en la patogenia del SOP responsable de las consecuencias metabólicas asociadas a este síndrome. Las pacientes presentan una mayor secreción de insulina y una menor depuración hepática de insulina, lo cual desencadena hiperinsulinemia, sumado a

ello las mujeres con SOP tienen reducida la utilización de glucosa estimulada por la insulina entre un 35-40 %, y algo semejante se ha encontrado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Medina & Meza, 2018).

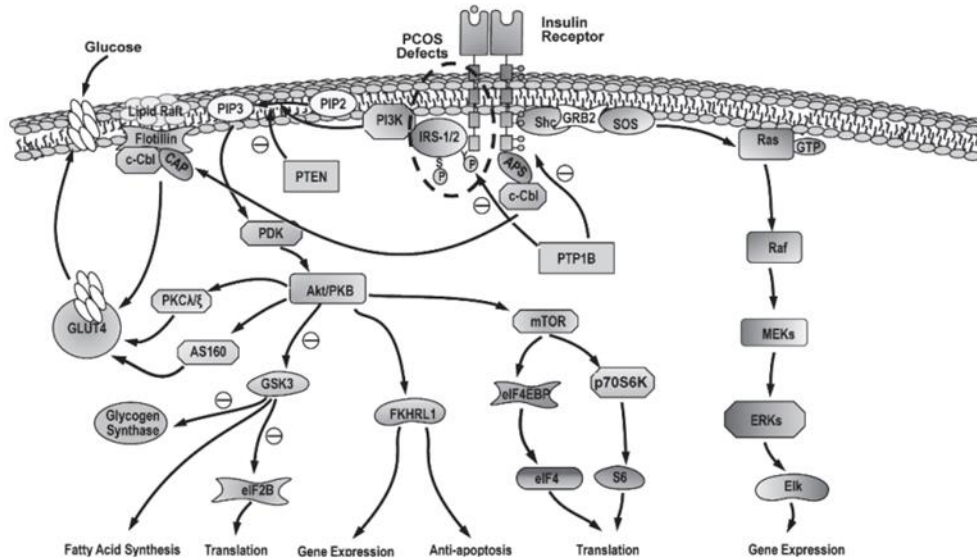
Factores genéticos y ambientales pueden causar resistencia a la insulina, puesto que genes susceptibles al SOP están asociados a la insulina como el INS, CAPN10 y FTO (Menéndez, 2022).

Existen tres tipos de resistencia a la insulina:

- ☞ Tipo A: Debido a la disminución del número y función de los receptores.
- ☞ Tipo B: Existencia de anticuerpos que destruyen los receptores de insulina.
- ☞ Tipo C: Es un defecto de unión post receptor en la vía de señalización de la insulina.

Se considera que las mujeres con SOP presentan resistencia a la insulina de tipo A y en ciertos estudios se evidenció también el tipo C (Fung et al., 2015), lo cual produce que el tejido adiposo y muscular tengan una respuesta disminuida a la acción de la insulina y en presencia de un páncreas competente desencadena el incremento de la secreción de esta hormona por las células beta del páncreas para mantener la glicemia en niveles normales, generando así un estado de hiperinsulinemia crónica compensatoria (Hernández & Licea, 2015).

El mecanismo molecular de la IR en el SOP radica en las alteraciones de la fosforilación del receptor de insulina, puesto que se encuentra aumentada la fosforilación en residuos serina, por la activación de una serin-quinasa del receptor de insulina y de los sustratos del receptor de insulina 1 (IRS-1) (Figura 6), en lugar de la fosforilación de residuos tirosina<sup>21</sup>, a su vez, esto ocasiona la disminución de la activación de la vía PI3-K mediada por insulina y una disminución de la respuesta normal a la insulina en la célula target (células musculares, hepáticas y adipocitos), generando aumento compensatorio de insulina, apareciendo las alteraciones del metabolismo de la glucosa cuando las células  $\beta$  del páncreas comienzan a perder la capacidad de satisfacer los requerimientos provocados por la IR<sup>21</sup> (receptor de insulina 21) (Freire et al., 2016).



**Figura 6.** Mecanismo molecular de la IR en el SOP

Fuente: Tomado de Menéndez (2022)

La disminución de la depuración hepática de insulina se debe a que es mediada por el receptor de insulina y al existir una disminución en el número y la función ocasiona el estado de hiperinsulinemia dado que la concentración de insulina y péptido C están elevadas. A nivel de tejido adiposo existe una disminución de la sensibilidad a la insulina con el menor transporte por parte del GLUT4 (transportador de glucosa), lo cual en el SOP se presenta de forma independiente del peso corporal, intolerancia a la glucosa y del índice cintura /cadera. Además, la hiperglicemia ocasiona el aumento de las especies reactivas de oxígeno por los mononucleares que activan al factor nuclear kappa- beta (NF-kB) que promueve la transcripción de los genes de FNT-  $\alpha$  (Factor de necrosis tumoral alfa), un mediador de la resistencia a la insulina que favorece la fosforilación en la serina IRS-1 (proteínas sustratos del receptor de insulina) que trunca la señalización del receptor de insulina (Medina & Meza, 2018). Además, la dieta no saludable y el estrés pueden asociarse al aumento de citosinas pro-inflamatorias circulantes, que promueven la degradación del sustrato del receptor de insulina (IRS) (Hernández & Licea, 2015).

#### 4.2.3. Prevalencia de resistencia a la insulina en mujeres con SOP

Las mujeres que padecen de síndrome de ovario poliquístico tienen hasta un 80 % de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia independiente del IMC, debido a que también se ha reportado IR entre el 30-40 % de las mujeres delgadas (Singh et al., 2022).

Según Hernández & Licea (2015) un aproximado del 50 al 75 % de mujeres con SOP presentan IR, siendo tanto obesas y delgadas, en cambio, utilizando el índice HOMA-IR existe una prevalencia del 44 al 70 % (Freire et al., 2016). Sin embargo, Zhao et al (2023) señala que la IR con hiperinsulinemia compensatoria están presentes en el 65 al 95 % de las mujeres con SOP. Además, se ha evidenciado que la IR es significativamente mayor en mujeres con SOP, pese a ser normoglucémicas o presentar tolerancia normal a la glucosa en comparación con las pacientes control, por los mecanismos mencionados en el apartado anterior. Cabe mencionar que, al comparar la IR entre pacientes obesas y delgadas, se evidenció que era relativamente mayor en pacientes obesas lo cual confirma la estrecha relación de la obesidad y el grado de IR (Singh et al., 2022).

Sin embargo, se estima que en el 20- 30 % de los casos de SOP no se puede presentar la resistencia a la insulina debido a que es un síndrome multigénico complejo (Viteri et al., 2021).

#### ***4.2.4. Métodos de diagnóstico de la resistencia a la insulina***

**4.2.4.1. Insulina basal.** Se determina la insulinemia con un ayuno de 10 a 12 horas mediante la técnica de ELISA, Electroquimioluminiscencia y Quimioluminiscencia, sin embargo, los resultados pueden variar de acuerdo a la hora de la recolección de la muestra, generalmente aumentada en la mañana y a lo largo del día va disminuyendo, también influye el ejercicio y los medicamentos como la biotina que se debe suspender 24 horas antes del examen (Navarrete & Moina, 2023). Además, no está estandarizado por que los resultados de los laboratorios varían y no son comparables, también se existe un considerable solapamiento entre los resultados de individuos normales e insulinoresistentes (Merchán & Fidalgo, 2014).

**4.2.4.2. Cociente glucosa/insulina plasmático basal;** Aplica el principio de que, a mayor insulina para mantener los niveles de glicemia, menor es la sensibilidad a la insulina por lo que el coeficiente desciende y es mayor la IR, sin embargo, fisiopatológicamente a la vez que aumenta IR incrementa la glucosa basal y además tiene poca correlación con el Clamp (Merchán & Fidalgo, 2014).

**4.2.4.3. Clamp.** Es el estándar de oro para la resistencia a la insulina y consiste en un método basado en estímulos endovenosos, en el cual se coloca vía venosa insulina para mantener el nivel de insulina en ayunas elevado, luego se determina el nivel de glucosa cada 2 a 5 minutos, luego se administra glucosa a un ritmo adecuado para mantener la glicemia alrededor de 5 mmol/L. La glucosa se administra de forma proporcional a la sensibilidad de la insulina e inversamente proporcional a la IR (Merchán & Fidalgo, 2014). Vital et al (2014)

realizó el Clamp hiperinsulinémico-euglucémico en 18 mujeres con SOP, en el cual colocó un catéter intravenoso en la zona ante cubital para administrar una infusión de insulina calculado con base en la superficie corporal que se mantiene constante minuto por minuto, a continuación, realizó la infusión de dextrosa periódicamente para mantener el nivel de glucosa en los límites fisiológicos constantes, después tomaron las muestras cada 5 minutos durante 180 minutos que duró el examen, finalmente le dieron al paciente un desayuno hipercalórico y se calculó los resultados de la siguiente manera: el valor M (una medida de tolerancia a la glucosa dada por la tasa de infusión de glucosa administrada durante este periodo (mg/kg/min) y el valor ISI (Insulin Sensitivity Index)) que representa la cantidad de glucosa metabolizada (M) por unidad de insulina plasmática (i) y un índice de sensibilidad tisular a la insulina (mg/kg-min/ mU/mL). Se consideró IR cuando el M/I resultante fue menor de 6 mg/kg-min/mU/mL.

**4.2.4.4. Índice de secreción de insulina.** Tiene un coeficiente de correlación de 0,89 con el Clamp, y para su cálculo se basa en que la glucosa inhibe su propia producción y aumenta su utilización en función de su nivel plasmático, la insulina tiene un efecto sinérgico sobre el efecto de la propia glucosa y el efecto hipoglucemiante de la insulina depende de su concentración en el espacio intersticial, pero presenta el inconveniente que es poco útil para los diabéticos debido a que su precisión disminuye a medida que desciende la capacidad secretora de insulina del paciente, además el modelo es simple porque tiene una distribución mono compartimental que no corresponde a la realidad (Merchán & Fidalgo, 2014).

**4.2.4.5. QUICKI (Índice de verificación de sensibilidad a la insulina cuantitativa).** Es una variación del índice HOMA, debido a que transforma los datos tomando tanto el logaritmo y los valores de insulina y glucosa en ayunas, sesgando ligeramente la distribución de los valores de insulina. El QUICKI tiene una correlación lineal significativamente mejor con el Clamp, especialmente en pacientes diabéticos y obesos (Gutch et al., 2015).

$QUICKI = 1/(\log Insulina \text{ en ayunas} + \log Glucosa \text{ en ayunas})$

**4.2.4.6. Matsuda.** Es un índice de sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo que muestra una estimación compuesta de la sensibilidad insulínica hepática y muscular, creado por Matsuda y De Fronzo, se calcula con las concentraciones plasmáticas de glucosa (mg/dl) e insulina (mUI/L) en ayunas y durante la OGTT (prueba de tolerancia a la glucosa) (Patarrão et al., 2014).

**4.2.4.7. Stumvoll.** Este índice se calcula a partir de las concentraciones plasmáticas de glucosa (mmol/L) e insulina (pmol/L durante la OGTT). Cabe recalcar, que las ecuaciones se generan utilizando el análisis de regresión lineal múltiple y se adaptan a la disponibilidad de



tiempos de muestreo durante la OGTT y de los parámetros demográficos como el IMC y edad. Por ejemplo, se puede calcular el índice con los datos obtenidos a los 0, 60 y 120 min de OGTT (Patarrão et al., 2014).

**4.2.4.8. Cociente edad/insulina a los 60 minutos.** Se calcula con la información de la edad y el valor de la insulina medida a los 60 minutos después de la administración de glucosa (Helden et al., 2020).

**4.2.4.9. Gutt index.** Es un índice de sensibilidad a la insulina adaptado del índice de Cederholm, que utiliza valores de laboratorio de glucosa e insulina, así como el peso corporal (Patarrão et al., 2014), cuya fórmula se describe a continuación:

Fórmula:  $\{[75\ 000 + (\text{glucosa en ayunas, mg/dL} - \text{glucosa } 120') \times 0,19 \times \text{peso corporal, kg}/120]/[(\text{glucosa en ayunas} + \text{glucosa } 120')/2]\}/\log[(\text{insulina en ayunas, mU/L} + \text{insulina } 120')/2]$  (Tosi et al., 2017).

**4.2.4.10. VAI (índice de adiposidad visceral).** Es un predictor de riesgo cardiometabólico que se calcula con la medida de la circunferencia de la cintura (CC), el índice de masa corporal (IMC), triglicéridos (TG) y lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), por lo cual está asociado con síndrome metabólico, diabetes, hipertensión y riesgo cardiometabólico (Geralda et al., 2018). Además, tiene la capacidad de detectar GAA (Glucemia alterada en ayunas) con una sensibilidad y especificidad cercana al 80 % (Hernández & Coromoto, 2020). También tiene una correlación positiva con la utilización de la glucosa durante las pruebas de resistencia a la insulina, y una asociación lineal con HOMA-IR, porque puede usarse como un marcador de la resistencia a la insulina, lo cual ha sido validado en diferentes poblaciones incluidas las que padecen de SOP (Sainz, 2020).

**4.2.4.11. CVAI (índice de adiposidad visceral chino).** Consiste en el índice de adiposidad visceral mencionado en el párrafo anterior, pero medido específicamente en población china (Sainz, 2020).

**4.2.4.12. LAP (Producto de acumulación de lípidos).** Se calcula con la medida de la circunferencia de la cintura (CC) y de los triglicéridos (TG), además LAP como VAI están asociados a la resistencia a la insulina y otros cambios metabólicos, incluso el VAI junto al LAP es un indicador subrogado para el estudio de la resistencia a la insulina (Orozco et al., 2021).

#### **4.2.5. Definición y aplicación del índice HOMA-IR**

El Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) es un modelo matemático creado por Matthews para el estudio de IR y la función de las células beta pancreáticas (Navarrete & Moina, 2023). Parte de la relación entre la insulinemia y glucemia, se basa en que cuando existe un déficit secretor de insulina, la insulinemia puede mantenerse cerca de lo normal a costa de tener niveles de glucosa elevados y viceversa, entonces en la IR, la glucosa en sangre tiende a ser normal debido a la hiperinsulinemia compensadora. Se realiza a partir de una muestra sanguínea para medir el nivel de glucosa e insulina, matemáticamente es sencillo de realizar y tiene una buena correlación con el Clamp (Merchán & Fidalgo, 2014).

*Fórmula:* Insulinemia ( $\mu\text{U/ml}$ ) x glucemia ( $\text{mmol/L}$ )/22,5 (Navarrete & Moina, 2023)

Valor de referencia:  $< 2,5$

La constante 22,5 es el producto de la insulina plasmática normal en ayunas de  $5\mu\text{IU/ml}$  y glucosa plasmática en ayunas normal de  $4,5 \text{ mmol/L}$ , obtenida de un individuo “ideal y normal”, por lo cual, para un individuo con sensibilidad normal a la insulina el  $\text{HOMA}=1$ . Por lo tanto, predice los niveles de glucosa e insulina en plasma en ayunas en estado estacionario para cualquier combinación dada de función de las células  $\beta$  pancreáticas y sensibilidad a la insulina (Patarrão et al., 2014).

La fórmula mencionada anteriormente se ha modificado empleando otras unidades de medida, tal como se describe a continuación:

$\text{HOMA-IR} = \text{glucosa sérica en ayuno (mg/dL)} \times \text{insulina en ayuno (mUI/L)} / 405$  (Reyes et al., 2017)

Sin presentar modificaciones en el valor de referencia ( $< 2,5$ ). Cabe señalar que el primer punto de corte para este índice fue 2,77, sin embargo, en Chile hicieron un estudio con 120 adultos sanos entre 19 y 40 años, así que el promedio más una desviación estándar corresponde al valor de 2,5, quedando establecido este punto de corte para definir IR en la práctica clínica y para estudios poblacionales (Carrasco et al., 2013).

Además, el índice HOMA-IR se puede adaptar a los valores de la evaluación de tiempo diferente de los niveles plasmáticos de glucosa e insulina después de OGTT (prueba de tolerancia oral a la glucosa) (Figura 7), denominados índices HOMA-My (Morciano et al., 2014), calculados con la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA-METRO}_y = \text{GRAMO}_y (\text{ mg/dL } ) \times I_y (\text{ } \mu\text{IU/mL } ) / 405 \text{ o } \text{GRAMO}_y (\text{ mmol/L } ) \times I_y (\text{ } \mu\text{IU/mL } ) / 22,5$$

**Figura 7.** Determinación de índices HOMA-My

Fuente: Tomado de Morciano et al (2014)

Donde (y) representa a valores de glucosa e insulina de 30, 60, 90, 120 o 180 minutos de la OGTT (Morciano et al., 2014).

#### ***4.2.6. Utilidad del índice HOMA-IR en la resistencia insulina en el SOP frente a otros métodos diagnósticos***

El Clamp hiperinsulinémico-euglucémico desarrollado por DeFronzo en 1979, es el método con mayor exactitud para determinar IR; sin embargo, no se utiliza en la práctica clínica por su elevado costo y compleja realización, pues es considerado un método invasivo y se usa como protocolo de investigación (Gamez et al., 2016). En el estudio realizado por Vital et al. (2014) el Clamp hiperinsulinémico-euglucémico reveló resistencia a la insulina en 95,2 % de las pacientes que pertenecieron al estudio, cabe recalcar que también se determinó el HOMA-IR y se evidenció que la frecuencia de IR es del 66,6 % de las pacientes, por el contrario, utilizando la insulina basal la frecuencia fue de 47,6 % y 33.3 % con el cociente glucosa-insulina.

Cabe manifestar que hace años atrás se consideraba que el cociente glucosa/insulina plasmático basal tenía una sensibilidad del 93 % y especificidad de 84 % cuando el punto de corte era de 4,5, sin embargo, presenta alta variación con respecto al peso corporal, proporción de grasa e IMC (Merchán & Fidalgo, 2014).

Los métodos de Clamp, QUICKI e índice de secreción de insulina son considerados buenos para el diagnóstico de IR; sin embargo, el índice HOMA IR muestra mejores resultados en mujeres con SOP con una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 84 % (Hernández & Licea, 2015). Lo cual se aproxima a lo mencionado por Merchán & Fidalgo (2014), que establece el índice HOMA-IR tiene una sensibilidad del 97 % y especificidad del 84 %.

Según Freire et al (2016) el índice HOMA-IR para detectar IR en el SOP presenta una sensibilidad del 76 % y una especificidad del 100 %, sin embargo, la insulina basal tiene una sensibilidad del 40 % para el diagnóstico de IR.

Un estudio de tipo transversal realizado en 74 mujeres con SOP, en el cual se evidenció que el HOMA-IR es la prueba más sensible, con mayor especificidad y valor predictivo positivo para diagnosticar IR (seguido de insulina en ayunas y QUICKI), porque refleja la posible

prediabetes en pacientes con este síndrome; además se considera que una prueba con mayor sensibilidad ayuda al diagnóstico temprano de prediabetes, lo cual acompañado de un cambio del estilo de vida, ejerce un efecto protector a las mujeres con SOP frente a la diabetes y otras complicaciones metabólicas (Jahromi et al., 2021).

En un estudio realizado en 106 adolescentes con SOP, las que presentaban obesidad tenían un valor de HOMA-IR más elevado en comparación con las pacientes sin obesidad, además, los niveles de testosterona eran más altos y se asociaban con el HOMA-IR (Gupta et al., 2022). Otro estudio desarrollado con 97 pacientes en King Abdulaziz Medical City (2020-2021) frente a 100 controles, mostró que se encontraron valores más altos de HOMA-IR en los pacientes con SOP que en los controles (Hussein & Karami, 2023).

Actualmente, el HOMA-IR es el mejor marcador ampliamente validado para el diagnóstico de IR en el SOP, aunque, el punto de corte para el diagnóstico de IR en el SOP aún no se acepta universalmente (Zhao et al., 2023).

#### **4.2.7. Curva ROC**

Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica puede variar según el punto de corte, por lo que se debe usar la curva ROC en la que se presenta la sensibilidad y especificidad de un examen para distintos puntos de corte (cut off), si el resultado está por encima del cut off se apoya al diagnóstico de determinada patología, y viceversa (Vizcaíno, 2017).

La curva ROC es útil para determinar el punto de corte en el que se logra la especificidad y sensibilidad más alta, también sirve para evaluar la capacidad de diferenciar pacientes sanos frente a enfermos y comparar la capacidad discriminativa de dos pruebas cuyos resultados se expresan como escalas continuas. Los ejes del gráfico de la curva ROC tienen valores que varían entre 0-1 (0-100 %) cuya línea de no discriminación es recta y se encuentra en el medio del cuadrante de forma diagonal, si la curva coincide con la línea de discriminación significa que es una prueba no discriminativa cuya área bajo la curva es de 0,50, mientras que, si el valor del área bajo la curva se acerca más a 1, significa que la prueba diagnóstica tiene una mayor capacidad discriminativa (Vizcaíno, 2017).

El punto de corte que determina la más alta sensibilidad y especificidad es aquel que tiene un mayor valor del índice de Youden (sensibilidad + (1-especificidad), en el gráfico es el punto de la curva que está más cerca del ángulo superior izquierdo (punto 1,0), sin embargo, el índice Youden determina la más alta sensibilidad y especificidad de forma conjunta para un

mismo punto, pero no siempre es la sensibilidad ni especificidad más alta para una prueba, pues la sensibilidad más alta es determinada por un punto en específico, mientras que la especificidad más elevada corresponde a otro punto (Vizcaíno, 2017).

El eje Y del gráfico de la curva ROC es la proporción de verdaderos positivos sobre el total de pacientes enfermos (sensibilidad), mientras que el eje X corresponde a la proporción de falsos positivos sobre el total de sujetos sanos (especificidad)(Vizcaíno, 2017).

#### **4.2.8. El papel de la resistencia a la insulina en las alteraciones hormonales del SOP**

La paradoja central que surge en el SOP, consiste en que a pesar del estado de IR los ovarios siguen siendo sensibles a la acción de la insulina para estimular la producción de andrógenos (Singh et al., 2022). La resistencia a la insulina genera hiperinsulinemia compensatoria que empeora el hiperandrogenismo (Figura 9), mediante los siguientes efectos:

- \* Disminuye la producción hepática de la SHBG que desencadena el aumento sérico de testosterona libre que ocasiona hirsutismo y acné (Navarrete & Moína, 2023).

- \* Sensibiliza la hipófisis y estimula la secreción de hormona luteinizante que aumenta la producción de andrógenos ováricos (Figura 8).

- \* Aumenta la síntesis de IGF-1, el efecto de la FSH en la síntesis de receptores para LH en la granulosa y estimula a la enzima citocromo P450-17alfa, la luteinización de las células de la granulosa, así como el crecimiento de las células de la teca (Monteagudo, 2022).

- \* En las células de la teca ovárica promueve la expresión de la proteína reguladora esteroideogénica aguda (StAR), enzimas que participan en la síntesis de la testosterona y progesterona, la CYP11A1, CYP17A1 y la 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3βHSD) (Espinoza et al., 2019).

- \* Aumenta la síntesis de andrógenos por la glándula suprarrenal por la acción de la ACTH.

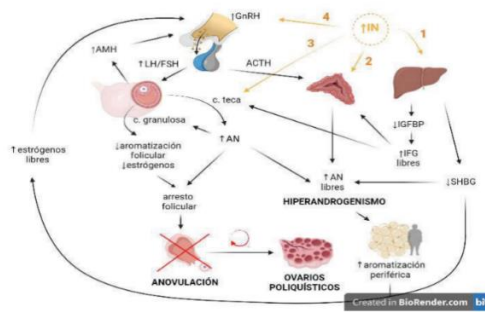


Figura 10. Esquema resumen de las implicaciones de la hiperinsulinemia sobre el SOP, enfocado en la relación con el hiperandrogenismo. Se muestra en amarillo las flechas correspondientes al efecto ejercido por el exceso de insulina en los diferentes órganos: hipotálamo (4), ovarios (células de la teca) (3), glándulas suprarrenales (2) e hígado (1). Abreviaturas: IN: insulina; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculostimulante; AMH: hormona antimulleriana; ACTH: hormona adrenocorticotrófica; AN: andrógenos; SHBG:

**Figura 8. Influencia de la IR en el SOP**

Fuente: Tomado de Menéndez (2022)

**4.2.9. Resistencia a la insulina asociada a alteraciones metabólicas a largo plazo**

La resistencia a la insulina tiene un papel importante en las complicaciones metabólicas del SOP a largo plazo tales como intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, hígado graso que si no es tratado a tiempo puede avanzar a cirrosis, esteatohepatitis y carcinoma hepatocelular, también influye en las enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, obesidad (por su acción adipogénica) y disfunción vascular como hipertensión, accidente vascular cerebral y trombosis venosa profunda, además se estima que las mujeres con SOP que presentan IR tienen de 5 a 7 veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 que las mujeres sanas (Azziz, 2018), la Asociación Americana de Diabetes (ADA) reconoce al SOP como un factor de riesgo para desarrollar diabetes (Rocca, 2015), y también es considerado un factor de riesgo no modificable para la diabetes tipo 2 por la Federación Internacional de Diabetes (Ding et al., 2021). Según Mestanza (2021) el 35 % de las mujeres con SOP presentan intolerancia a la glucosa y de un 7 al 10 % son diagnosticadas con diabetes mellitus tipo 2, recientemente se mostró que la prevalencia del SOP en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 es del 21 % con mayor incidencia en pacientes de 25 a 45 años (Long et al., 2022).

La dislipidemia que está presente en el 70 % de las pacientes con SOP es la hipertrigliceridemia y los bajos niveles de HDL colesterol relacionadas con el estado de insulinoresistencia (Freire et al., 2016). Y según Guevara et al (2023) la mitad de la población de EEUU que tiene SOP presenta síndrome metabólico, definido por la presencia de obesidad abdominal, colesterol HDL bajo, triglicéridos altos, hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa. Según Medina & Meza (2018) el síndrome metabólico en el SOP tiene una prevalencia del 30 %, la obesidad del 38 %, hígado graso del 55 % y el sobrepeso un 84 %. Con respecto al sistema cardiovascular se estima que las mujeres con SOP tienen 2 veces más riesgo de sufrir

un infarto de miocardio o enfermedad coronaria, mediante cateterismo se ha evidenciado que tienen mayor extensión de la afectación de las arterias coronarias en contraste con la población sana (Carazo et al., 2014). Además, las pacientes con este síndrome tienen 7,4 veces mayor riesgo de desarrollar un infarto del miocardio debido a la prevalencia de hipertensión arterial (HTA), obesidad central, resistencia a la insulina y dislipidemia (Medina & Meza, 2018); también se ha documentado que las mujeres con SOP tienen un riesgo de 1,5 veces mayor de sufrir la enfermedad tromboembólica venosa y si quedan embarazadas corren el riesgo de padecer diabetes gestacional, síndrome metabólico con hipertensión, que incrementa el riesgo de preeclampsia y desprendimiento de placenta, por lo cual debe evaluarse y manejarse adecuadamente antes de concebir, mediante el establecimiento de exámenes que puedan detectar la IR de manera temprana (Goodman et al., 2015).

## 5. Metodología

### 5.1. Diseño de estudio

La presente revisión sistemática de la literatura es de tipo cualitativa, dado que no se realizó metaanálisis.

### 5.2. Criterios de elegibilidad

Para el desarrollo del presente estudio se consideraron las pautas del sistema Cochrane que establece que la revisión sistemática identifica, evalúa y sintetiza la evidencia empírica disponible siempre que cumpla con los criterios de elegibilidad, los cuales se realizaron a través del formato PICO (P: Population, I: Intervention, C: Comparison, O: Outcome) para obtener la pregunta de investigación (Quispe et al., 2021), planteada de la siguiente manera:

**Población:** Mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

**Intervención:** El índice HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

**Comparación:** Utilidad del HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina frente a otras pruebas de laboratorio.

**Outcomes/Resultados:** Describir la utilidad e importancia del índice HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

#### Criterios de inclusión

- \* Estudios y artículos publicados durante los últimos 10 años (año 2013 hasta 2023).
- \* Estudios cualitativos, cuantitativos, experimentales, observacionales, descriptivos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, etc.
- \* Estudios y artículos relacionados con el tema de investigación que permitan dar cumplimiento a los objetivos planteados.
- \* Estudios y artículos sobre las pruebas de laboratorio útiles para detectar resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.
- \* Estudios y artículos de fuentes confiables, verídicas y gratuitos.
- \* Estudios y artículos publicados en español, inglés y portugués.

#### Criterios de exclusión

- \* Estudios y artículos publicados en un idioma diferente al español, inglés y portugués.
- \* Estudios y artículos sobre mujeres que no padezcan de síndrome de ovario poliquístico.



- \* Estudios y artículos que no guarden relación con el tema de investigación.
- \* Estudios realizados en animales
- \* Estudios que estén catalogados como literatura gris.
- \* Estudios y artículos publicados antes del año 2013.

### **5.3. Fuentes de información**

La búsqueda de información se realizó en las bases de datos Scielo, Elsevier, Pubmed, LILACS y Google académico. Se consideró la información publicada desde el año 2013 y no se incluyó la literatura gris en esta revisión.

### **5.4. Estrategias de búsqueda y selección de estudio**

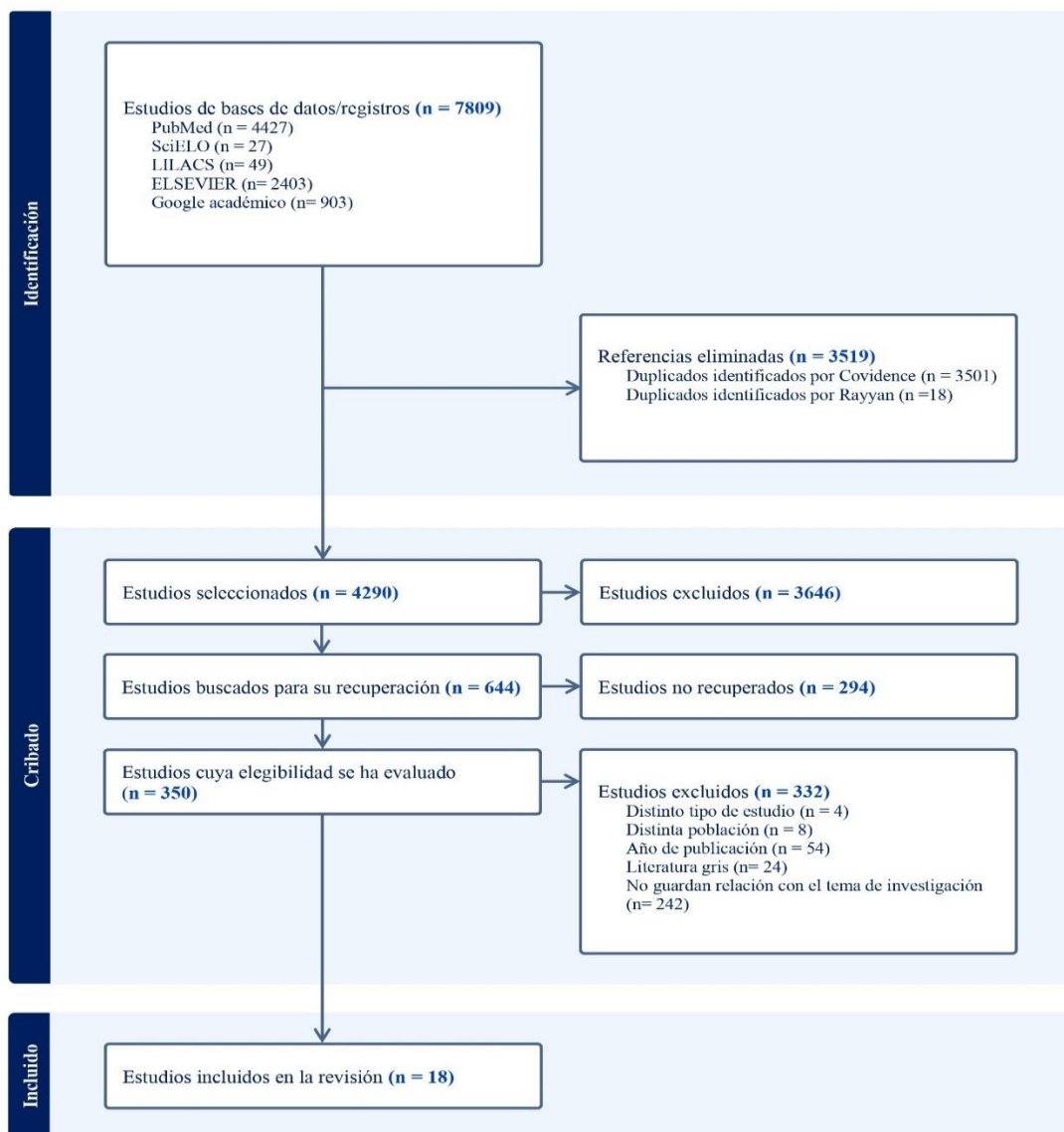
Para la identificación y búsqueda de las publicaciones se aplicó el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) (Page et al., 2021). Para la búsqueda de la información se utilizaron los términos MeSH (Medical Subject Headings) “polycystic ovary syndrome/ síndrome de ovario poliquístico”, “insulin resistance/ resistencia a la insulina”, “laboratory techniques/ técnicas de laboratorio”, “diagnosis/diagnóstico” y “evaluation/ evaluación”; estos fueron asociados a través del operador booleano AND. Las combinaciones de búsqueda serán:

- ((polycystic ovary syndrome) AND (insulin resistance)) AND (laboratory techniques)
- ((polycystic ovary syndrome) AND (insulin resistance)) AND HOMA IR
- (((diagnosis) AND (insulin resistance)) AND (polycystic ovary syndrome)) AND (HOMA IR)
- HOMA IR in polycystic ovary syndrome
- (((HOMA IR) AND (laboratory techniques)) AND (insulin resistance)) AND (polycystic ovary syndrome)
- Evaluation insulin resistance in polycystic ovary syndrome
- Síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina
- HOMA IR y resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico

Para esta revisión sistemática, se seleccionaron los textos en inglés, portugués y español publicados en los últimos 10 años.

Se obtuvo un total de 7809 estudios mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas (PubMed= 4427, Lilacs= 49, SciELO=27, ELSEVIER=2403 y Google académico= 903). Se llevó a cabo un proceso de cribado inicial utilizando las herramientas Covidence para la eliminación de duplicados (Fernández et al., 2020), también se usó Rayyan para verificar que

no hubiera quedado ningún duplicado y realizar las demás etapas de cribado de forma manual (Sgarbossa et al., 2022). Después de depurar y eliminar los duplicados, se determinaron 4290 estudios. Posteriormente, se recuperó un total de 644 artículos relevantes que fueron seleccionados de acuerdo con el título y/o resumen; después, se obtuvo un total de 350 estudios a texto completo que se analizaron para la elegibilidad. Después de examinar los artículos completos, 332 se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión; finalmente, los artículos restantes (n = 18) fueron seleccionados para esta revisión (Figura 9).



**Figura 9.** Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo de Prisma.

### 5.5. Proceso de recopilación y extracción de datos

Con el listado final de los artículos seleccionados, se procedió a extraer la información más relevante, elaborando una tabla de extracción de datos (Anexo 1), en donde se registraron

las características principales de cada artículo, como: título, autor, año, idioma, tipo de estudio, país, población, DOI/URL, esto permitió recopilar la información sistematizada para su análisis posterior. De los diez y ocho artículos seleccionados para esta revisión, cuatro estudios son de China, dos de Egipto, uno de Estados Unidos, Taiwán, Italia, Roma, Alemania, Argentina, Irán, Irak, Serbia y Grecia, Arabia Saudita y Turquía. De los cuales cinco artículos fueron estudios transversales, seis de casos y controles, cuatro estudios de cohorte, dos estudios retrospectivos y un estudio de precisión de pruebas diagnósticas. Diez y siete artículos fueron publicados en inglés y uno en español. El tamaño de la muestra de los estudios varió entre un mínimo de 23 adolescentes con SOP en un artículo realizado en Argentina y un máximo de 948 mujeres con SOP de un estudio realizado en China. El 16,6 % (n=3) de los artículos fueron publicados en el 2019 y el mismo porcentaje de estudios fueron publicados en el 2022, los estudios publicados en el 2015, 2016, 2017 y 2023 corresponden al 11,1 % (n=2) respectivamente, también se encontraron publicaciones del 2014, 2018, 2020 y 2021 que son el 5,5 % (n=1) del total de los estudios seleccionados respectivamente.

El intervalo de edad de la población estudiada fue entre 14 a 52 años, todas mujeres tenían diagnóstico de SOP, 16 artículos indicaban el IMC de las pacientes, y los estudios de casos y controles mostraron el IMC del grupo control y del grupo con SOP.

## **5.6. Lista de datos**

Las variables seleccionadas en cada uno de los estudios para responder a los objetivos planteados fueron la utilidad del índice HOMA-IR y la importancia del diagnóstico de resistencia a la insulina usando este índice.

## **5.7. Evaluación de la calidad**

### **• Riesgo de sesgo entre los estudios**

Se realizó una evaluación exhaustiva de la calidad de los diez y ocho estudios incluidos en esta revisión a través de la herramienta JBI que consiste en un checklist con el formato de preguntas cerradas según el tipo de estudio a evaluar, cuyas opciones de respuesta son: Sí, No, No queda claro/No es aplicable, de esta manera se valora la calidad metodológica y de reporte de los estudios (Fàbregues & Serra, 2019). Se utilizó la lista de verificación de la evaluación crítica del JBI (Instituto Joanna Briggs) de acuerdo a cada tipo de estudio (George et al., 2014), y según el porcentaje “sí” en la lista de verificación se determinó el riesgo de sesgo, de tal manera que un estudio con <50% de “sí” tiene un alto riesgo de sesgo, entre 50 y 69 % significa que tiene un moderado riesgo de sesgo y un estudio con más del 70 % de “sí” tiene un bajo

riesgo de sesgo (Goplen et al., 2019). A continuación, se contó el número de sí de las preguntas de cada publicación y se dividió para el número total de preguntas y multiplicando por 100, de esta forma, se obtuvo el porcentaje de sesgo. La evaluación de la calidad de los estudios se detalla en el Anexo 2. En total, se evaluaron 18 estudios para determinar su calidad metodológica. De estos, todos estudios fueron calificados como de calidad alta con un bajo riesgo de sesgo, que indica un rigor metodológico adecuado y una fiabilidad en sus resultados.

#### • Evaluación de la calidad de la revisión sistemática

La presente revisión sistemática fue rigurosamente evaluada en cuanto a la calidad y presencia de sesgos. En general, se observó un bajo sesgo (74,07 %) en la realización de esta revisión (Anexo 3), lo cual indica que se siguieron de manera adecuada las pautas establecidas en la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que facilita la presentación transparente de informes de revisiones sistemáticas a través de la aplicación de la lista de verificación que incluye siete secciones con 27 ítems que aborda la introducción, métodos, resultados, discusión y 12 ítems acerca del resumen (Page et al., 2021). Para la evaluación del grado de sesgo existen tres respuestas: “sí” para cumplimiento total, “parcial” para cumplimiento parcial y “no” por incumplimiento para cada ítem (Willis & Quigley, 2011). En cuanto a la puntuación, si el porcentaje de “sí” es mayor a 70 corresponde a un bajo riesgo de sesgo, valores entre 50 y 69 % significa que tiene un moderado riesgo y menos del 50 % se considera alto riesgo de sesgo (Goplen et al., 2019). Estas directrices reconocidas internacionalmente son estándares de excelencia en la ejecución de revisiones sistemáticas. La correcta aplicación de estas pautas asegura la transparencia, reproducibilidad y objetividad de los resultados obtenidos. Por lo tanto, la realización de esta revisión sistemática se llevó a cabo de manera adecuada y confiable, garantizando la validez de los hallazgos presentados.

### 5.8. Síntesis de resultados

Los artículos seleccionados se presentaron en tablas de acuerdo a las variables estudiadas que se identificaron durante la revisión sistemática, analizando la utilidad del HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina y describiendo la importancia del diagnóstico de IR usando este índice.

### 5.9. Difusión de resultados

Se pretende difundir los resultados obtenidos mediante la publicación en revistas científicas, luego de la sustentación ante el tribunal designado para la obtención del título de Licenciada en Laboratorio Clínico.

## 6. Resultados

En lo que respecta a reconocer la utilidad del índice HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con SOP frente a otras pruebas de laboratorio, se encontraron 6 artículos publicados por Morciano et al (2014), Tosi et al (2017), Long et al (2019), Ou et al (2017), Helden et al (2020) y Freire et al (2016), que han aportaron con información relevante para llevar a cabo el primer objetivo de este trabajo (Tabla 1).

En los seis artículos analizados utilizaron en total 16 pruebas de laboratorio: HOMA-IR, HOMA-M30, HOMA-M60, HOMA-M90, HOMA-M120, HOMA-M180, relación G/I, QUICKI, Gutt index, Stumvoll 0-120, Matsuda, VAI, CVAI, LAP, insulina basal y el cociente edad/insulina a los 60 minutos. Cabe mencionar que todos los estudios informaron sobre el índice HOMA-IR, dos sobre insulina basal y QUICKI, mientras que el resto de pruebas (n= 13) se mencionan solo en uno de los 6 estudios.

El HOMA-IR tiene un valor mínimo de sensibilidad de 40 % y un valor máximo de 97 % en los estudios analizados, por lo que la mediana general es de 63,45 %; a su vez el valor mínimo de especificidad es de 70,58 % y el valor máximo es de 100 %, con la mediana de 83,15 %; en relación al VPP el mínimo es de 43 % y un máximo de 97,5 %, con la mediana de 92,90 %, y el VPN mínimo es de 37,60 % y el máximo es de 80 % con la mediana de 58,8 %.

Con respecto a la insulina basal, el valor mínimo de sensibilidad de 18,15 % y el valor máximo es de 40 % en los artículos seleccionados, siendo la mediana de 29,07 %; de igual manera, QUICKI tiene el valor mínimo de sensibilidad de 57,7 % y un valor máximo de 63,63 %, con una mediana de 60,66 %, en cuanto a especificidad el valor mínimo es de 11,76 % y el valor máximo de 86,2 %, con una mediana de 48,98 %.

De las 16 pruebas que se compararon se logró evidenciar que el cociente edad/insulina a los 60 minutos tiene una sensibilidad del 100 % siendo la más alta, seguido por el CVAI con 90,52 %, el HOMA-M120 con 89 %, el HOMA-M180 con el 86,90 % y LAP con el 83,99 %. El resto de pruebas analizadas tienen un intervalo de sensibilidad entre 40 % y 81,77 %. El índice HOMA-IR ocupa el lugar N.º 11 de las 16 pruebas comparadas según el parámetro de sensibilidad.

En lo que respecta a especificidad destaca insulina basal con 94,12 %, luego tenemos Gutt index con 93,80 %, HOMA-M90 con 93,10 %, Cociente edad/insulina a los 60 minutos con 92 % y HOMA-M120 con 87 %. El resto de pruebas analizadas tienen un intervalo de

especificidad entre 48,98 % y 86,20 %. El índice HOMA-IR ocupa el lugar N.º 7 de las 16 pruebas comparadas en cuanto a especificidad.

Es importante recalcar que no todos los estudios indican el valor predictivo positivo y negativo de las pruebas, sin embargo, el análisis se ha realizado con los datos disponibles, siendo Gutt index con 95,70 % la prueba con el VPP más alto, seguido por el cociente edad/insulina a los 60 minutos con 93,60 %, el índice HOMA-IR con 92,90 %, la relación G/I con 92,80 % y QUICKI con 92,60 %. El resto de pruebas analizadas tienen un intervalo de VPP entre 42,60 % y 90,30 %, enfatizando que el HOMA-IR ocupa el tercer lugar de las 12 pruebas comparadas en relación al VPP. A su vez, la prueba con el VPN más alto es el HOMA-M120 (96 %), en segundo lugar, tenemos a HOMA-M180 con 90,90 %, seguido de HOMA-M60 con 90,60 %, HOMA-M90 con 85,90 % y HOMA-M30 con 84,60 %. El resto de pruebas analizadas tienen un intervalo de VPN entre 35,80 % y 58,8 %; y el índice HOMA-IR ocupa el lugar N.º 6 de 11 pruebas comparadas en con respecto a VPN.

**Tabla 1.** Resultados sobre la utilidad del índice HOMA-IR para el diagnóstico de IR en mujeres con SOP frente a otras pruebas de laboratorio

Número	Autor	Año	Resultados				
			Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
1	Morciano et al	2014	HOMA-IR	46	78	43	80
			HOMA-M30	61,50	74,30	45,70	84,60
			HOMA-M60	80,70	64,80	44,70	90,60
			HOMA-M90	69,20	93,10	78,30	85,90
			HOMA-M120	89	87	72	96
			HOMA-M180	86,90	52,60	42,60	90,90
2	Tosi et al	2017	HOMA-IR	50,90	88,30	92,90	37,60
			Relación G/I	59,80	86,20	92,80	41,80
			QUICKI	57,70	86,20	92,60	40,50
			Gutt index	45,20	93,80	95,70	35,80
			Stumvoll 0-120	67,30	81,50	91,80	44,90
			Matsuda	70,60	76,10	90,30	45,10
3	Long et al	2019	HOMA-IR	87,01	76,11	-	-
			VAI	81,70	63,80	-	-
			CVAI	90,52	80,54	-	-
			LAP	83,99	80,63	-	-
4	Ou et al	2017	HOMA-IR	40,00	70,58	-	-
			Insulina basal	18,15	94,12	-	-
			QUICKI	63,63	11,76	-	-
5	Helden et al	2020	HOMA-IR	97	96	97,50	-
			Cociente edad/insulina a los 60 minutos	100	92	93,60	-
6	Freire et al	2016	HOMA-IR	76	100	-	-
			Insulina basal	40	-	-	-

*Nota:* VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. HOMA-IR: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina. Relación G/I: Relación glucosa/insulina. QUICKI: Índice de verificación de sensibilidad a la insulina cuantitativa. VAI: índice de adiposidad visceral. CVAI: índice de adiposidad visceral chino. LAP: Producto de acumulación de lípidos.



Para el segundo objetivo de esta revisión sistemática se encontraron 12 artículos publicados por Jamil et al (2015), Rashad et al (2019), Mansour et al (2023), Rashad et al (2019), Hussein y Karami (2023), Chen et al (2022), Jie et al (2022), Tian et al (2021), Greenwood et al (2018), Gürsu et al (2022), Macut et al (2016) y Greenwood et al (2015). En la tabla 2 se ha plasmado la información sobre la importancia del diagnóstico de resistencia a la insulina usando el índice HOMA-IR en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

La importancia del diagnóstico de resistencia a la insulina usando el índice HOMA-IR se describe desde el enfoque de prevención y diagnóstico, contando con 9 estudios para el primer enfoque y 3 artículos para el segundo, correspondiendo al 75 % de estudios con perspectiva de prevención, y el 25 % restante al segundo enfoque.

Se ha encontrado cuatro estudios (44,4 %) que se relacionan con la prevención de complicaciones metabólicas que muestran que el índice HOMA-IR está asociado con un mayor riesgo de síndrome metabólico, mediante este índice se demostró que el fenotipo O-H-P se asocia con aproximadamente dos veces mayor riesgo de resistencia a la insulina, además es un predictor de miARN-320 y de ICAM-1.

Cuatro estudios (44,4 %) revelan que el HOMA-IR es importante en la prevención de complicaciones hormonales y reproductivas, porque existe una correlación positiva entre la duración del intervalo del sangrado vaginal y los niveles de HOMA-IR, los valores elevados se asocian con el aumento de la tasa de aborto espontáneo temprano, la tasa de macrosomía y la incidencia de DMG, a su vez, en otro artículo las mujeres con  $\text{HOMA-IR} \geq 2,49$  tuvieron una tasa de nacimientos prematuros mayor, por lo que niveles previos a la concepción de  $\geq 2,49$  representan un mayor riesgo de parto prematuro, además se evidencia que la disminución del deseo sexual y la lubricación está relacionada con el índice HOMA-IR.

Por otro lado, un estudio (11,1 %) presenta que el incremento del HOMA-IR aumenta las probabilidades de estar deprimido en 2,32 veces.

El índice HOMA-IR también sirve para distinguir el fenotipo A del SOP con un punto de corte  $>2,218$  tiene una sensibilidad del 46,2 % y una especificidad del 84,3 % y con un punto de corte de 2,55, también es útil para el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) en mujeres con SOP por su alta sensibilidad (90 %) y especificidad (81 %). Además, por cada aumento de unidad en HOMA-IR existe un aumento del 7 % en las probabilidades de una detección positiva de la depresión.

**Tabla 2.** Importancia del diagnóstico de resistencia a la insulina usando el índice HOMA-IR en mujeres con síndrome de ovario poliquístico

Número	Autor	Año	Resultados
1	Jamil et al	2015	El HOMA-IR y factores asociados (IMC, la CC, los TG/HDL y las anomalías de la glucosa DM2) se asociaron con un mayor riesgo de MetS
2	Rashad et al	2019	El hirsutismo y HOMA-IR eran los principales predictores de los niveles de expresión de miARN - 320
3	Mansour et al	2023	Usando el HOMA-IR $\geq 3,46$ se demostró que el fenotipo O–H–P estaba asociado con aproximadamente dos veces mayor riesgo de resistencia a la insulina.
4	Rashad et al	2019	El HOMA-IR era el principal predictor de los niveles séricos de ICAM-1.
5	Hussein y Karami	2023	Correlación positiva entre la duración del intervalo de sangrado vaginal y el HOMA-IR, intervalos más largos tienen el HOMA-IR más alto.
6	Chen et al	2022	Con un aumento de HOMA-IR, la tasa de aborto espontáneo temprano, la tasa de macrosomía y la incidencia de DMG aumentaron significativamente, mientras que la tasa de nacidos vivos disminuyó.
7	Jie et al	2022	Mujeres con HOMA-IR $\geq 2,49$ tuvieron una tasa de nacimientos prematuros significativamente mayor, por lo que niveles previos a la concepción $\geq 2,49$ implican un mayor riesgo de parto prematuro.
8	Tian et al	2021	HOMA-IR se relacionó significativamente con la puntuación de deseo reducida y la puntuación de lubricación.
9	Greenwood et al	2018	El HOMA-IR elevado aumenta las probabilidades de estar deprimido en 2,32 veces.
10	Gürsu et al	2022	Para distinguir el fenotipo A el HOMA-IR $>2,218$ tiene una sensibilidad del 46,2 % y una especificidad del 84,3 %.
11	Macut et al	2016	HOMA-IR con punto de corte de 2,55 tiene una AUC de 0,95 (IC 95 %: 0,95–0,97), sensibilidad: 90 %, especificidad: 81 % para el diagnóstico de NAFLD
12	Greenwood et al	2015	Por cada aumento de unidad en HOMA-IR, se produjo un aumento del 7 % en las probabilidades de una detección positiva de la depresión.

PREVENCIÓN

DIAGNÓSTICO

*Nota:* HOMA-IR: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina. IMC: Índice de masa corporal. CC: Circunferencia de la cintura. TG/HDL: Triglicéridos/lipoproteínas de alta densidad. MetS: Síndrome metabólico. miARN – 320: microARN-320. O–H–P: oligomenorrea/amenorrea, hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico. ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1. DMG: Diabetes Mellitus Gestacional. NAFLD: enfermedad del hígado graso no alcohólico.

## 7. Discusión

El síndrome de ovario poliquístico es la endocrinopatía más común en la edad reproductiva femenina, caracterizada por hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y ovario poliquístico, acompañado de resistencia a la insulina y obesidad, también se considera una causa frecuente de amenorrea e infertilidad (Lewandowski et al., 2018). Sumado a ello, la IR con hiperinsulinemia compensatoria está presente en el 65 al 95 % de las mujeres con SOP, tanto en obesas como delgadas, aunque la IR es independiente de la obesidad se ve exacerbada por ella, se encuentra en todos los fenotipos del SOP y la sensibilidad a la insulina varía de acuerdo al fenotipo (Zhao et al., 2023). El estándar de oro para la evaluación de la IR es el Clamp euglucémico-hiperinsulinémico, pero es muy costoso y difícil de aplicar en estudios clínicos y epidemiológicos (Morciano et al., 2014), por lo que se necesitan métodos más sencillos y en la presente revisión sistemática se analizaron seis estudios para reconocer la utilidad del índice HOMA-IR para el diagnóstico de IR en mujeres con SOP frente a otras pruebas de laboratorio.

De los estudios seleccionados, Morciano et al (2014) y Tosi et al (2017) compararon 6 pruebas de laboratorio con respecto a sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), mientras que Long et al (2019) comparó 4 pruebas de laboratorio en relación a sensibilidad y especificidad, al igual que Ou et al (2017) con la diferencia que este comparó 3 pruebas. Los dos últimos estudios de Helden et al (2020) y Freire et al (2016) hicieron un contraste entre dos pruebas, pero el primero también incluyó el VPP, mientras que Freire et al (2016) no mencionó la especificidad de insulina basal. Es fundamental resaltar que todos los estudios incluidos en este trabajo contienen información sobre el índice HOMA-IR.

La sensibilidad y especificidad se refieren a la validez de una prueba, mientras que el VPP y VPN representan la seguridad de la misma, así que Vizcaíno (2017) señala que se puede calificar una prueba como excelente mayor o igual al 95 %, buena entre 80-94 %, regular entre 50-79 % y mala menor al 50 %.

En esta revisión sistemática se ha encontrado que la prueba con mayor sensibilidad para el diagnóstico de IR en mujeres con SOP es el cociente edad/insulina a los 60 minutos, pero solo consta en el estudio de Helden et al (2020), el cual menciona que es el parámetro con mayor selectividad en el grupo con sensibilidad a la insulina normal, mientras que HOMA-IR es el parámetro más significativo para el diagnóstico de resistencia a la insulina, “mayor

selectividad” se refiere a la capacidad de un método de determinar con exactitud y especificidad el analito de interés, y “más significativo” se trata de la importancia de representar o indicar algo (Entidad Mexicana de Acreditación & Centro Nacional de Metrología, 2017); sin embargo, el cociente edad/insulina a los 60 minutos ha sido detallado solo en este estudio, por lo tanto, se necesita de más investigaciones sobre este examen para confirmar su utilidad, algo similar ocurre con el parámetro de especificidad, dado que insulina basal solo se detalla en los estudios de Ou et al (2017) y Freire et al (2016), de igual manera el Gutt index que tiene el VPP más alto solo es mencionado por Tosi et al (2017) y el HOMA-M120 que posee el VPN más alto también fue indicado solo en el artículo de Morciano et al (2014).

Cabe recalcar que el índice HOMA-IR tiene una sensibilidad del 63,45 %, un resultado menor a lo mencionado en otros estudios que indican que la sensibilidad es mayor al 95 % y la especificidad supera el 84 % tanto en mujeres delgadas como obesas, pese a ello el resultado del valor de especificidad del HOMA-IR es parecido a lo obtenido en esta revisión sistemática que es 83,15 % (Hernández & Licea, 2015; Merchán & Fidalgo, 2014).

El rango de sensibilidad del HOMA-IR es del 40-97 %, de especificidad es de 70,58-100 %, en cuestión de VPP es de 43-97,5% y VPN de 37,60-80 %, la variabilidad existente en los valores de sensibilidad y especificidad se puede atribuir a las condiciones en las cuales se realizaron los estudios, por ejemplo, la población de diversos países y diferentes estilos de vida, los distintos métodos usados para la medición de glucosa e insulina en ayunas, la variabilidad biológica y el punto de corte establecido en cada estudio de acuerdo a la zona geográfica donde se realizaron los artículos (Amaya & Calvo, 2016). Mientras que las diferencias que observan en los datos de VPP y VPN pueden estar asociadas a la prevalencia del evento de interés en cada estudio, es decir al tamaño muestral, debido a que, si la prevalencia es baja, aumenta el VPN, por lo cual un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con más seguridad, mientras que un resultado positivo no es suficiente para confirmar el diagnóstico, representando un bajo VPP, y viceversa (Grilli, 2020).

Es fundamental mencionar las ventajas y desventajas del índice HOMA-IR, entre los pros destaca que evalúa el nivel de insulina en ayunas y la relación glucosa/insulina para estimar la acción de la insulina, siendo más sencillo, menos invasivo, requiriendo menos tiempo y habilidad para llevar a cabo, además, los resultados guardan una buena relación con el Clamp en pacientes normo tolerantes, diabéticos y obesos; así también, se considera apropiado para aplicaciones a gran escala y resulta útil en estudios epidemiológicos amplios (Alebić et al.,

2014; Merchán & Fidalgo, 2014; Ou et al., 2017). Incluso, Zhao et al (2023) señala que el HOMA-IR es el mejor marcador y el más ampliamente validado, pero el punto de corte para el diagnóstico de IR en el SOP aún no está universalmente aceptado. A pesar de las limitaciones, ha sido reconocido como el método más sensible para estimar la sensibilidad a la insulina y riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y en estudios epidemiológicos el HOMA-IR es aceptado como el método estándar para determinar la IR (Brajkovich & Pérez, 2016).

No obstante, a pesar de que tiene una buena correlación con el Clamp, su valor para fines clínicos es limitado, incluso subestima la prevalencia de la IR en las mujeres con SOP, especialmente en mujeres delgadas y que no tienen síndrome metabólico. Además de eso, es menos reproducible debido a la variación intraindividual del 30 %, originado por la pulsatilidad de la secreción de insulina y a la influencia del estrés o el ejercicio. Por otra parte, no está estandarizado el ensayo de insulina en todos los laboratorios, lo cual influye en que los resultados no sean comparables (Merchán & Fidalgo, 2014; Tosi et al., 2017).

Por otra parte, se ha evidenciado que la importancia del diagnóstico de resistencia a la insulina usando el índice HOMA-IR está más orientada al enfoque de prevención, pues el 75 % de estudios informan sobre ello, mientras el 25 % está dirigido al enfoque de diagnóstico.

El HOMA-IR está asociado con un mayor riesgo de síndrome metabólico, debido a que la resistencia a la insulina está relacionada con morbilidades a largo plazo como diabetes mellitus tipo 2, obesidad, enfermedades cardiovasculares y disfunción cognitiva (Jamil et al., 2015; Yang et al., 2022). Incluso con un punto de corte de 2,64 tiene una sensibilidad del 87 % y especificidad del 75 % para el diagnóstico del síndrome metabólico (Greenwood & Huddleston, 2019). Aunque la IR está en todos los fenotipos del SOP, un mayor porcentaje (80 %) se ha identificado en el fenotipo clásico común (A y B), seguido del SOP ovulatorio (65 %) y el SOP no hiperandrogénico (38 %) (Zhao et al., 2023), parecido a lo indicado por Mansour et al (2023), que el fenotipo O-H-P (fenotipo A) se asocia con aproximadamente dos veces mayor riesgo de resistencia a la insulina.

A su vez, el HOMA-IR es un predictor de miARN-320, un microARN que regula gen diana endotelina-1 (ET-1) existiendo una correlación negativa con el mismo, sumado a ello, otro artículo confirma que el miARN-320 se asocia con el aumento de resistencia a la insulina (Rashad et al., 2019; Sørensen et al., 2014). También es un predictor de los niveles séricos de ICAM-1, que participa en la adhesión de los leucocitos al endotelio y su migración a los sitios de inflamación, relacionado con el proceso de aterosclerosis, es relevante destacar que las

mujeres con SOP que padezcan de IR tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir enfermedades cardiovasculares (Rashad et al., 2019; Zhao et al., 2023).

Incluso, existe una correlación positiva entre la duración del intervalo del sangrado vaginal y los niveles de HOMA-IR, asimismo, se ha demostrado la asociación entre la amenorrea y este índice, evidenciando un valor más alto en las mujeres con oligomenorrea (Hussein & Karami., 2023; Niu et al., 2023). Además, niveles elevados de HOMA-IR se asocian con el aumento de la tasa de aborto espontáneo temprano, la tasa de macrosomía y la incidencia de DMG (Chen et al., 2022), y entre más alto el HOMA-IR se considera un factor de riesgo de aborto espontáneo tardío (Yang et al., 2022), inclusive niveles previos a la concepción de  $\geq 2,49$  representan un mayor riesgo de parto prematuro (Jie et al., 2022). Por otro lado, se evidencia que la disminución del deseo sexual y la lubricación está relacionada con el índice HOMA-IR (Tian et al., 2021).

Cabe recalcar, que el índice HOMA-IR sirve para distinguir el fenotipo A del SOP con un punto de corte  $>2,218$ , con sensibilidad del 46,2 % y especificidad del 84,3 %, conociendo que el fenotipo A y B tienen mayor IR que el resto de fenotipos, por lo tanto, son los más afectados metabólicamente, entonces, el diagnóstico oportuno es fundamental para que el tratamiento sea personalizado, con el fin de tener una intervención apropiada en la población con mayor riesgo de diabetes mellitus (Echiburú et al., 2014; Gürsu et al., 2022; Orias, 2021; Zhao et al., 2023). Con un punto de corte de 2,55, también es útil para el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) con una alta sensibilidad (90 %) y especificidad (81 %) (Macut et al., 2016), además, podría proporcionar una estimación del riesgo de esteatohepatitis o progresión de la fibrosis, esto es importante debido a que existe una prevalencia entre 25,4 % y 68,8 % de NAFLD en mujeres con SOP, incluso las gestantes tienen un mayor riesgo de desarrollar hígado graso durante el embarazo, por ende, está demostrada la relación de la NAFLD con la gravedad de la IR (Georgescu, 2022).

Por último, por cada incremento de unidad en el HOMA-IR existe un aumento del 7% de las probabilidades de detectar positivamente la depresión (Greenwood et al., 2015), y el mismo autor años después confirma que el HOMA-IR elevado aumenta 2,32 veces las probabilidades de estar deprimido (Greenwood et al., 2018). Es esencial reconocer esto, puesto que la prevalencia de la depresión alcanza el 40 %, teniendo en cuenta que las manifestaciones clínicas generan un impacto significativo en la salud mental, haciendo que la ansiedad y depresión sean más frecuentes en mujeres con SOP insulinoresistentes (Ovies et al., 2022).

Con base en lo antes mencionado, el HOMA-IR tiene una sensibilidad y VPN regular; así como una buena especificidad y buen VPP para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres que padecen SOP. Sin dejar de lado, su importancia para la prevención y diagnóstico de complicaciones y/o enfermedades asociadas a este síndrome.

### **Limitaciones**

Durante el desarrollo de la presente revisión sistemática se presentaron algunas limitaciones. En el proceso de cribado se tuvieron que excluir algunos estudios con buena información debido a que fueron publicados antes del 2013, incluso, algunos eran de los últimos años, pero no había acceso libre sin una suscripción de pago. Otro limitante en la revisión y selección de estudios fue la población, debido a que se encontró muy pocas publicaciones sobre Latinoamérica y en la mayoría eran de Asia. Pese a lo antes mencionado, esta revisión sistemática fue realizada con información de relevancia y actualizada, de tal manera que aporta con conocimiento importante sobre la utilidad del índice HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

## 8. Conclusiones

Con base en el análisis de los resultados de la presente revisión sistemática, se ha identificado que el índice HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con SOP tiene una sensibilidad (63,45 %) y VPN (58,8 %) regular, sin embargo, se resalta su buena especificidad (83,15 %) y VPP (92,90 %), siendo superado en el parámetro de sensibilidad por el cociente edad/insulina a los 60 minutos, en especificidad por la insulina basal, en el VPP por Gutt index e igualmente es importante mencionar que el HOMA-M120 tiene el valor predictivo negativo más alto.

La importancia del diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico usando el HOMA-IR consiste en la relevancia de este índice para la prevención de problemas de salud a futuro, principalmente complicaciones metabólicas, hormonales y reproductivas, así también asociadas a la salud mental. Adicionalmente, es importante para distinguir el fenotipo A del SOP y el diagnóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, y es valioso para conocer las probabilidades de una detección positiva de la depresión.



## **9. Recomendaciones**

De acuerdo a lo analizado en esta revisión sistemática se considera importante que se continúe investigando sobre el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, debido a que es un factor de relevancia en la etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y problemas de salud a largo plazo. Asimismo, se recomienda que los estudios puedan enfocarse en la población latinoamericana, dado a la similitud cultural y sociodemográfica que comparten los países de América Latina dado que esta revisión se ha realizado desde una vista general a nivel mundial.

Es fundamental que los laboratorios clínicos estén al ritmo de los avances científicos y las actualizaciones sobre la utilidad del HOMA-IR para el diagnóstico de IR en las mujeres con SOP. Así también es primordial que se investigue a profundidad las demás pruebas relevantes para el diagnóstico de IR identificadas en esta revisión sistemática, con la finalidad de garantizar la utilidad clínica de los resultados, y de esta manera contribuir positivamente a la salud de los pacientes.

## 10. Bibliografía

- Aillón, I., & Recalde, R. (2023). Actualización sobre el tratamiento de la infertilidad en el síndrome de ovario poliquístico SOP. *Revista Ciencia Ecuador*, 5(22), 3–4. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.23936/rce>
- Alebić, M., Bulum, T., Stojanović, N., & Duvnjak, L. (2014). Definition of insulin resistance using the homeostasis model assessment (HOMA-IR) in IVF patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) according to the Rotterdam criteria. *Endocrine*, 47(2), 625–630. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0182-5>
- Amaya, L., & Calvo, D. (2016). *Determinación del índice de resistencia insulínica mediante el modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR) en los estudiantes de la carrera de medicina, UNAN-León, en el tercer trimestre del 2016*. Universidad Autónoma de Nicaragua.
- Azziz, R. (2018). Síndrome de ovario poliquístico Ricardo. *Obstetrics and Gynecology*, 132(2), 321–336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>
- Balceiro, L., Inda, D., Garay, M., Álvarez, M., Domínguez, N., & Quiñones, A. (2019). Síndrome de ovarios poliquísticos. Entidad que demanda diagnóstico temprano. *Revista Médica Electrónica*, 41(4), 1–12.
- Brajkovich, I., & Pérez, A. (2016). Complicaciones metabólicas y cardiovasculares del síndrome de ovario poliquístico. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 76, 65–73. <https://ve.scielo.org/pdf/og/v76s1/art11.pdf>
- Carazo, B., Olivia, H., Bernad, L., García, R., Gascón, E., Moreno, E., & Rojas, B. (2014). Calidad de vida relacionada con la salud en mujeres con ovario poliquístico. *Medisur*, 12(2), 408–415. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2014000200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2014000200007)
- Carrasco, N., Galgani, J., & Reyes, J. (2013). Síndrome de resistencia a la insulina. estudio y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 827–837. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70230-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70230-X)
- Castro, G., Rojas, J., & Min, H. (2023). Actualización sobre el síndrome de ovario (poliquístico Polycystic ovary syndrome update). *Revista Médica Sinergia*, 8(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.31434/rms.v8i2.968>
- Cerrone, G. (2023). Deconstruyendo un síndrome: información genómica sobre el SOP. Mecanismos Causales y Clasificación. *Revista de La Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*, 30(1).
- Chen, Y., Guo, J., Zhang, Q., & Zhang, C. (2022). Insulin Resistance is a Risk Factor for Early Miscarriage and Macrosomia in Patients With Polycystic Ovary Syndrome From the First Embryo Transfer Cycle: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.853473>
- Ding, H., Zhang, J., Zhang, F., Zhang, S., Chen, X., Liang, W., & Xie, Q. (2021). Resistance to the Insulin and Elevated Level of Androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary

Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 741764.  
<https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.741764/BIBTEX>

- Duarte, C. (2016). Experiencias De Mujeres Jóvenes Diagnosticadas Con Síndrome De Ovario Poliquístico [Pontificia Universidad Católica del Perú]. In *Tesis PUCP*.  
[https://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/bitstream/handle/20.500.12404/7477/DUARTE\\_RA\\_TTO\\_CAROLINA\\_EXPERIENCIAS.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/bitstream/handle/20.500.12404/7477/DUARTE_RA_TTO_CAROLINA_EXPERIENCIAS.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Echiburú, B., Ladrón de Guevara, A., Pereira, C., Pérez, C., Michael, P., Crisosto, N., & Sir-Petermann, T. (2014). Clasificación de los fenotipos de síndrome de ovario poliquístico de acuerdo a los criterios de Rotterdam: ¿una condición estática o variable? *Revista Médica de Chile*, 142(8), 966–974. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000800003>
- Entidad Mexicana de Acreditación, & Centro Nacional de Metrología. (2017). *Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico*.  
[https://www.ema.org.mx/descargas\\_portalV2/guias\\_tecnicas/Guias\\_Tecnicas\\_CLINICOS/CLINICOS\\_Validacion-Verificacion.pdf](https://www.ema.org.mx/descargas_portalV2/guias_tecnicas/Guias_Tecnicas_CLINICOS/CLINICOS_Validacion-Verificacion.pdf)
- Espinoza, C., Reyes, P., Aguirre, M., Vallejo, S., Granda, L., & Domínguez, A. (2019). Explorando la asociación entre la resistencia a la insulina, el síndrome de ovarios poliquísticos y la diabetes mellitus. *Diabetes Internacional y Endocrinología*, 11(1).
- Espitia De La Hoz, F. (2022). Características clínicas, hormonales, bioquímicas y prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en mujeres del Eje Cafetero, Colombia, 2016-2020. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 9(4), 482–497. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.772>
- Fàbregues, S., & Serra, V. (2019). La evaluación de la calidad de los estudios incluidos en revisiones sistemáticas. *FUOC*.  
[https://www.researchgate.net/publication/339658369\\_La\\_evaluacion\\_de\\_la\\_calidad\\_de\\_los\\_estudios\\_incluidos\\_en\\_revisiones\\_sistematicas](https://www.researchgate.net/publication/339658369_La_evaluacion_de_la_calidad_de_los_estudios_incluidos_en_revisiones_sistematicas)
- Fernández, G. (2022). Neuroendocrinología y programación fetal del síndrome de ovario poliquístico (SOP). In Universidad Nacional de La Plata (Ed.), *Salud de la mujer. Enfoque interdisciplinario de su proceso de atención* (pp. 691–707).
- Fernández, H., King, K., & Enríquez, C. (2020). Revisiones Sistemáticas Exploratorias como metodología para la síntesis del conocimiento científico. *Enfermería Universitaria*, 17(1), 87–94. <https://doi.org/https://doi.org/10.14482/INDES.30.1.303.661>
- Freire, A., Rubino, C., Arcari, A., Ballerini, M., Escobar de Lázari, M., Gryngarten, M., & Ropelato, M. (2016). Alta frecuencia de insulinoresistencia en adolescentes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) independientemente del peso corporal. *Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil*, 3.  
<http://www.sagij.org.ar/index.php/publicaciones/revista-sagij/ano-2016-n-3/145-profesionales/publicaciones/revista-numero-actual/ano-2016-n-3/1389-alta-frecuencia-de-insulinoresistencia-en-adolescentes-con-sindrome-de-ovario-poliquistico-sop-independientemente-del-peso-corporal>

- Fung, L., Pizzi, R., Centero, I., & Hernández, E. (2015). Resistencia a la insulina en la mujer: ¿cómo y cuándo evaluarla? *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 75(3).
- Gamez, J., Abruzzese, G., Cerrone, G., Lioy, G., Mormandi, E., Otero, P., Belli, S., Levalle, O., Graffign, M., & Motta, A. (2016). Síndrome de ovario poliquístico: fenotipos y enfermedad cardiovascular. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 53(4), 149–156. <https://doi.org/10.1016/J.RAEM.2016.11.004>
- García, F., Saucedo de la Llacta, E., Moraga, M., & Carmona, I. (2021). Síndrome de ovario poliquístico y calidad de vida. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*, 38(3), 1–14.
- George, P., De Castro Molina, J., & Heng, B. (2014). The methodological quality of systematic reviews comparing intravitreal bevacizumab and alternates for neovascular age related macular degeneration: A systematic review of reviews. *Indian Journal of Ophthalmology*, 62(7), 761–767. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.138615>
- Georgescu, C. (2022). Polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Polycystic Ovary Syndrome: Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine*, 187–216. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00007-9>
- Geralda, F., Segheto, W., Guimarães-da-Silva, D., Feliciano, P., & Zarbato, G. (2018). Índice de adiposidad visceral asociado con parámetros inflamatorios y del comportamiento: estudio transversal de población. *Nutrición Hospitalaria*, 35(2), 326–331. <https://doi.org/10.20960/NH.1325>
- Gómez, C., Alpi, S., & Quiceno, J. (2015). El síndrome de ovario poliquístico: aspectos psicológicos. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 80(4), 341–347. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262015000400010>
- Goodman, N., Cobin, R., Futterweit, W., Glueck, J., Legro, R., & Carmina, E. (2015). AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME - PART 2. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 21(12), 1415–1426. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>
- Goplen, C., Verbeek, W., Kang, S., Jones, C., Voaklander, D., Churchill, T., & Beaupre, L. (2019). Preoperative opioid use is associated with worse patient outcomes after Total joint arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 20(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12891-019-2619-8/TABLES/5>
- Greenwood, E., & Huddleston, H. (2019). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: concept versus cutoff. *Fertility and Sterility*, 112(5), 827–828. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.100>
- Greenwood, E., Pasch, L., Cedars, M., Legro, R., Eisenberg, E., & Huddleston, H. (2018). Insulin Resistance is Associated with Depression Risk in Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*, 110(1), 27. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2018.03.009>

- Greenwood, E., Pasch, L., Shinkai, K., Cedars, M., & Huddleston, H. (2015). Putative role for insulin resistance in depression risk in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, *104*(3), 707-714.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.019>
- Grilli, M. (2020). Eficacia de una prueba diagnóstica. *FASGO*, *7*. <https://www.fasgo.org.ar/index.php/enlaces/ministerio-de-salud/111-revista-fasgo/n-7-2020/2060-eficacia-de-una-prueba-diagnostica>
- Guadamuz, J., Miranda, M., & Mora, N. (2022). Actualización sobre síndrome de ovario poliquístico. *Revista Médica Sinergia*, *7*(5), e801. <https://doi.org/10.31434/rms.v7i5.801>
- Guevara, D., Vargas, K., Jiménez, N., & Álvarez, A. (2023). Actualización del abordaje clínico y terapéutico del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Electrónica de Portales Médicos*, *18*(2). [https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/actualizacion-del-abordaje-clinico-y-terapeutico-del-sindrome-de-ovario-poliquistico/#google\\_vignette](https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/actualizacion-del-abordaje-clinico-y-terapeutico-del-sindrome-de-ovario-poliquistico/#google_vignette)
- Gupta, J., Antal, Z., Mauer, E., Gerber, L. M., An, A., & Censani, M. (2022). Dysglycemia screening with oral glucose tolerance test in adolescents with polycystic ovary syndrome and relationship with obesity. *BMC Endocrine Disorders*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/S12902-022-01098-0>
- Gürsu, T., Eraslan, A., & Angun, B. (2022). Comparison of body mass index, anti-müllerian hormone and insulin resistance parameters among different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine*, *2*(4), 164–170. <https://doi.org/10.1016/J.GOCM.2022.10.002>
- Gutch, M., Kumar, S., Razi, S., Gupta, K., & Gupta, A. (2015). Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *19*(1), 160–164. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.146874>
- Habif, T. (2023). *Image: Acantosis nigricans - Manual MSD versión para profesionales*. Manual MSD. <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/multimedia/image/acantosis-nigricans>
- Helden, J., Evliyaoglu, O., Küberl, A., & Weiskirchen, R. (2020). Disorders of the glucose metabolism correlate with the phenotype and the severity in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, *93*(1), 44–51. <https://doi.org/10.1111/CEN.14181>
- Hernández, G., & Coromoto, D. (2020). ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS ESTIMADORES DE ADIPOSIDAD Y SU RELACIÓN CON GLUCEMIA ALTERADA EN AYUNAS. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, *18*(1), 4–17. <https://www.redalyc.org/journal/3755/375563116003/html/>
- Hernández, J., & Licea, M. (2015). Relación entre la insulinorresistencia y el síndrome de ovario poliquístico y sus comorbilidades metabólicas. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, *31*(4), 383–394.
- Hernández, R. (2017). SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. *Revista Médica Sinergia*, *2*(11), 17–20. <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms1711d.pdf>

- Hussein, K., & Karami, M. (2023). Association between insulin resistance and abnormal menstrual cycle in Saudi females with polycystic ovary syndrome. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(6), 1104–1108. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.03.021>
- Jahromi, B., Borzou, N., Parsanezhad, M., Anvar, Z., Ghaemmaghami, P., & Sabetian, S. (2021). Associations of insulin resistance, sex hormone-binding globulin, triglyceride, and hormonal profiles in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 19(7), 653–662. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v19i7.9476>
- Jamil, A., Alalaf, S., Al-Tawil, N., & Al-Shawaf, T. (2015). A case-control observational study of insulin resistance and metabolic syndrome among the four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria Female Fertility. *Reproductive Health*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-12-7/TABLES/6>
- Jie, H., Zhou, X., Zhao, M., Hu, M., Mai, Q., & Zhou, C. (2022). Pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome who conceived after single thawed blastocyst transfer: a propensity score-matched study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12884-022-05011-4>
- Jiménez, J., Olloqui, A., & Díez, Á. (2017). El ovario poliquístico y las enfermedades dermatológicas. *Más Dermatología*, 28, 4–14. <https://doi.org/10.5538/1887-5181.2017.28.4>
- Kriebel, M., Morún, D., Rodríguez, A., & Zúñiga, A. (2021). Síndrome de ovario poliquístico, más que una enfermedad reproductiva. *Ciencia & Salud*, 5(2), 71–81. <https://doi.org/https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i2.275>
- Lewandowski, K., Płusajska, J., Horzelski, W., Bieniek, E., & Lewiński, A. (2018). Limitations of insulin resistance assessment in polycystic ovary syndrome. *Endocrine Connections*, 7(3), 403. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0021>
- Long, C., Feng, H., Duan, W., Chen, X., Zhao, Y., Lan, Y., & Yue, R. (2022). Prevalence of polycystic ovary syndrome in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.980405>
- Macut, D., Tziomalos, K., Božić-Antić, I., Bjekić-Macut, J., Katsikis, I., Papadakis, E., Andrić, Z., & Panidis, D. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 31(6), 1347–1353. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEW076>
- Mansour, A., Mirahmad, M., Mohajeri, M., Jamalizadeh, M., Hosseinimousa, S., Rashidi, F., Asili, P., & Sajjadi, S. (2023). Risk factors for insulin resistance related to polycystic ovarian syndrome in Iranian population. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-023-37513-2>
- Medina, C., & Meza, I. (2018). Caracterización del perfil endócrino-metabólico y antropométrico en un grupo de pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico. *Revista Venezolana de Salud Pública*, 6(1), 15–22.
- Mejía, A., & Ramos, K. (2023). *Valores hormonales en el síndrome de ovario poliquístico*. Universidad Nacional de Chimborazo.

- Menéndez, R. (2022). *Revisión bibliográfica: Relación entre la resistencia a la insulina y el síndrome del ovario poliquístico (SOP)*. Universidad de Coruña.
- Merchán, A., & Fidalgo, A. (2014). *Diagnóstico De La Resistencia a La Insulina En Mujeres Con Síndrome De Ovario Poliquístico : Revisión Sistemática*. Universidad De Nuestra Señora Del Rosario.
- Mestanza, M. (2021). Síndrome de ovarios poliquísticos. *Interciencia Médica*, 11(1), 13–21. <https://doi.org/10.56838/icmed.v11i1.31>
- Monteagudo, G. (2022). Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Cubana de Endocrinología*, 33(2), 1–15.
- Monteagudo, G., Ovies, G., Rodríguez, B., Álvarez, A., Gómez, M., Cabrera, M., & Rodríguez, K. (2022). Particularidades de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico. *Revista Cubana de Endocrinología*, 32(2), 313.
- Morciano, A., Romani, F., Sagnella, F., Scarinci, E., Palla, C., Moro, F., Tropea, A., Policola, C., Della Casa, S., Guido, M., Lanzone, A., & Apa, R. (2014). Assessment of insulin resistance in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 102(1), 250-256.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.004>
- Motlagh, K., Nejadghaderi, S., Alizadeh, M., Sanaie, S., Sullman, M., Kolahi, A., Avery, J., & Safiri, S. (2022). Burden of polycystic ovary syndrome in the Middle East and North Africa region, 1990–2019. *Scientific Reports*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11006-0>
- Muñoz, M. (2016). Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). *Revista de Formación Continuada de La Sociedad Española de Medicina de La Adolescencia*, 4(2), 16–26.
- Navarrete, J., & Moina, A. (2023). Resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS*, 5(4), 673–686. <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/179/209>
- Niu, J., Lu, M., & Liu, B. (2023). Association between insulin resistance and abnormal menstrual cycle in Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*, 16(1), 45. <https://doi.org/10.1186/S13048-023-01122-4>
- Ochoa, C. (2020). SOBRE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 30(2), 61–63. <https://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/viewFile/1200/1667>
- Orias, M. (2021). Actualización del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Médica Sinergia*, 6(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.31434/rms.v6i2.648>
- Orozco, C., Cañizares, O., Sarasa, N., Álvarez, E., Orozco, Y., & Orozco, B. (2021). Insulinorresistencia, producto de acumulación de lípidos, índice de adiposidad visceral y retención de peso postparto. *Cibamanz*. <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/241/181>
- Ou, H., Chen, P., & Wu, M. (2017). Effect of metformin by employing 2-hour postload insulin for measuring insulin resistance in Taiwanese women with polycystic ovary syndrome.

- Journal of the Formosan Medical Association*, 116(2), 80–89.  
<https://doi.org/10.1016/J.JFMA.2016.02.001>
- Ovies, G., Monteagudo, G., Del Valle, E., & Gómez, M. (2022). Ansiedad y depresión en mujeres con el síndrome de ovario poliquístico. *Revista Cubana de Endocrinología*, 33(2).  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532022000200002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532022000200002)
- Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., Shamseer, L., Tetzlaff, J., Akl, E., Brennan, S., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J., Hróbjartsson, A., Lalu, M., Li, T., Loder, E., Mayo, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799.  
<https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2021.06.016>
- Parker, J. (2023). Pathophysiological Effects of Contemporary Lifestyle on Evolutionary-Conserved Survival Mechanisms in Polycystic Ovary Syndrome. *Life (Basel)*, 13(4).  
<https://doi.org/10.3390/life13041056>
- Patarrão, R., Wayne, W., & Macedo, M. (2014). Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 9(1), 65–73.  
<https://doi.org/10.1016/J.RPEDM.2013.10.004>
- Pérez, J., & Maroto, K. (2018). Síndrome de ovarios poliquísticos. *Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual*, 35(1), 1–18.
- Quispe, A., Hinojosa, Y., Miranda, H., & Sedano, C. (2021). Serie de Redacción Científica: Revisiones Sistemáticas. *Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 14(1), 94–99. <https://doi.org/10.35434/RCMHNA.2021.141.906>
- Rashad, N., Ateya, M., Saraya, Y., Elnagar, W., Helal, K., Lashin, M., Abdelrhman, A., Alil, A., & Yousef, M. (2019). Association of miRNA - 320 expression level and its target gene endothelin-1 with the susceptibility and clinical features of polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*, 12(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S13048-019-0513-5/FIGURES/4>
- Reyes, E., Martínez, E., Ortega, C., Arce, L., Ávila, A., & Zamora, R. (2017). Valores de referencia de HOMA-IR y QUICKI durante el embarazo en mujeres mexicanas. *Ginecología y Obstetricia de México*, 85(5), 306–313.  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0300-90412017000500306&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000500306&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Rocca, J. (2015). *Resistencia a la Insulina* (Merck Peruana S.A., Ed.; 1st ed.).
- Rutkowska, A., & Diamanti, E. (2016). Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertility and Sterility*, 106(4), 948–958.  
<https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2016.08.031>
- Sainz, V. (2020). *Adaptación del índice de adiposidad visceral (VAI) a población mexicana y su asociación con características morfo-funcionales del tejido adiposo y con anormalidades cardiometabólicas* [División de estudios de Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México].  
<https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000802292/3/0802292.pdf>



- Salazar, M. (2015). *SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO: IMPORTANCIA DE LA PRESENTACION CLINICA PARA EL DIAGNOSTICO*. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales UDCA.
- Sánchez, E. (2019). Actualización del manejo del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Medica Sinergia*, 4(12), 4–8. <https://doi.org/https://doi.org/10.31434/rms.v4i12.322>
- Saucedo de la Llata, E., Moraga, M., Romeu, A., & Carmona, I. (2016). Proporción LH-FSH y síndrome de ovario poliquístico: ¿prueba olvidada o no útil? *Ginecol Obstet Mex*, 84(2), 84–94.
- Sgarbossa, N., Cobaisse, M., González, G., Bracchiglione, J., & Ariel, J. (2022). Revisiones sistemáticas: conceptos clave para profesionales de la salud. *Medwave*, 22(9). <https://doi.org/10.5867/MEDWAVE.2022.09.2622>
- Singh, J., Jain, A., Wadhwa, N., H.R, T., & Ahirwar, A. (2022). La resistencia a la insulina como factor etiológico en el síndrome del ovario poliquístico: un estudio de casos y controles. *Advances in Laboratory Medicine*, 3(2), 205–209. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0050>
- Sir, T., Preisler, J., & Magendzo, A. (2013). Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 818–826. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70229-3](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70229-3)
- Sørensen, A., Wissing, M., Salö, S., Mikkelsen, A., & Dalgaard, L. (2014). MicroRNAs Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Genes*, 5(3), 684. <https://doi.org/10.3390/GENES5030684>
- Tejal, L., Ameya, J., Arti, B., Atul, D., Bharti, K., Charu, D., Kiran, B., Komal, V., Neharika, M., Preeti, G., Rakesh, S., & Samta, M. (2022). A Practitioner’s Toolkit for Polycystic Ovary Syndrome Counselling. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 26, 17–25. <https://doi.org/10.4103/ijem.ijem>
- Tian, X., Ruan, X., Du, J., Wang, J., Yin, D., Cheng, J., Ju, R., & Mueck, A. (2021). Sexual Function in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome and Correlation with Clinical and Biochemical Characteristics. *Reproductive Sciences*, 28(11), 3181. <https://doi.org/10.1007/S43032-021-00612-4>
- Tosi, F., Bonora, E., & Moghetti, P. (2017). Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Human Reproduction*, 32(12), 2515–2521. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEX308>
- Vanhauwaert, P. (2021). Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Revista Medica Clinica Las Condes*, 32(2), 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.11.005>
- Viteri, J., Romero, H., García, A., & Salinas, M. (2021). Aspectos genéticos y hormonales del síndrome de ovario poliquístico (SOP). *METANOIA: REVISTA DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN*, 6(1).

- Vizcaíno, G. (2017). Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. *Medicina&Laboratorio*, 23(7–8).
- Willis, B., & Quigley, M. (2011). The assessment of the quality of reporting of meta-analyses in diagnostic research: A systematic review. *BMC Medical Research Methodology*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-163/FIGURES/6>
- Wolf, W., Wattick, R., Kinkade, O., & Olfert, M. (2018). Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112589>
- Yang, T., Yang, Y., Zhang, Q., Liu, D., Liu, N., Li, Y., Yao, Z., Zhang, Y., Tian, F., Zhao, J., & Li, Y. (2022). Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance Is Associated With Late Miscarriage in Non-Dyslipidemic Women Undergoing Fresh IVF/ICSI Embryo Transfer. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 880518. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.880518/BIBTEX>
- Zarnowski, A., & Salazar, A. (2022). Síndrome De Ovario Poliquístico : Polycystic Ovary Syndrome : Diagnosis During Adolescence. *Revista Medica Sinergia*, 7(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.31434/rms.v7i1.748>
- Zhao, H., Zhang, J., Cheng, X., Nie, X., & He, B. (2023). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. In *Journal of Ovarian Research* (Vol. 16, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>

## 11. Anexos

**Anexo 1.** Tabla de características de los estudios.

Número	Título	Año	Autor/es	Idioma	Tipo de estudio	País	Población	Doi/URL
1	Alta frecuencia de insulinoresistencia en adolescentes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) independientemente del peso corporal	2016	Freire et al	Español	Estudio analítico, prospectivo, de corte transversal	Argentina	23 adolescentes con SOP Edad: $16,8 \pm 0,4$ años En el grupo, 12 (53 %) pacientes presentaron IMC normal y 11 pacientes presentaron sobrepeso/obesidad (30 % sobrepeso y 17 % obesidad).	<a href="https://www.sagij.org.ar/index.php/publicaciones/revista-sagij/ano-2016-n-3/145-profesionales/publicaciones/revista-numero-actual/ano-2016-n-3/1389-alta-frecuencia-de-insulinoresistencia-en-adolescentes-con-sindrome-de-ovario-poliquistico-sop-independientemente-del-peso-corporal">https://www.sagij.org.ar/index.php/publicaciones/revista-sagij/ano-2016-n-3/145-profesionales/publicaciones/revista-numero-actual/ano-2016-n-3/1389-alta-frecuencia-de-insulinoresistencia-en-adolescentes-con-sindrome-de-ovario-poliquistico-sop-independientemente-del-peso-corporal</a>
2	Assessment of insulin resistance in lean women with polycystic ovary syndrome	2014	Morciano et al	Inglés	Estudio retrospectivo (casos y controles)	Roma	201 mujeres delgadas con SOP no diabéticas (IMC $\leq 25$ kg/m <sup>2</sup> ) y 198 con sobrepeso/obesas (IMC $> 25$ kg/m <sup>2</sup> ) Edad: entre 18 y 35 años.	<a href="https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)00315-X/fulltext">https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)00315-X/fulltext</a>
3	Disorders of the glucose metabolism correlate with the phenotype and the severity in women with polycystic ovary syndrome	2020	Helden et al	Inglés	Estudio transversal	Alemania	130 pacientes en edad reproductiva con SOP y sospecha de alteración del metabolismo de la glucosa Edad: entre 19 y 44 años. IMC: $25,77 \pm 3,01$ kg/m <sup>2</sup>	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.14181">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.14181</a>
4	Effect of metformin by employing 2-hour postload insulin for measuring insulin resistance in Taiwanese women with polycystic ovary syndrome	2017	Ou et al	Inglés	Estudio de cohorte retrospectivo	Taiwán	114 mujeres diagnosticados de SOP y tratados con metformina Edad: entre 18 y 45 años (media: 27,1 años) IMC: $25,1 \pm 5,8$ kg/m <sup>2</sup>	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.02.001">https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.02.001</a>

Número	Título	Año	Autor/es	Idioma	Tipo de estudio	País	Población	Doi/URL
5	Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes.	2017	Tosi et al	Inglés	Estudio de precisión de pruebas diagnósticas	Verona (Italia)	375 mujeres con SOP Edad media: 23,1 ± 5,3 IMC: 27,6 ± 7,1 Kg/m <sup>2</sup>	<a href="https://academic.oup.com/humrep/article/32/12/2515/4523637">https://academic.oup.com/humrep/article/32/12/2515/4523637</a>
6	Screening for a Simple and Effective Indicator of Insulin Resistance in Chinese Reproductive-Aged Women, with the Insulin Clamp Technique as a Reference.	2019	Long et al	Inglés	Estudio de casos y controles	China	387 mujeres tienen SOP y 150 son controles que no tienen SOP. Edad: desde 16 a 40 años IMC Grupo SOP: 25,53 Kg/m <sup>2</sup> IMC Grupo sin SOP: 20,31 Kg/m <sup>2</sup>	10.1089/met.2019.0019
7	A case–control observational study of insulin resistance and metabolic syndrome among the four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria	2015	Jamil et al	Inglés	Estudio de casos y controles	Irak	263 mujeres fueron diagnosticadas con SOP (edad: 26,78 ± 4,95) y 263 mujeres infértiles sin SOP como controles (edad: 29,02 ± 6,04). IMC grupo SOP: 31,08 ± 5,82 Kg/m <sup>2</sup> IMC grupo sin SOP: 28,66 ± 5,04 Kg/m <sup>2</sup>	<a href="https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4755-12-7">https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4755-12-7</a>
8	Association between insulin resistance and abnormal menstrual cycle in Saudi females with polycystic ovary syndrome	2023	Hussein y Karami	Inglés	Estudio de casos y controles	Arabia Saudita	97 pacientes (edad: 27,5 ± 6,03) con SOP y 100 controles (edad: 26,7 ± 6,5) IMC grupo SOP: 28,6 ± 1,9 Kg/m <sup>2</sup> IMC grupo sin SOP: 23,7 ± 2,3 Kg/m <sup>2</sup>	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016423000804?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016423000804?via%3Dihub</a>
9	Association of miRNA - 320 expression level and its target gene endothelin-1 with the	2019	Rashad et al	Inglés	Estudio de casos y controles	Egipto	60 pacientes con SOP (edad: 31,95 ± 7,42) y 40 del grupo de control (edad: 32,38 ± 7,68)	10.1186/s13048-019-0513-5

Número	Título	Año	Autor/es	Idioma	Tipo de estudio	País	Población	Doi/URL
	susceptibility and clinical features of polycystic ovary syndrome						IMC grupo SOP: 33,2 ± 5,731 Kg/m <sup>2</sup> IMC grupo sin SOP: 24,9 ± 2,48 Kg/m <sup>2</sup>	
10	Insulin Resistance is Associated with Depression Risk in Polycystic Ovary Syndrome	2018	Greenwood et al	Inglés	Estudio analítico transversal	Estados Unidos	738 pacientes que buscaban activamente un embarazo con SOP Edad: entre 18 y 40 años	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392023/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392023/</a>
11	Insulin Resistance is a Risk Factor for Early Miscarriage and Macrosomia in Patients With Polycystic Ovary Syndrome From the First Embryo Transfer Cycle: A Retrospective Cohort Study	2022	Chen et al	Inglés	Estudio de cohorte observacional, retrospectivo y unicéntrico	China	948 mujeres con SOP que se sometieron al primer ciclo de transferencia de embriones entre enero de 2017 y junio de 2020	10.3389/fendo.2022.853473
12	Intercellular adhesion molecule-1 expression and serum levels as markers of pre-clinical atherosclerosis in polycystic ovary syndrome.	2019	Rashad et al	Inglés	Estudio de casos y controles	Egipto	180 pacientes con SOP (edad: 31,95 ± 7,42) y 120 de grupo control (edad:31,38 ±7,88). IMC grupo SOP: 31.8 Kg/m <sup>2</sup> IMC grupo sin SOP: 30,28 ± 57 Kg/m <sup>2</sup>	<a href="https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-019-0566-5">https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-019-0566-5</a>
13	Pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome who conceived after single thawed blastocyst transfer: a propensity score-matched study	2022	Jie et al	Inglés	Estudio de cohorte retrospectivo	China	Pacientes con SOP diagnosticadas por primera vez con embarazo clínico después de una única transferencia de blastocisto descongelado.	10.1186/s12884-022-05011-4
14	Risk factors for insulin resistance related to polycystic ovarian syndrome in Iranian population	2023	Mansour et al	Inglés	Estudio analítico transversal	Irán	125 mujeres con SOP Edad media: 28 años IMC: 27,15 ± 5,90 kg/m <sup>2</sup>	10.1038/s41598-023-37513-2

Número	Título	Año	Autor/es	Idioma	Tipo de estudio	País	Población	Doi/URL
15	Sexual Function in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome and Correlation with Clinical and Biochemical Characteristics	2021	Tian et al	Inglés	Estudio transversal	China	910 mujeres con SOP Edad: entre 18 y 45 años (29,02 ± 4,17 años) IMC: 24,48 ± 4,47 kg/m <sup>2</sup>	10.1007/s43032-021-00612-4
16	Comparison of body mass index, anti-müllerian hormone and insulin resistance parameters among different phenotypes of polycystic ovary syndrome	2022	Gürsu et al	Inglés	Estudio retrospectivo (casos y controles)	República Turca del Norte de Chipre	174 pacientes infértiles con SOP (edad: 27,66 ± 4,68 ) y 70 pacientes infértiles sin SOP (edad: 27,62 ± 2,99 ). Entre el grupo de SOP, 78 eran fenotipo A, 42 eran fenotipo B, 23 eran fenotipo C y 31 eran fenotipo D. IMC grupo SOP: 23,72 ± 3,68 IMC grupo sin SOP: 21,74 ± 2,31	<a href="https://doi.org/10.1016/j.gocm.2022.10.002">https://doi.org/10.1016/j.gocm.2022.10.002</a>
17	Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome	2016	Macut et al	Inglés	Estudios de casos y controles	Serbia y Grecia	600 mujeres con SOP (edad: 25,6 ± 5,9 años, IMC: 30,6 ± 6,9 kg/m <sup>2</sup> ) y 125 mujeres de control sanas (edad: 31,4 ± 5,3 años, IMC: 29,6 ± 6,8 kg/m <sup>2</sup> ).	10.1093/humrep/dew076
18	Putative role for insulin resistance in depression risk in polycystic ovary syndrome	2015	Greenwood et al	Inglés	Estudio de cohorte transversal	Estados Unidos	301 mujeres con SOP Edad: de 14 a 52 años IMC: 30,1 ± 8,1 kg/m <sup>2</sup>	<a href="https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.019">https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.019</a>

*Nota.* SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico. IMC: Índice de Masa Corporal.

**Anexo 2.** Evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta JBI.

<b>Número</b>	<b>Autor</b>	<b>JBI %</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>
1	Freire et al	100	Bajo
2	Morciano et al	80	Bajo
3	Helden et al	75	Bajo
4	Ou et al	73	Bajo
5	Tosi et al	80	Bajo
6	Long et al	80	Bajo
7	Jamil et al	100	Bajo
8	Hussein y Karami	100	Bajo
9	Rashad et al	100	Bajo
10	Greenwood et al	100	Bajo
11	Chen et al	91	Bajo
12	Rashad et al	80	Bajo
13	Jie et al	82	Bajo
14	Mansour et al	100	Bajo
15	Tian et al	100	Bajo
16	Gürsu et al	80	Bajo
17	Macut et al	90	Bajo
18	Greenwood et al	91	Bajo

---

*Nota.* JBI: Instituto Joanna Briggs.

### Anexo 3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática

Lista de verificación PRISMA 2020			Sí	Parcial	No
<b>Título</b>	1	Título	X		
<b>Resumen</b>	2	Resumen estructurado	X		
<b>Introducción</b>	3	Justificación	X		
	4	Objetivos	X		
<b>Métodos</b>	5	Criterios de elegibilidad	X		
	6	Fuentes de información	X		
	7	Estrategia de búsqueda	X		
	8	Proceso de selección de los estudios	X		
	9	Proceso de extracción de los datos	X		
	10	Lista de los datos	X		
	11	Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	X		
	12	Medidas del efecto			X
	13	Métodos de síntesis		X	
	14	Evaluación del sesgo en la publicación	X		
	15	Evaluación de la certeza de la evidencia	X		
<b>Resultados</b>	16	Selección de estudios	X		
	17	Características del estudio	X		
	18	Riesgo de sesgo de los estudios individuales	X		
	19	Resultados de los estudios individuales	X		
	20	Resultados de la síntesis		X	
	21	Sesgos en la publicación			X
	22	Certeza de la evidencia			X
<b>Discusión</b>	23	Discusión	X		
<b>Otra información</b>	24	Registro y protocolo			X
	25	Financiación	X		
	26	Conflicto de intereses			X
	27	Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	X		
<b>Total</b>			20	2	5
<b>%</b>			<b>74,07</b>	<b>7,4</b>	<b>18,51</b>

Nota. PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis

$$\frac{20 \times 100}{27} = 74,07 \%$$



#### Anexo 4. Certificado de asignación de directora de tesis



**UNL**

Universidad  
Nacional  
de Loja

Facultad  
de la Salud  
Humana

Memorando n°. UNL-FSH-DCLC-2023-0617-M  
Loja, 25 de octubre de 2023

**PARA:** Doctora  
Diana Alexandra Montaña Peralta.  
**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA  
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

**ASUNTO:** Designación de Director del Trabajo de Investigación Curricular

Por el presente y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 7 de julio de 2009 una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado Directora del trabajo de Investigación curricular, titulado: **“REVISIÓN SISTEMÁTICA. EL ÍNDICE HOMA-IR PARA EL DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO”**, de autoría de la Srta. **JULIANA JHOMAYRA ULLAGUARI MACAS**, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes.

Atentamente,



Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta  
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO  
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

**Referencia:** Correo electrónico  
**Anexo** Archivo Secretaría de la Carrera  
**Elaborado por:** María del C. Salazar L. ANALISTA DE APOYO A LA GESTIÓN ACADÉMICA-FSH

## Anexo 5. Certificado de traducción del resumen



**Juan Pablo Ordóñez Salazar**  
**CELTA-Certified English Teacher,**  
**traductor e intérprete.**

Certificación de traducción al idioma inglés.

JUAN PABLO ORDÓÑEZ SALAZAR.  
CELTA-certified English teacher, traductor e intérprete.

CERTIFICA:

Que el documento aquí compuesto es fiel traducción del idioma español al idioma inglés, del resumen de tesis titulado: "Revisión sistemática. El índice HOMA-IR para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.", de autoría de la estudiante Juliana Jhomayra Ullaguari Macas, con número de cédula 0106441389, egresada de la Carrera de Laboratorio Clínico de la Facultad de la Salud Humana de la Universidad Nacional de Loja.

Lo certifico en honor a la verdad, y autorizo a la interesada hacer uso del presente en lo que a sus intereses convenga.

Loja, 29 de febrero del 2024

1103601090 Fimado digitalmente  
por 1103601090.JUAN  
PABLO ORDÓÑEZ  
SALAZAR  
Fecha: 2024.02.29  
08:21:16 -05'00'

**Juan Pablo Ordóñez Salazar**

**DNI: 110360109-0**

**Código de Perito de la Judicatura: 12298374**

**Celular: +593 994290147**

**CELTA – CERTIFIED ENGLISH TEACHER, TRADUCTOR E INTÉRPRETE**

juanpabloopsal@gmail.com | 099-429-0147 | 717-53 Miguel Morelos St., Loja- EC 110111