



**BUAP**

**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

**Facultad de Medicina**

**Hospital Universitario de Puebla**

**Tesis:**

**“COMPARACIÓN ENTRE LA CURVA DE INSULINA CON EL ÍNDICE HOMA PARA EL  
DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES ANOVULATORIAS DE  
GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA”**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad:

**Ginecología y Obstetricia**

Presenta

**Dra. Evelin Matías Benítez**

Asesor Metodológico

**M.C. Alejandro Morales López**

Asesor Experto

**M.C. Alonso Antonio Collantes Gutiérrez**

H. Puebla de Z.

**No. Registro: CEIHP2023/014**



Hospital  
Universitario  
de Puebla



## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera comenzar expresando mi más sincero agradecimiento a mi familia, especialmente a mis padres, les agradezco profundamente su amor incondicional y su apoyo constante. Su fe en mí ha sido el motor que me permitió completar este camino. A mi hermana, por sus palabras de aliento, y a mis abuelos, por su presencia y cariño, gracias por ser mi pilar en los momentos difíciles. Sin ustedes, este logro no habría sido posible.

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, gracias por brindarme la oportunidad de crecer académica y profesionalmente, cuyo apoyo y disposición fueron esenciales para la culminación de esta tesis. Aprecié profundamente su confianza en mi trabajo y el ambiente de aprendizaje que me ofrecieron.

A mis amigos y compañeros, gracias por su compañía y apoyo en los momentos de estrés y alegría. Ustedes fueron mi red de contención y su amistad me ayudó a mantener el ánimo en los momentos más duros. Cada uno de ustedes contribuyó a que este proceso fuera más llevadero y significativo.

Finalmente, agradezco a todos los colegas y colaboradores que participaron en esta investigación. Su ayuda en la recopilación de datos, revisión de mi trabajo y valiosos comentarios enriquecieron este proyecto.

A todos, gracias por ser parte de este viaje.

# ÍNDICE

RESUMEN .....	5
ABSTRACT .....	6
ANTECEDENTES .....	6
ANTECEDENTES GENERALES .....	6
ANTECEDENTES ESPECIFICOS .....	14
JUSTIFICACIÓN .....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
OBJETIVOS .....	19
OBJETIVO GENERAL .....	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
HIPÓTESIS .....	20
HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	20
HIPÓTESIS NULA.....	20
HIPÓTESIS ALTERNA .....	20
MATERIAL Y MÉTODOS .....	20
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	20
ESTRATEGIA DEL TRABAJO.....	21
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	22
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	23
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	24
VARIABLES (OPERACIONALIZACIÓN).....	24
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	27
ASPECTOS ÉTICOS .....	28
RECURSOS DISPONIBLES.....	32
RESULTADOS .....	33
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIONES.....	44
BIBLIOGRAFÍAS.....	45
ANEXOS .....	50

## RESUMEN

### COMPARACIÓN ENTRE LA CURVA DE INSULINA CON EL ÍNDICE HOMA PARA EL DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES ANOVULATORIAS DE GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA

**Antecedentes:** La resistencia a la insulina ocasiona alteraciones en la homeostasis de la glucosa y los lípidos. Es una característica de la obesidad y un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, se ha visto la prevalencia de esta alteración en mujeres anovulatorias, con mayor prevalencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

**Objetivo:** Comparar la incidencia de resistencia a la insulina de acuerdo con la curva de insulina versus HOMA en pacientes anovulatorias.

**Material y métodos:** Se trató de una investigación transversal, comparativa, con características, prospectivo, transversal, observacional y descriptiva, para el análisis de datos se utilizó SPSS Versión 25 para Windows, mediante frecuencias, proporciones, medidas de tendencia central y dispersión, Chi cuadrado y U de Mann Whitney.

**Resultados:** 24 casos, de los cuales 75% se encontraban en sobrepeso u obesidad, de acuerdo con HOMA-IR el 62.5% presentaban resistencia a la insulina, mientras que con el método de la curva de insulina a las dos horas solo el 4.2% presentaban probable resistencia a la insulina, se encontró una correlación  $S = 0.80$  ( $p < 0.000$ ).

**Conclusiones:** La prueba HOMA-IR detecta una mayor frecuencia de casos de resistencia a la insulina en comparación con la curva de insulina a las dos horas (62.5% versus 4.2%), atribuyendo una sobreestimación al método clásico de HOMA-IR en pacientes del Hospital Universitario de Puebla de Ginecología.

**Tiempo a desarrollarse:** 6 meses a partir de su aprobación.

**Palabras clave:** Resistencia a la insulina, HOMA-IR, curva de tolerancia a la insulina.

## **ABSTRACT**

### **COMPARISON BETWEEN THE INSULIN CURVE AND THE HOMA INDEX FOR THE DIAGNOSIS OF INSULIN RESISTANCE IN ANOVULATORY GYNECOLOGY PATIENTS AT THE PUEBLA UNIVERSITY HOSPITAL**

**Background:** Insulin resistance causes alterations in glucose and lipid homeostasis. It is a characteristic of obesity and a risk factor for the development of type 2 diabetes. The prevalence of this alteration has been seen in anovulatory women, with a higher prevalence in women with polycystic ovary syndrome.

**Objective:** To compare the incidence of insulin resistance according to the insulin curve versus HOMA in anovulatory patients.

**Material and methods:** This was a cross-sectional, comparative, retrospective, observational and descriptive study. SPSS Version 25 for Windows was used for data analysis, using frequencies, proportions, measures of central tendency and dispersion, Chi square and Mann-Whitney U.

**Results:** 24 cases, of which 75% were overweight or obese, according to HOMA-IR 62.5% had insulin resistance, while with the two-hour insulin curve method only 4.2% had probable insulin resistance, a correlation  $S= 0.80$  was found ( $p 0.000$ ).

**Conclusions:** The HOMA-IR test detects a higher frequency of cases of insulin resistance compared to the Gold Standard, which is the two-hour insulin curve (62.5% versus 4.2%), attributing an overestimation to the classic HOMA-IR method.

**Development time:** 6 months from its approval.

**Keywords:** Insulin resistance, HOMA-IR, insulin tolerance curve.

## **ANTECEDENTES**

### **ANTECEDENTES GENERALES**

El ciclo menstrual es la manifestación periódica mensual, ocasionada por la interacción entre el hipotálamo, hipófisis, ovarios y útero, por medio de la relación entre la secreción hormonal y eventos fisiológicos del cuerpo, para una futura

gestación; el cual se distingue por el ciclo ovárico (dividido en dos fases: folicular y luteínica) y el ciclo endometrial (dividido en tres fases: proliferativa, secretora y de descamación o menstruación).<sup>1</sup>

En la fase folicular normalmente se presenta entre el primer día del ciclo hasta el día 14, en el cual se necesitan secreciones pulsátiles de factor liberador de gonadotropinas encargada de la secreción de FSH (hormona folículo estimulante) y LH (hormona luteinizante), el aumento de la FSH estimula el desarrollo de folículos primordiales y con ello incrementa los valores de LH, lo cual resulta en la selección de un folículo dominante, con el objetivo de llevar a cabo la ovulación; la ovulación es producida 34 a 36 horas posteriores al pico de LH, hacia el día 14, con la expulsión del ovocito dominante.<sup>1</sup>

La anovulación se define como la ausencia de liberación de ovocitos por los ovarios, siendo la causa más común de amenorrea durante los años reproductivos de las mujeres, dicha alteración se presenta en el 5% de las mujeres que cursan con ciclos regulares, cuando presentan fases lúteas inadecuadas y disminución en la producción de progesterona y en el 100% de mujeres con ciclos frecuentes, infrecuentes y amenorreas, la anovulación se considera de tipo crónica cuando persiste por más de seis meses, conllevando alteraciones endocrinas con tres riesgos principales, las cuales son: hiperplasia endometrial secundaria a hiperestrogenismo crónico sin oposición con progesterona, la resistencia a la insulina y osteoporosis en caso de hipoestrogenismo crónico.<sup>2,3</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la anovulación en cuatro grupos, para fines prácticos, los cuales son los siguientes:<sup>4,5</sup>

- Grupo I: pacientes con anovulación, con niveles bajos de gonadotropinas endógenas y disminución en la producción de estrógenos. Donde el origen del trastorno se presenta a nivel del eje hipotálamo hipofisario, suele asociarse a ejercicio extenuante y pérdida de peso.
- Grupo II: pacientes con difusión hipotalámica que presentan anovulación u oligoovulación y niveles altos de estrógenos. En el cual se puede presentar oligomenorrea, amenorrea o Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP).

- Grupo III: pacientes que presentan falla ovárica, con niveles altos de gonadotropinas y estrógenos disminuidos. Suelen presentar amenorrea.
- Grupo IV: pacientes con hiperprolactinemia causada por tumores hipofisarios secretores de prolactina, o la utilización de algunos tratamientos farmacológicos antipsicóticos.<sup>4,5</sup>

Las alteraciones en la ovulación representan un 25% de las causas de infertilidad femenina, diversos desordenes endocrinos generan una disfunción ovulatoria, dentro de los cuales se reporta los adenomas pituitarios funcionales, acromegalia, enfermedad de Cushing, trastornos tiroideos y ovarios, de los cuales, el SOP representa la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva.<sup>6,7</sup>

El SOP cuenta con una incidencia del 6 al 21%, siendo la forma más común de anovulación de tipo crónica, Stein y Leventhal en 1935 describieron una entidad clínica, la cual consistía en alteraciones menstruales, esterilidad, hirsutismo y obesidad, acompañado de alteraciones morfológicas en los ovarios de las pacientes (aumento en el tamaño, engrosamiento y microquistes múltiples). La Sociedad Europea de Reproducción y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva en una conferencia de consenso realizada en Rotterdam en el 2003, propusieron como definición del SOP aquel donde se incorpora la presencia de ovarios poliquísticos en ultrasonografía.<sup>8,9</sup>

El SOP se puede diagnosticar por medio de la exclusión de otras formas de hiperandrogenismo, en el cual se deben presentar al menos dos de las tres características siguientes: hiperandrogenismo clínico o de tipo bioquímico, oligo-ovulación y presencia de ovarios de morfología poliquística.<sup>8,9</sup>

En los últimos años se ha encontrado en las pacientes con SOP dentro de las alteraciones metabólicas que presentan, se reporta una resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, lo cual da como resultado un aumento en la exposición a complicaciones como son la diabetes mellitus, aterosclerosis prematura, infarto, enfermedades coronarias, por lo cual existe un aumento de 7 veces más de la incidencia de diabetes mellitus en mujeres con ovario poliquístico, lo cual puede aumentar con la obesidad, antecedentes familiares de diabetes y la

ingesta de anticonceptivos orales, que terminan agravando la resistencia a la insulina.<sup>10</sup>

La resistencia a la insulina (RI) es definida como aquella disminución de la acción que lleva a cabo la insulina a nivel celular, teniendo como consecuencia, la presencia de diversas alteraciones en el metabolismo de tipo lipídicas, glucosídicas y proteicas, debido a que la RI ocasiona un aumento en la secreción de insulina por parte del páncreas, dando como resultado un estado hiperinsulínico de tipo compensatorio.<sup>11</sup>

La RI se puede presentar de tipo fisiológica (embarazo, pubertad, adultos mayores) o de tipo patológica, en la cual, su etiología es de tipo multifactorial, las cuales incluyen factores genéticos, ambientales, secundarias a tratamientos farmacológicos, una fuerte asociación con obesidad (principalmente de tipo abdominal), sedentarismo y dietas poco saludables.<sup>11</sup>

En la resistencia a la insulina las células diana no responden de manera adecuada a los niveles normales de insulina que se encuentra en circulación, por lo cual, para llevar a cabo una respuesta normal se necesitan de altas concentraciones de insulina, con relación al SOP fisiológicamente la RI promueve una mayor secreción de andrógenos por el ovario y las glándulas suprarrenales; estimulando con ello la secreción de LH y una disminución en la síntesis hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales, con lo cual, da como resultado un aumento de la fracción libre y actividad biológica de los andrógenos.<sup>12,13</sup>

Diversos estudios mencionan que la hipersecreción de insulina se manifiesta desde la pubertad temprana, la cual precede al hiperandrogenismo bioquímico; sin embargo el mecanismo por el cual se genera la resistencia a la insulina en el SOP no está del todo claro, en estas pacientes se ha establecido que no se presentaría una alteración del receptor de insulina ni del número de los receptores, sino que de los eventos post receptor en cualquier punto de la señalización insulínica, en el SOP la RI precede a la disminución de la tolerancia a la glucosa, sin embargo, no todas las pacientes con SOP y RI desarrollan una intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo II.<sup>12,13</sup>

De igual forma la hiperinsulinemia se correlaciona con el hiperandrogenismo de las pacientes con SOP, siendo este el resultado del aumento de la producción de andrógenos tanto por las glándulas suprarrenales como de los ovarios, la insulina actúa a través de su receptor promoviendo la biosíntesis de andrógenos ováricos y suprarrenales, amplificando con ello la producción de andrógenos inducidos por la hormona luteinizante, y teniendo como resultado final la hiperandrogenemia.<sup>14</sup>

Cuando se logra regular la hiperinsulinemia, tiene como resultado una disminución en la producción de andrógenos, y también regula positivamente los receptores del factor de crecimiento similares a la insulina 1 (IGF-1), los cuales son potentes estimuladores de síntesis de andrógenos inducida por la LH y la supresión de la producción de la proteína 1 de unión a IGF en hígado.<sup>14</sup>

La resistencia a la insulina puede traer como consecuencias alteraciones en la salud como la acantosis nigricans (afectación de la piel que puede desarrollarse en personas con resistencia a la insulina por medio de la formación de manchas oscuras en la ingle, cuello y axilas), empeoramiento de los síntomas propios del síndrome de ovario poliquístico, al igual que un mayor riesgo de enfermedades vasculares, enfermedades cardiacas, entre otras alteraciones.<sup>15</sup>

Para llevar a cabo el diagnóstico de la resistencia a la insulina, se puede determinar directamente si se evalúa la respuesta fisiológica a la acción de una infusión de insulina exógena que promueva la captación de glucosa en los tejidos insulino dependientes, ocasionando de manera indirecta, por medio de la relación glucosa – insulina en el estado de ayuno o posterior de haber recibido un estímulo por medio de la vía oral o intravenosa.<sup>16</sup>

El Gold estándar para el diagnóstico de la resistencia a la insulina es la técnica del clamp, dicha técnica presenta dos variantes los cuales son: el clamp hiperinsulinemico (el cual permite cuantificar la utilización global de glucosa bajo un estímulo de hiperinsulinemia) y el clamp hiperglucémico (el cual permite medir la respuesta pancreática a la glucosa bajo condiciones de hiperglucemia; el clamp hiperinsulinemico se basa en el concepto de que niveles bajos en concentraciones constantes de hiperinsulinemia la cantidad de glucosa captada por los tejidos

insulinodependientes será proporcional a la tasa de infusión de glucosa exógena necesaria para mantener constante la concentración de glucosa circulante.<sup>16</sup>

Con respecto al clamp hiperglucémico, este nos permite evaluar la respuesta pancreática a la glucosa bajo condiciones de hiperglucemia, en dicha técnica se evalúa la secreción bifásica de la insulina in vivo, donde una alteración en la primera fase de secreción de insulina será el reflejo de una patología en las células beta. Sin embargo, la aplicación de esta técnica para evaluar la resistencia a la insulina es compleja, laboriosa, muy costosa, por lo cual se desarrollaron otros métodos por medio de los cuales se logra evaluar la RI basadas en estimaciones en la glucemia e insulinemia en ayuno o en respuesta a dosis oral de glucosa.<sup>16</sup>

El índice de HOMA (Homeostasis Model Assessment) propuesto en 1985 por Manthews y colaboradores, es uno de los métodos mayormente empleados en la población para evaluar la resistencia a la insulina, dicho modelo se deriva de la interacción que se presenta entre la función celular beta y la sensibilidad a la insulina por medio de un modelo matemático, en el cual se utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno, dicho modelo esta calibrado con relación a una función celular beta del 100% y una resistencia a la insulina normal de 1, por medio de la fórmula HOMA-IR (insulina pancreática en ayuno (( $\mu$ U/ ml)\*glucosa plasmática en ayuno (mmol/L)]/22.5.<sup>17,18</sup>

Otro modelo matemático que se utiliza en la determinación de la RI es el índice QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) el cual está basado en un modelo logarítmico calculado a través de las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno mediante la siguiente ecuación: QUICKI= 1/ [(log insulina plasmática en ayuno ( $\mu$ U/ml) + log glucosa plasmática en ayuno (mg/dl)]. Sin embargo, los modelos matemáticos mencionados no hacen una distinción entre la sensibilidad a la insulina de tipo hepática o periférica, la relación que se reporta entre las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno únicamente reflejan el balance entre la utilización de glucosa hepática y la secreción de insulina que se mantiene por medio de la retroalimentación entre las células beta y el hígado.<sup>17,18</sup>

Otro método de evaluación de la resistencia a la insulina es la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), la cual consiste en la medición de la glucemia dos horas

después de administrar una carga oral de 75 gramos de glucosa, esta dosis de glucosa debe ser diluida en 300 ml de agua a temperatura ambiente, en un periodo no mayor a 5 minutos, con un ayuno de 8 a 14 horas previas, evitando restricciones calóricas durante los tres días precedentes (consumo mínimo de 150 gramos de hidrato de carbono al día), agregando la medición de insulinemia en cada momento que se tome medidas de la glicemia, con lo cual se permite una pesquisa con relación a la existencia de RI cuando se observan valores mayores de 100 y 60 uU/mL en la primer hora y 2 horas de la carga de glucosa respectivamente.<sup>19</sup>

Sin embargo, con respecto a la variación asociada a las determinaciones en los valores de insulina, no es en la actualidad recomendable la utilización del cociente entre glucosa e insulina en ayunas únicamente para definir la presencia de resistencia a la insulina, actualmente la sobre carga de glucosa durante dos horas previamente mencionado, es el método de elección con la determinación de las concentraciones de glucosa e insulina posterior a la sobrecarga con 75 g de glucosa, cuyos valores de interpretan de la siguiente manera:<sup>20</sup>

Interpretación de la respuesta de glucosa al cabo de 2 horas:

- Normal: inferior a 140mg/dL
- Alterada: 140-199mg/dL
- Diabetes mellitus no insulino dependiente: 200mg/dL o más.

Interpretación de la respuesta de insulina al cabo de 2 horas:

- Resistencia a la insulina muy probable: 100-150 U/mL
- Resistencia a la insulina: 151-300 U/mL
- Resistencia intensa a la insulina: mayor de 300 U/mL.<sup>20</sup>

Cederholm et al (1990) utilizo los valores reportados en la prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT), con el fin de diseñar una fórmula para evaluar la sensibilidad a la insulina, basándose en cuatro muestras cronométricas de insulina y glucosa (0, 30, 60 y 120 min), lo cual Gutt et al (2000) tomaron como base, para realizar un estudio en el cual se explorara los valores de la prueba de tolerancia a la glucosa y con ello desarrollar una medida simple de sensibilidad a la insulina, dando lugar a la

formación de la fórmula para el índice de sensibilidad a la insulina (ISI), la cual tiene una buena correlación cuando se aplica en estudios comparativos contra la pinza hiperinsulinémica euglucémica, para conocer la sensibilidad a la insulina ( $r=0.63$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>21,22</sup>

En las mujeres con SOP la Androgen Excess Society han recomendado recientemente que se realice una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) de 2 horas, con reevaluación anual o bianual, dependiendo de los factores de riesgo que presente cada una de las pacientes. Además, numerosos estudios han investigado y propuesto las concentraciones de insulina en ayunas como el índice más simple para evaluar la RI.<sup>23</sup>

Estos puntos de corte no han sido validados como estándares universales para realizar un diagnóstico precoz de la insulinemia, sin embargo, un método que puede ser utilizado en la clínica es el Índice de Matsuda (ISI-Compuesto) para medir sensibilidad a la insulina el cual requiere de 5 mediciones de glicemia e insulinemia en la prueba de tolerancia oral a la glucosa, dicho índice se calcula con la siguiente ecuación=  $ISI\text{-compuesto} = 10,000 \div \sqrt{[(IPA * GPA) * (\bar{x}GPC * \bar{x}IPC)]}$ , donde IPA es la insulina plasmática en ayuno en  $\mu U/ ml$ , GPA la glucosa plasmática en ayuno, GPC es el promedio de la concentración de glucosa plasmática en todos los puntos de la curva, IPC es el promedio de la concentración de insulina plasmática en todos los puntos de la curva.<sup>24</sup>

Diversos estudios demuestran la existencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria en aproximadamente el 80% de las mujeres obesas con SOP, y en 30% de las mujeres delgadas; en las pacientes con sobrepeso y obesidad, la disminución de peso reduce los valores séricos de insulina y andrógenos, dando como resultado, menor probabilidad de desarrollar diabetes mellitus 2.<sup>25</sup>

Sin embargo, en relación a la resistencia a la insulina en las pacientes con SOP uno de los problemas de la evaluación de esta resistencia está relacionado con la gran variabilidad en la sensibilidad a la insulina entre los sujetos, en algunos casos se muestra una superposición de los niveles de insulina como los de la resistencia a la insulina, cuando en los mecanismos de la función de la insulina se consideran

variables los valores tanto cuantitativos como cualitativos, es más probable que todas las mujeres con SOP sin importar su complexión física (obesas o delgadas), presenten resistencia a la insulina; diversos estudios han reportado que las mujeres con SOP tienen una reducción significativa en la sensibilidad a la insulina en comparación con el IMC.<sup>26</sup>

Otro problema, se encuentra relacionado con los diversos métodos de medición anteriormente descritos (insulina en ayunas), que no se correlacionan con lo que se ha encontrado utilizando métodos de laboratorio más precisos; en la práctica clínica el HOMA-IR es la prueba más utilizada para la medición de la RI, en las mujeres con SOP estos índices reportados por medio del HOMA-IR, han mostrado correlaciones razonables con las medidas directas de la acción de la insulina in vivo, siendo más valiosos para descartar la resistencia a la insulina en el SOP.<sup>26</sup>

### **ANTECEDENTES ESPECIFICOS**

Singh J et al (2022) realizaron un estudio analítico de casos y controles en el que se incluyeron a 30 pacientes normoglucémicas con SOP y 30 controles con mujeres voluntarias, en este estudio tuvieron como objetivo determinar el papel de la RI en la etiología del SOP, tuvieron como resultado en el grupo de casos los parámetros antropométricos y marcadores de RI se encontraron elevados, con índices QUICKI y HOMA inferiores en comparación con el grupo control ( $p < 0.05$ ); las pacientes con IMC  $> 25$  mostraron valores más altos en los marcadores de RI, así como índices QUICKI y G/I menores en las pacientes con IMC  $< 25$ , concluyeron que la presencia temprana de RI en paciente con diagnóstico reciente de SOP incluso previo a desarrollar hiperglucemia e hiperinsulinemia, puede dar como resultado a la RI como un factor causal del desarrollo del SOP.<sup>27</sup>

Lewandoski et al (2019) realizaron un estudio con el objetivo de comparar la prevalencia de resistencia a la insulina en una cohorte de mujeres con SOP por medio de los métodos HOMA IR y el Índice de Resistencia a la Insulina (IRI), en este estudio participaron 137 pacientes con el diagnóstico de SOP de acuerdo a los criterios de Rotterdam, la edad promedio de las participantes fue de 25 años, con un IMC de 27.61 más menos 7.43 kg/m<sup>2</sup>, el índice de resistencia a la insulina se calculó por medio de los cambios glucémicos e insulinemia por medio de una prueba

de tolerancia oral a la glucosa de 75g, posteriormente los índices fueron calculados con sus fórmulas respectivas.<sup>28</sup>

Reportaron dentro de sus resultados un valor de HOMA-IR medio de  $2.72 \pm 2.24$ , la prevalencia de resistencia a la insulina fue de 49.6% (n=68), de acuerdo al IRI 22.6% y 15.8 de acuerdo con el HOMA-IR; en los casos de resistencia a la insulina de acuerdo con el IRI hubo una concordancia con el índice HOMA-IR en el 83.9% de los casos, mientras que en el caso del HOMA-IR la concordancia fue del 85.7%, teniendo una mayor prevalencia de resistencia a la insulina en valores medidos por medio del IRI, sin embargo la mayoría de las pacientes con IRI elevado no serían diagnosticadas como resistencia a la insulina según el HOMA, concluyeron que el IRI indicaba más casos de resistencia a la insulina en comparación con el HOMA-IR en mujeres con SOP; sin embargo en casos más graves, se prefería detectar por medio del HOMA-IR.<sup>28</sup>

Hernández et al (2011) evaluaron la sensibilidad y especificidad de cada una de las determinaciones de insulinemia realizada cada cinco minutos contra la media de estas durante la aplicación del índice de HOMA, para lo cual estudiaron a 60 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con predominio de sobrepeso, a los cuales se les realizó determinaciones de insulinemia y glucemia en ayunas mediante extracción de sangre venosa, posteriormente se les realizó el cálculo del modelo de HOMA-IR.<sup>29</sup>

Reportaron dentro de sus resultados que el 88.3% de los pacientes mostraban resultados de HOMA-IR mayor de 3.2, donde la sensibilidad de una muestra de insulinemia fue elevada para confirmar el diagnóstico de resistencia a la insulina, y la especificidad de una de las muestras se mostró baja; presentando una adecuada concordancia entre los valores predictivos positivos con la sensibilidad y valores predictivos negativos con la especificidad de dicha prueba, concluyeron que una sola determinación de la insulinemia para llevar a cabo el estudio del HOMA-IR es de utilidad en la práctica diaria.<sup>29</sup>

Licon et al (2001) evaluaron la correlación entre una sola medición en ayuno para la sensibilidad a la insulina y el modelo mínimo en el síndrome de ovario poliquístico, con el objetivo de conocer la presencia de resistencia a la insulina, en dicho estudio

la muestra fue de 33 mujeres con diagnóstico de SOP en edades promedio de 22.7 años e IMC de 29.1 a las cuales se les efectuó la prueba de tolerancia a la glucosa IV (modelo-mínimo), las pacientes eran normotensas, no diabéticas y sin algún tratamiento hormonal que modificara la reserva de gonadotropinas hipofisiarias.<sup>30</sup>

Con respecto a la prueba mínima, los parámetros metabólicos que evalúa dicha prueba son la sensibilidad a la insulina (SI), efectividad de la glucosa (Sg) y respuesta aguda a la insulina (AIRg) y el modelo homeostático utilizaron los mismos valores de la muestra basal sanguínea de la técnica del modelo mínimo para los valores de glucosa e insulina sérica y con ello calcularon el índice de resistencia (HOMA IR), tuvieron como resultados que el 51.5% de las pacientes tuvo sensibilidad a la insulina menor de  $1.5 \times 10^{-4} \text{min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{mL}$ , en el grupo con IMC mayor a 27 (n=20) presentaron mayor resistencia a la insulina en comparación con las pacientes con IMC menor a 27 (p=0.004), la correlación que hubo entre la sensibilidad a la insulina (Si) del modelo mínimo y HOMA IR tuvo significancia p=0.0001, concluyeron que el HOMA IR es una prueba útil y practica para medir la sensibilidad a la insulina en las mujeres con obesidad y sobrepeso con diagnóstico de SOP, sin embargo no es muy útil en las mujeres con SOP con normopeso.<sup>30</sup>

Negishi et al (2015) realizaron un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa alterada en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, en dicho estudio se incluyeron a 98 pacientes en el tiempo estimado del 2006 y 2013, de las cuales 70 tenían un IMC <25 kg/m<sup>2</sup> y 28 tenían un IMC >25 kg/m<sup>2</sup>, se les realizó una prueba de tolerancia a la glucosa de 75 gramos, analizando la concentración de glucosa e insulina antes de tomar glucosa y 30, 60 y 120 minutos posterior de la ingesta.<sup>31</sup>

La resistencia a la insulina fue definida como una insulina elevada en ayunas (>15  $\mu\text{U/ml}$ ), HOMA-IR elevada (>2,5  $\mu\text{U mg/ml dl}$ ) o con la presencia de un aumento continuo en los niveles de insulina sérica en la prueba de tolerancia a la glucosa. Una proporción anormal de glucosa e insulina fue definida como glucosa en ayunas/insulina en ayunas menor a 7.2, en los resultados todos los parámetros metabólicos examinados fueron significativamente favorables en las pacientes que tenían un IMC por debajo de 25 kg/m<sup>2</sup>.

El HOMA-IR y la insulina en ayunas mostraron una fuerte correlación con el IMC, del total, 1.4% de las mujeres con normopeso tuvieron resistencia a la insulina basada en la insulina en ayunas o el valor de HOMA IR; sin embargo el 15.5% de las pacientes normopeso presentaron resistencia a la insulina según lo determinado por los aumentos en los valores de nivel sérico de la insulina, en la prueba de tolerancia a la glucosa; en contraste la prevalencia de resistencia a la insulina entre las mujeres obesas oscilo entre el 41% y el 59%.<sup>31</sup>

De acuerdo con la población de estudio, el punto de corte del HOMA-IR en realidad no deberían de ser un valor fijo, estos deben adaptarse a la población estudiada, de acuerdo con un estudio de correlación realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, se determino que el nivel de sensibilidad del HOMA-IR puede oscilar entre 50 a 86%, pero que ello depende en parte del punto de corte que e considere para poder establecer la resistencia a la insulina, en conclusión, en dicho estudio se menciona que en México se requieren más estudios para determinar un punto de corte real en el HOMA-IR, ya que los valores actualmente establecidos corresponden a países europeos, asiáticos y norteamericanos.<sup>32</sup>

En otra investigación realizada en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” en la Ciudad de México y en la que se incluyó solo población mexicana, se determinó que en el caso de mujeres no embarazadas, el punto de corte ideal para el HOMA-IR es 2.6, considerando resistencia a la insulina cuando el valor obtenido sea mayor que este, mientras que, en el caso de mujeres embarazadas, los puntos de corte son de 1.6 en el primer trimestre, 2.9 en el segundo trimestre y 2.6 en el tercer trimestre.<sup>33</sup>

En otra investigación realizada en San Luis Potosí, México, se propone incluso que de acuerdo con los antecedentes de la población mexicana, sumado a la prevalencia de comorbilidades, el punto de corte en el valor de HOMA-IR podría disminuirse incluso a 1.08, con lo que podrían alcanzar una sensibilidad de hasta el 96% y una especificidad de hasta el 85%.<sup>34</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

La anovulación es definida como la ausencia de la liberación de ovocitos por parte de los ovarios, es una de las principales causas de amenorrea durante los años productivos de las mujeres en edad fértil y laboral, pudiendo presentarse hasta en el 5% de dicha población.

Por su parte la OMS clasifica a la anovulación en tres grupos: Pacientes con niveles bajos de gonadotropinas y disminución en la producción de estrógenos; pacientes con disfunción hipotalámica; pacientes con tumores hipofisarios; si bien el origen de la anovulación puede ser por diferentes motivos, todas coinciden en alteraciones a nivel hormonal.

Si bien la enfermedad más estudiada respecto a la anovulación es el Síndrome de Ovario Poliquístico, no es la única que puede generarlo, sin embargo, esta enfermedad ha permitido investigar mayormente la relación entre la anovulación con algunas otras complicaciones como la resistencia a la insulina.

La prueba oral de tolerancia oral de glucosa e índice HOMA pueden ser una herramienta asequible para la capacidad diagnóstica de resistencia a la insulina identificando a las pacientes con alto riesgo de complicación y mejorando su seguimiento, sin embargo, no existen estudios evaluando la capacidad diagnóstica comparativa entre estos índices en mujeres anovulatorias en población mexicana.

Por lo que comparar el modelo predictivo entre HOMA y curva de tolerancia oral a la glucosa es de gran utilidad clínica, en el servicio de Ginecología de nuestra institución con gran población con anovulación; ya que permite una mejor sobrevida a la mujer que tiene alto riesgo de desarrollar diabetes, implementando tempranamente medidas profilácticas y terapéuticas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

De acuerdo con los antecedentes, los trastornos del ciclo menstrual pueden presentarse hasta en un 30% de pacientes, siendo la forma más frecuente de anovulación el síndrome de ovario poliquístico hasta en un 21% del total.

Gracias al estudio del síndrome de ovario poliquístico se ha evidenciado la relación entre la anovulación y otras complicaciones hormonales, siendo una de ellas, la resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina ocasiona alteraciones en la homeostasis de la glucosa y los lípidos. Es una característica de la obesidad y un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, se ha visto la prevalencia de esta alteración en mujeres anovuladoras, con mayor prevalencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Desafortunadamente en el estado de Puebla no existe, al momento una estadística confiable que demuestre la prevalencia de casos de mujeres con anovulación y las complicaciones de dicha patología.

Si bien actualmente existen múltiples formas de diagnosticar la resistencia a la insulina, dos de ellas son el índice HOMA y la curva de la tolerancia a la insulina, aún no hay un consenso para el uso de alguna u otra prueba.

Por lo que la cuantificación correcta y confiable de la resistencia a la insulina es importante para el diagnóstico, el tratamiento, el pronóstico y la monitorización de pacientes, así como para la evaluación de fármacos.

Con esta investigación será posible encontrar herramientas diagnósticas y permitirá dar tratamiento preventivo oportuno para disminuir complicaciones.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

De acuerdo con lo descrito, se propone la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe diferencia entre la prueba de tolerancia a la insulina con el índice HOMA para el diagnóstico de resistencia a la insulina en pacientes anovulatorias de Ginecología del Hospital Universitario de Puebla?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Comparar la incidencia de resistencia a la insulina de acuerdo con la curva de insulina versus HOMA en pacientes anovulatorias.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de las pacientes con anovulación.
- Evaluar la incidencia de anovulación y resistencia a la insulina.
- Relacionar la incidencia de resistencia a la insulina de acuerdo con el tiempo de diagnóstico de anovulación.

## HIPÓTESIS

### HIPÓTESIS DE TRABAJO

H1: La prueba HOMA detectará mayor cantidad de pacientes anovulatorias con resistencia a la insulina, mientras que la curva de tolerancia a la insulina detectará menor cantidad.<sup>30</sup>

### HIPÓTESIS NULA

H0: La prueba HOMA detectará menor cantidad de pacientes anovulatorias con resistencia a la insulina, mientras que la curva de tolerancia a la insulina detectarán mayor cantidad.<sup>30</sup>

### HIPÓTESIS ALTERNA

HA: La prueba HOMA y la curva de tolerancia a la glucosa e insulina oral detectarán una cantidad igual de pacientes anovulatorias con resistencia a la insulina. <sup>30</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

- Tipo de estudio: **Proceso**.
- Finalidad del estudio: **Comparativo**.
- Secuencia temporal: **Transversal**.
- Inicio del estudio en relación a la cronología de los hechos: **Prospectivo**.

**Ubicación espacio temporal:**

Esta investigación se realizó en el Hospital Universitario de Puebla, ubicado en: Av 27 Pte, Los Volcanes, 72410 Heroica Puebla de Zaragoza, Pue.

Se integraron a pacientes de la consulta externa del servicio de Ginecología y Obstetricia en el periodo comprendido entre junio de 2023 a agosto de 2024 y a las cuales se aplicó ambas pruebas diagnósticas.

## **ESTRATEGIA DEL TRABAJO**

El presente protocolo se presentó al comité de investigación del Hospital Universitario de Puebla, una vez aprobado, se procedió de la siguiente forma.

- Previa autorización con carta consentimiento firmada, el investigador aplicó ambas pruebas diagnósticas a la paciente con anovulación que cumpla los criterios de selección descritas.
- Se administraron 75g de glucosa a la paciente en ayunas, revisando cada hora, por al menos dos horas, los niveles de insulina en sangre periférica.
- Para el resto de las variables, el investigador acudió al expediente clínico en busca de los expedientes de las pacientes en busca de las variables restantes.
- El investigador obtuvo la información (variables) de interés, las cuales fueron descritas en el apartado “Operacionalización de las variables” y “Herramienta de recolección de la información”.
- Posteriormente la información fue traspasada a una hoja de datos de Excel para la generación de una base de datos.
- La base de datos realizada en Excel fue tratada con el paquete estadístico SPSS en su versión 25 para Windows.
- Espacio temporal: Se evaluaron a las pacientes que acudieron a la consulta durante Junio 2023 a Agosto 2024; tomando posteriormente en cuenta un tiempo esperado para la conclusión del protocolo de 6 meses tras a su aceptación.

- El investigador se compromete a presentar los avances y resultados en cada ocasión que sean solicitados, esto, hasta la aprobación y terminación del proyecto de investigación o bien hasta su cancelación.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo con el tipo de estudio a realizar, se realizó un cálculo de tamaño muestral para una población infinita con un nivel de significancia del 95% y un error admitido del 5% y contemplando una población aproximada de 100 pacientes de acuerdo con los reportes en el periodo contemplado. Lewandoski et al (2019) reportaron dentro de sus resultados un valor de HOMA-IR medio de  $2.72 \pm 2.24$ , la prevalencia de resistencia a la insulina fue de 49.6%.<sup>27</sup>

Por lo que se espera que al menos un 49% de pacientes con anovulación padezcan de resistencia a la insulina, por tanto:

Si la población que deseamos estudiar es <b>FINITA</b> , y deseamos saber cuántos individuos del total tendremos que estudiar, la respuesta sería:																							
Seguridad:	95%	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: 80%;">Si no tuviéramos ninguna idea de dicha proporción utilizaríamos el valor de <math>p=0.5</math> (50%) que maximiza el tamaño muestral.</div>																					
Precisión:	5%																						
Proporción esperada al 49%:	0.49																						
Total, de la población:	100																						
<p>Formula: <math display="block">n = \frac{N * Z^2 * p * q}{d^2 * (N-1) + Z^2 * p * q}</math></p> <p>Donde:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 10px auto;"> <tr> <td style="width: 10%;">N=</td> <td style="width: 10%;">100</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">Total de la población</td> </tr> <tr> <td>Z <math>\alpha^2</math> =</td> <td>1.96<sup>2</sup></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">(Ya que la seguridad es del 95%)</td> </tr> <tr> <td>p =</td> <td>0.49</td> <td style="text-align: center;">Proporción esperada, en este caso será:</td> <td style="text-align: center;">49%</td> </tr> <tr> <td>q=</td> <td>0.51</td> <td style="text-align: center;">1-p</td> <td style="text-align: center;">(En este caso 1-0.49 = 0.51)</td> </tr> <tr> <td>d=</td> <td>0.05</td> <td style="text-align: center;">Precisión (en este caso deseamos un)</td> <td style="text-align: center;">5%</td> </tr> </table> <p style="margin-top: 20px;"> <math display="block">n = \frac{100 * 1.96^2 * 0.49 * 0.51}{0.05^2 * 99 + 3.8416 * 0.49 * 0.51} = ?</math> </p>				N=	100	Total de la población		Z $\alpha^2$ =	1.96 <sup>2</sup>	(Ya que la seguridad es del 95%)		p =	0.49	Proporción esperada, en este caso será:	49%	q=	0.51	1-p	(En este caso 1-0.49 = 0.51)	d=	0.05	Precisión (en este caso deseamos un)	5%
N=	100	Total de la población																					
Z $\alpha^2$ =	1.96 <sup>2</sup>	(Ya que la seguridad es del 95%)																					
p =	0.49	Proporción esperada, en este caso será:	49%																				
q=	0.51	1-p	(En este caso 1-0.49 = 0.51)																				
d=	0.05	Precisión (en este caso deseamos un)	5%																				

n=	$\frac{100}{0.2475}$	3.8416	+	$\frac{0.49}{0.96}$	0.51	=	?
n=	$\frac{96}{1.20}$				=	80	

**El tamaño muestral ajustado a las pérdidas:**

En este estudio es preciso estimar las posibles pérdidas de pacientes por razones diversas (pérdida de información, resultados no concluyentes, etc.) por lo que se debe incrementar el tamaño muestral respecto a dichas pérdidas.

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas se puede calcular de la siguiente forma:

Muestra ajustada a las pérdidas =  $n (1 / 1-R)$

- n = número de sujetos sin pérdidas (80)
- R = proporción esperada de pérdidas (10%)

Así por ejemplo si en el estudio esperamos tener un 10% de pérdidas, el tamaño muestral necesario sería:  $80 (1 / 1-0.1) = 88.8$

**Se requieren 89 pacientes** a las que les fue aplicada ambas pruebas diagnosticas para resistencia a la insulina.

**Tipo de muestreo**

**No Probabilístico.-** La probabilidad de selección no es la misma para toda la población. La muestra es escogida por medio de un proceso no aleatorizado.

**Por casos consecutivos.-** Consiste en elegir a cada unidad que cumpla con los criterios de selección dentro de un intervalo de tiempo específico o hasta alcanzar un número definido de pacientes.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN**

**Inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de anovulación.

- Pacientes tratadas en el HUP.
- Mujeres con IMC entre 18 y 34.9 kg/m<sup>2</sup>.
- Mujeres entre 16 a 45 años.

#### **Exclusión:**

- Falla ovárica confirmada.
- Uso de fármacos insulino-sensibilizantes o esteroides.
- Embarazo durante la realización de las pruebas diagnósticas.
- Antecedente de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica o evento vascular sistémico).
- Infección aguda al momento del estudio.
- Tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/min.

#### **Eliminación:**

- Pérdida de seguimiento.
- Fallecimiento por causas ajenas al estudio.

#### **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

##### Análisis univariado:

- Variables categóricas: Frecuencias y proporciones expresadas en porcentajes.
- Variables numéricas: Normalidad con Shapiro-Wilk, variables con distribución normal (media y desviación estándar), variables con distribución libre o no normal (mediana y rango intercuartílico).

##### Análisis bivariado:

- Variables categóricas: Prueba de Xi cuadrada.
- Variables numéricas: Prueba de Spearman y U de Man Whitney para variables con distribución no normal.

#### **VARIABLES (OPERACIONALIZACIÓN)**

<b>Variable dependiente.</b>
------------------------------

<b>Variable.</b>	<b>Definición operacional.</b>	<b>Definición conceptual.</b>	<b>Categoría.</b>	<b>Escala de medición.</b>
Resistencia a la insulina	Alteración metabólica que denota resistencia celular a la hormona,	Esta variable se obtendrá mediante la aplicación de ambas pruebas terapéuticas (HOMA y tolerancia oral a la glucosa).	Cualitativa. Dicotómica.	1. Si. 2. No.

<b>Variables de interés.</b>				
<b>Variable.</b>	<b>Definición operacional.</b>	<b>Definición conceptual.</b>	<b>Categoría.</b>	<b>Escala de medición.</b>
<b>Edad</b>	Tiempo de vida de un sujeto desde el nacimiento a la fecha actual.	Esta variable se obtendrá del expediente clínico de los pacientes.	Cuantitativa. Discreta.	<b>1. Edad en años.</b>
<b>Talla</b>	Refiere a la estatura o altura de la persona.	Esta variable se obtendrá de la revisión de expedientes clínicos.	Cuantitativa Continua	<b>1. Talla en centímetros</b>
<b>Peso</b>	Fuerza gravitacional universal que ejerce un cuerpo y con la que es atraída a la tierra.	Esta variable se obtendrá de la revisión de expedientes clínicos.	Cuantitativa Continua	<b>1. Peso en Kg</b>
<b>IMC</b>	Relación entre el peso y la estatura del paciente.	Esta variable se obtendrá del expediente clínico de los pacientes.	Cuantitativo. Continuo.	<b>1. IMC</b>
<b>Anovulación</b>	Trastorno menstrual caracterizado por ausencia de ovulación,	Esta variable se obtendrá del expediente clínico de los pacientes.	Cualitativa. Dicotómica.	1. Si. 2. No

	donde el periodo menstrual es irregular (>40 días) o bien esta completamente ausente.			
<b>Resultado prueba HOMA</b>	Resultado obtenido al aplicar el calculo de HOMA.	Esta variable se obtendrá del expediente clínico de los pacientes.	Cuantitativa Continua	<b>1. Puntuación HOMA-IR</b>
<b>Prueba HOMA anormal</b>	De acuerdo al punto de corte, la prueba es considerada o no como anormal y por tanto diagnostica.	Esta variable se obtendrá del expediente clínico de los pacientes.	Cualitativa. Dicotómica.	<b>1. Si. 2. No.</b>
<b>Resultado tolerancia a la glucosa oral</b>	Resultado de glucosa obtenido al momento de la prueba de tolerancia de glucosa.	Esta variable se obtendrá del expediente clínico de los pacientes.	Cuantitativa Continua	<b>1. Glucosa en mg/dl.</b>
<b>Prueba de tolerancia oral anormal</b>	De acuerdo al punto de corte, la prueba es considerada o no como anormal y por tanto diagnostica.	Esta variable se obtendrá del expediente clínico de los pacientes.	Cualitativa. Dicotómica.	<b>1. Si. 2. No.</b>

Se identificaron pacientes de entre 16 y 45 años, sin criterios de exclusión

Se explicó el procedimiento y las pacientes firmaron la carta de consentimiento informado

Se realizará la curva de insulinemia y HOMA-IR en pacientes de Ginecología durante el seguimiento de consulta externa

Se recabarán los resultados en formato Excel

Se analizarán los resultados en programa estadístico.

#### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

“COMPARACIÓN ENTRE LA PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL DE GLUCOSA E ÍNDICE HOMA PARA EL DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES ANOVULATORIAS DE GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA”							
ACTIVIDAD 2024	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Elaboración del protocolo	R						
Registro del proyecto		R					

Aplicación del instrumento			R	R	R		
Elaboración de base de datos				R	R		
Captura de información					R		
Análisis Estadísticos						R	R
Presentación de Resultados							R

**P:** Programado  
**R:** Realizado

**ASPECTOS ÉTICOS**

La investigación se apega a las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el INAI, en Materia de Investigación para la Salud y Protección de Datos Personales.

Debido a que la investigación se basara en una base de datos de una investigación previa, de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, la investigación se clasifica como:

“Investigación con riesgo mínimo”

Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

Se respetarán en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo con lo descrito en la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Estará apegado el trabajo de acuerdo al código de Nuremberg que refiere: Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano; El experimento debe ser útil para el bien de la sociedad, irremplazable por otros medios de estudio y de la naturaleza que excluya el azar; El experimento debe ser diseñado de tal manera que los resultados esperados justifiquen su desarrollo; El experimento debe ser ejecutado de tal manera que evite todo sufrimiento físico, mental y daño innecesario; Deben hacerse preparaciones cuidadosas y establecer adecuadas condiciones para proteger al sujeto experimental contra cualquier remota posibilidad de daño, incapacidad y muerte; El experimento debe ser conducido solamente por personas científicamente calificadas; Durante el curso del experimento, el sujeto humano debe tener libertad para poner fin al experimento si ha alcanzado el estado físico y mental en el cual parece imposible continuarlo.

De igual manera se encontrará la investigación bajo la tutoría de la Declaración de Helsinki que menciona que: La investigación biomédica que implica a personas debe concordar con los principios científicos aceptados universalmente y en un conocimiento minucioso de la literatura científica; El diseño y la realización de cualquier procedimiento experimental que implique a personas debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe presentarse a la consideración, comentario y guía de un comité de ética.

La investigación biomédica que implica a seres humanos debe ser realizada clínicamente por personas científicamente cualificadas y bajo la supervisión de un facultativo clínicamente competente; La investigación biomédica que implica a personas no puede llevarse a cabo lícitamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente para las personas; Todo proyecto de investigación que implique a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las personas como para terceros. La salvaguardia de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad; Debe respetarse siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad.

Deben adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir a la mínima el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad; En la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a preservar la exactitud de los resultados obtenidos. Los informes sobre experimentos que no estén en consonancia con los principios expuestos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

En toda investigación en personas, cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear. Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación.

Seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito; En el caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe ser otorgado por el tutor

legal en conformidad con la legislación nacional. Si una incapacidad física o mental imposibilita obtener el consentimiento informado, o si la persona es menor de edad, en conformidad con la legislación nacional la autorización del pariente responsable sustituye a la de la persona. Siempre y cuando el niño menor de edad pueda de hecho otorgar un consentimiento, debe obtenerse el consentimiento del menor además del consentimiento de su tutor legal; El protocolo experimental debe incluir siempre una declaración de las consideraciones éticas implicadas y debe indicar que se cumplen los principios enunciados en la presente Declaración.

El Informe Belmont identifica tres principios éticos básicos: respeto por las personas o autonomía, beneficencia y justicia.

Justicia: Este principio supone reconocer que todos los seres humanos son iguales y deben tratarse con la misma consideración y respeto, sin establecer otras diferencias entre ellos que las que redunden en beneficio de todos, y en especial de los menos favorecidos. Para ello es necesario distribuir los beneficios y las cargas de la investigación de forma equitativa.

No Maleficencia: El principio de no maleficencia obliga a no infligir daño a los participantes en el estudio, ya que su protección es más importante que la búsqueda de nuevo conocimiento o el interés personal o profesional en el estudio. Por lo tanto, deben asegurarse la protección, seguridad y bienestar de los participantes, lo que implica, entre otras cosas, que los investigadores deben tener la calidad y experiencia suficientes y que los centros donde se realiza el estudio deben ser adecuados.

Beneficencia: Este principio supone procurar favorecer a los sujetos de la investigación, no exponiéndolos a daños y asegurando su bienestar. Los riesgos e incomodidades para las personas participantes deben compararse con los posibles beneficios y la importancia del conocimiento que se espera obtener, de manera que la relación sea favorable.

Autonomía: El principio de respeto por las personas o de autonomía se relaciona con la capacidad de una persona para decidir por ella misma. Dado que esta capacidad puede estar disminuida por diferentes motivos, como en los casos de ignorancia, inmadurez o incapacidad psíquica, cualquiera que sea su causa, o por

restricciones a la libertad (como el caso de las prisiones), estos grupos vulnerables deben ser especialmente protegidos.

## **RECURSOS DISPONIBLES**

### **RECURSOS HUMANOS**

Asesor metodológico: M.C. Alonso Antonio Collantes Gutiérrez. (Médico especialista en Ginecología y Obstetricia); Asesor experto: M.C. Alejandro Morales López, quienes participarán en la elaboración de la metodología de investigación, análisis y presentación de resultados.

Investigador asociado: Dra. Evelin Matías Benítez (Médico residente de la especialidad en Ginecología y Obstetricia); participara en la elaboración de marco teórico, elaboración de la metodología de la investigación, análisis e interpretación de resultados.

### **RECURSOS MATERIALES**

Se cuenta con los propios de la Infraestructura hospitalaria y los propios de los investigadores, material bibliográfico, biblioteca, equipo de cómputo, material de papelería, impresora, internet y paquete de análisis estadístico SPSS.

### **RECURSOS FINANCIEROS**

Los propios del HUP y de los investigadores, no existe conflicto de intereses.

### **FORTALEZAS**

Exclusión de individuos con alteraciones del metabolismo de la glucosa

Evaluación en pacientes anovulatorias

### **LIMITACIONES**

Sin realización de pinza euglucémica hiperinsulinémica.

Muestreo por conveniencia.

Población con sobrepeso.

## RESULTADOS

Esta investigación se realizó en el Hospital Universitario de Puebla, diseñado y estructurado bajo los lineamientos establecidos por el comité local de ética e investigación, con el objetivo de: comparar la incidencia de resistencia a la insulina de acuerdo con la curva de tolerancia a la glucosa e insulina versus HOMA para el diagnóstico de resistencia a la insulina en pacientes anovulatorias.

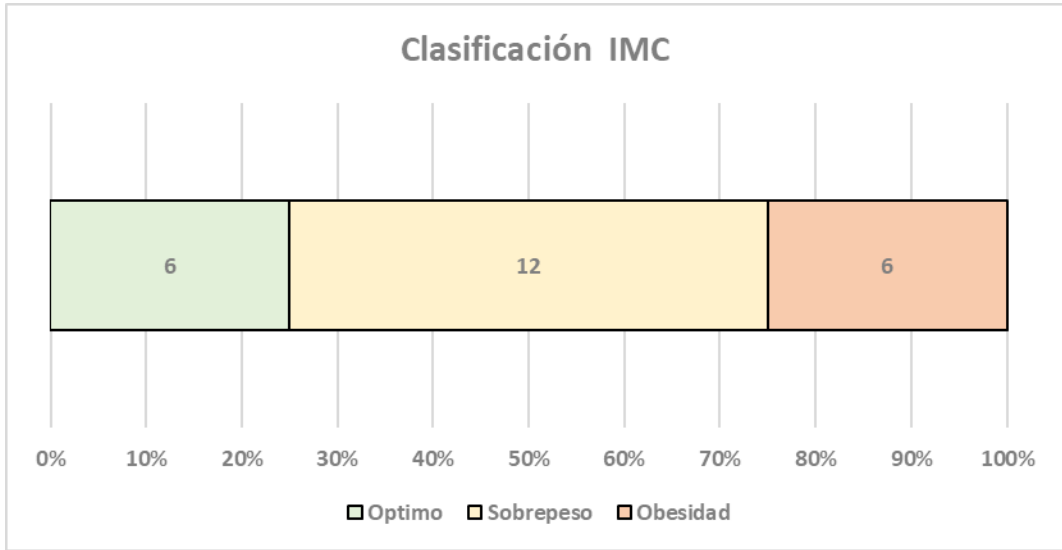
Se evaluaron un total de N=24 casos de pacientes del sexo femenino, las cuales de acuerdo con la clasificación del IMC el 25% (n=6) se encontraban en un peso óptimo, el 50% (n=12) en sobrepeso y el 25% (n=6) restante en obesidad (Gráfico 1); en cuanto a la resistencia a la insulina, de acuerdo con el método HOMA el 62.5% (n=15) presentaban aparente resistencia a la insulina, sin embargo, mediante la curva de insulina a las 2 horas, solo el 4.2% (n=1) presentaron posible resistencia (Gráfico 2) y el 95.8% (n=23) restantes no tenían resistencia a la insulina (Gráfico 3) (Tabla1).

Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población			
Casos totales		N=24	100%
		n	%
Sexo	Femenino	24	100
IMC	Óptimo	6	25
	Sobrepeso	12	50
	Obesidad	6	25
HOMA	Sin resistencia (<2.6)	9	37.5
	Con resistencia (>2.6)	15	62.5
Insulina (2h)	Sin resistencia (<100 U/ml)	23	95.8
	Probable resistencia (100-150 U/ml)	1	4.2

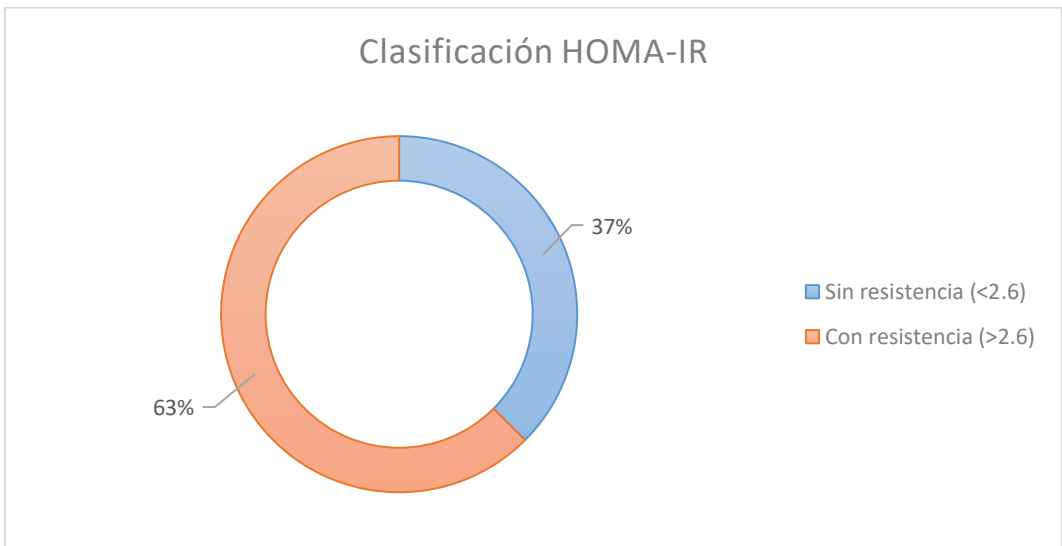
Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

Gráfico 1.



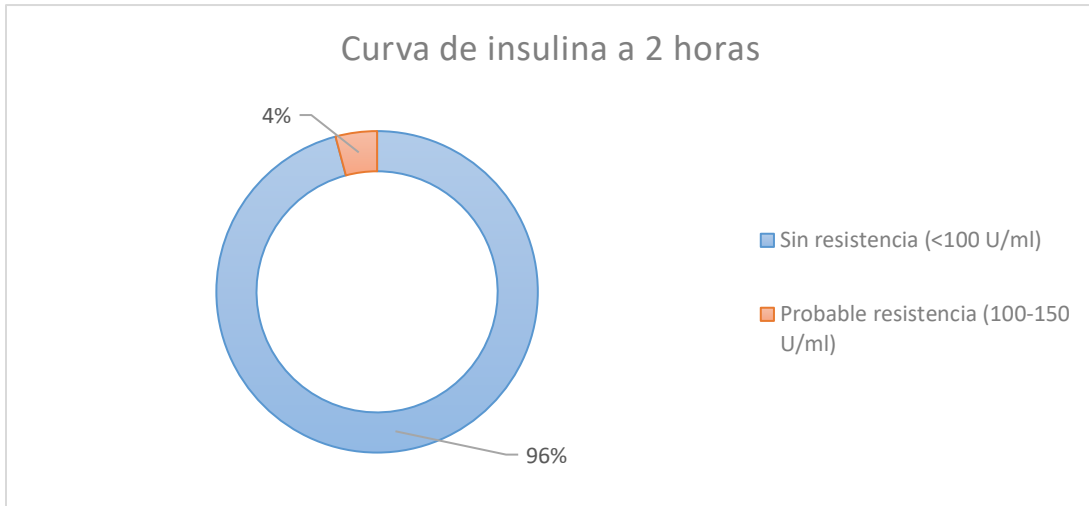
Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

Gráfico 2.



Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

Gráfico 3.



Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla

La media de edad de las pacientes fue de 33.42 años (+/- 8.13), la talla media fue de 1.55m (+/- 0.05), el peso medio fue de 71.4kg (+/- 20.79), al aplicar la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, se demostró que solo la talla presentaba una distribución normal ( $p > 0.05$ ), el resto de las variables conservaban distribuciones libres o no normales ( $p < 0.05$ ) (Tabla 2).

Tabla 2.

Tabla 2. Variables numéricas			
Variable	Apartado	Valor	Sig
Edad (años)	Media	33.42	0.021
	DE	8.13	
	Mediana	34.5	
	RIC	17	
Talla (m)	Media	1.55	0.331*
	DE	0.05	
	Mediana	1.55	
	RIC	0.07	
Peso (kg)	Media	71.4	0.000
	DE	20.79	
	Mediana	68.25	
	RIC	18	
IMC	Media	29.48	0.002

DE	7.56
Mediana	27.94
RIC	6.37

*\*Shapiro-Wilk: distribuciones normales*

Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

En cuanto a las variables de laboratorio, la glucosa media en ayuno fue de 93.67 mg/dl (+/- 7.23), la puntuación HOMA media fue de 4.1 (+/- 4.23), la media de insulina en ayuno fue de 17.6 (+/- 18.76), a una hora de 129.4 (+/- 103.1) y a las 2 horas 57.96 (+/- 27.63), así mismo, se demostró que las variables glucosa e insulina a las 2 horas presentaban distribuciones normales ( $p > 0.05$ ), mientras que el resto de las variables conservaron una distribución libre o no normal ( $p < 0.05$ ) (Tabla 3).

Tabla 3.

Tabla 3. Variables de laboratorio			
Variable	Apartado	Valor	Sig
Glucosa (ayuno)	Media	93.67	0.742*
	DE	7.23	
	Mediana	93	
	RIC	11	
HOMA	Media	4.1	0.000
	DE	4.23	
	Mediana	3.07	
	RIC	2.35	
Insulina (ayuno)	Media	17.6	0.000
	DE	18.76	
	Mediana	12.9	
	RIC	10	
Insulina (1h)	Media	129.4	0.000
	DE	103.1	
	Mediana	107.5	
	RIC	98.62	
Insulina (2h)	Media	57.96	0.364*
	DE	27.63	
	Mediana	54.05	
	RIC	50.1	

*\*Shapiro-Wilk: distribuciones normales*

Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

Contemplando que la puntuación HOMA y la medición de la insulina a dos horas presentan distribuciones diferentes, se realizó una prueba de correlación de Spearman, encontrando un coeficiente de correlación de  $S=0.806$  ( $p 0.000$ ), es decir, una correlación muy fuerte, con alta significancia, lo que explica que, a mayor nivel de insulina a las dos horas, la puntuación HOMA también será mayor, siendo esto confiable (Tabla 4).

Tabla 4.

Tabla 4. Correlación de Spearman: HOMA y Curva de Insulina (2h)			
		HOMA	Insulina (2h)
HOMA	Coeficiente de correlación	1	<b>0.806*</b>
	Sig. (bilateral)		<b>0.000*</b>
	N	24	24

Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

Tabla 5.

### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de HOMA puntaje es la misma entre las categorías de HOMA clasificado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.000 <sup>1</sup>	Rechazar la hipótesis nula.
2	La distribución de INSULINA AYUNO es la misma entre las categorías de HOMA clasificado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.000 <sup>1</sup>	Rechazar la hipótesis nula.
3	La distribución de INSULINA 1 HORA es la misma entre las categorías de HOMA clasificado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.008 <sup>1</sup>	Rechazar la hipótesis nula.
4	La distribución de INSULINA 2 HRS es la misma entre las categorías de HOMA clasificado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.000 <sup>1</sup>	Rechazar la hipótesis nula.
5	La distribución de Edad (años) es la misma entre las categorías de HOMA clasificado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.640 <sup>1</sup>	Retener la hipótesis nula.
6	La distribución de Talla (m) es la misma entre las categorías de HOMA clasificado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.194 <sup>1</sup>	Retener la hipótesis nula.
7	La distribución de Peso (kg) es la misma entre las categorías de HOMA clasificado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.000 <sup>1</sup>	Rechazar la hipótesis nula.
8	La distribución de IMC es la misma entre las categorías de HOMA clasificado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.000 <sup>1</sup>	Rechazar la hipótesis nula.
9	La distribución de GLUCOSA AYUNO es la misma entre las categorías de HOMA clasificado.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.012 <sup>1</sup>	Rechazar la hipótesis nula.

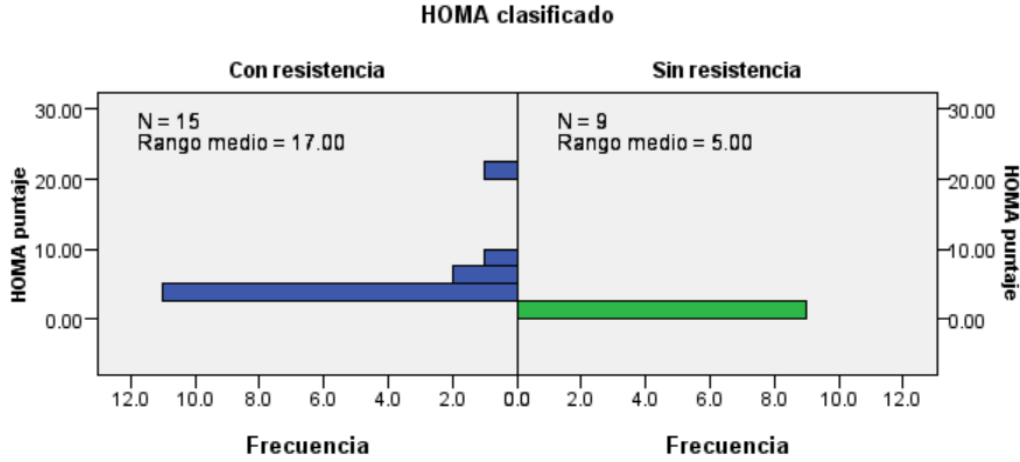
Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de .05.

<sup>1</sup>Se muestra la significación exacta para esta prueba.

Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

Posteriormente se realizó una prueba U de Mann Withney para variables numéricas en dos grupos (Con resistencia a la insulina y sin resistencia a la insulina según HOMA), encontrando primero por evidentes razones que el puntaje es diferente entre ambos grupos, siendo menor en los que no tienen resistencia y siendo mayor en los que si tienen resistencia (Gráfico 4).

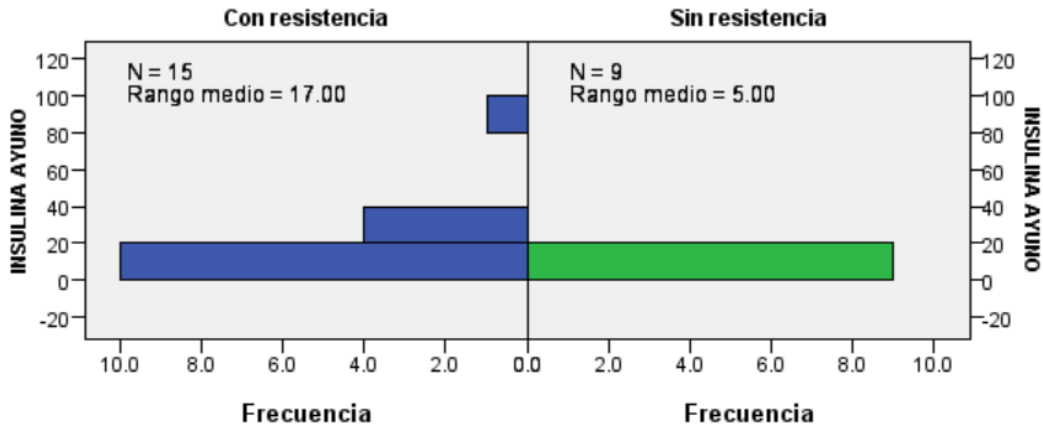
Gráfico 4.



Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla

La insulina en ayuno, a la hora y a las dos horas de la carga demostraron ser mayores en el grupo de pacientes con resistencia y menores en pacientes sin resistencia (Gráfico 5-7), lo que demuestra coherencia y plausibilidad biológica; así mismo se encontró que variables somatométricas como el peso y el IMC son diferentes entre grupos, siendo mayores en los pacientes con resistencia según HOMA y menores en los pacientes sin resistencia (Gráfico 8-9); otro punto esperado y que demuestra la función fisiológica es una diferencia en la glucosa al compararla entre grupos, siendo mayores los niveles de glucosa en pacientes con resistencia y menores en pacientes sin resistencia (Gráfico 10).

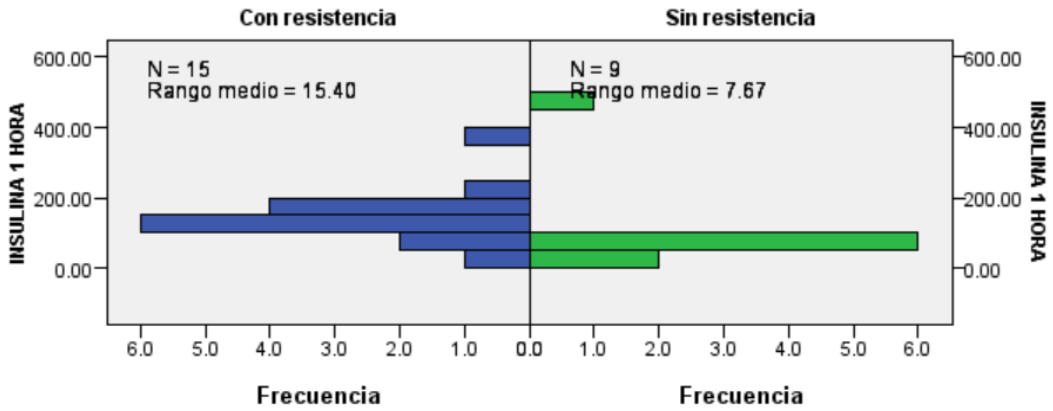
**Gráfico 5**  
**HOMA clasificado**



Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

Gráfico 6.

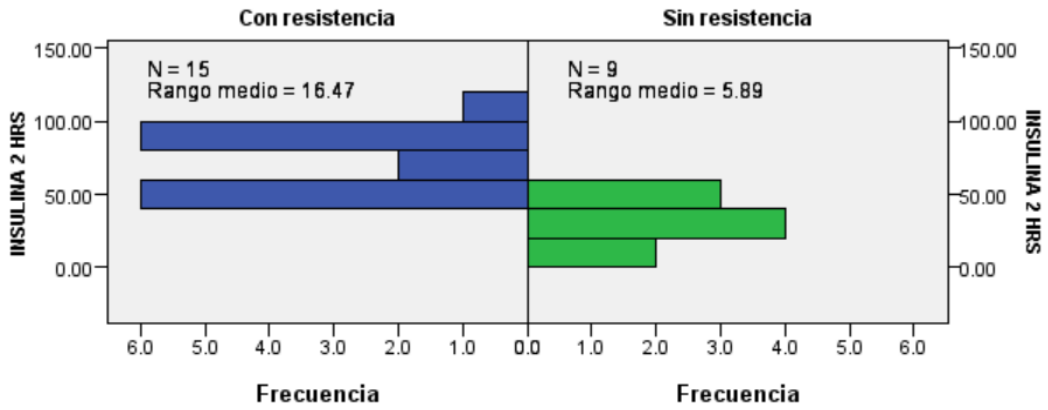
HOMA clasificado



Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

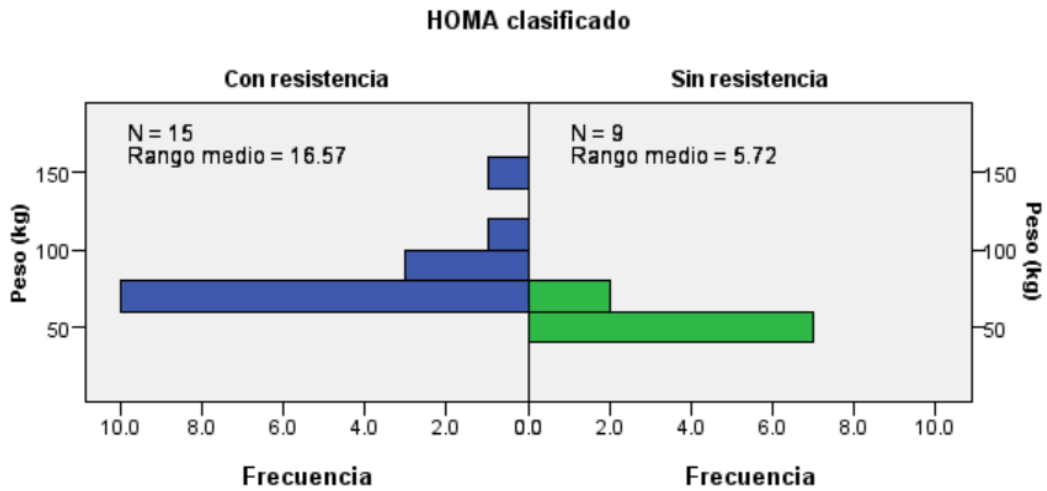
Gráfico 7.

HOMA clasificado



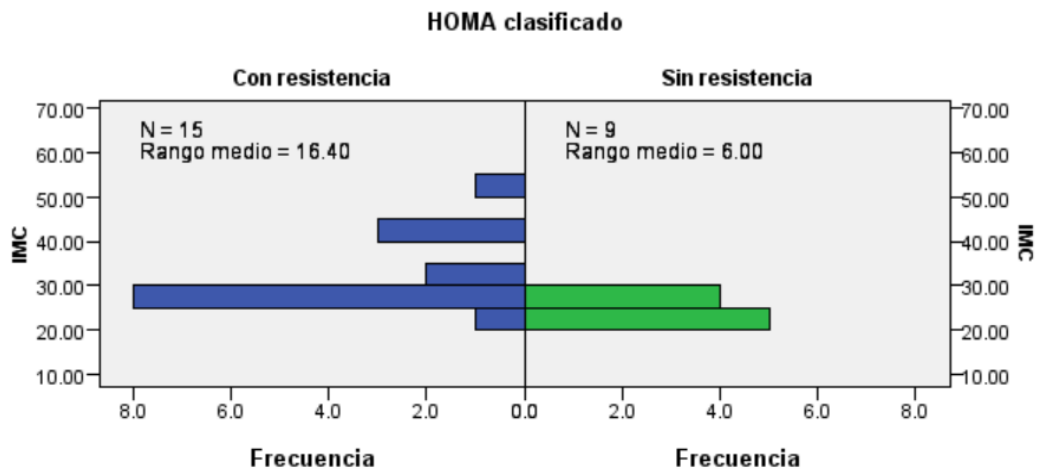
Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

Gráfico 8.



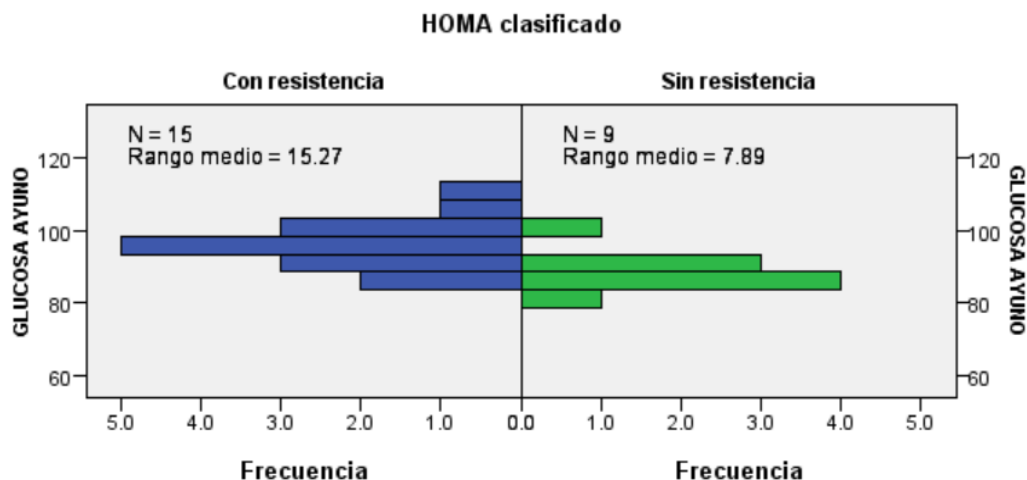
Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

Gráfico 9.



Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

Gráfico 10.



Realizó: Evelin Matías Benítez, Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Puebla, Puebla.

## DISCUSIÓN

Previa comparación de los hallazgos con las investigaciones actuales, en un ejercicio académico se puntualizaran las fortalezas y debilidades de esta investigación; la principal debilidad fue el conseguir la muestra, ya que, la realización de la curva de insulina es un procedimiento que no suele realizarse de rutina, por lo que no se pudieron conseguir a muchas pacientes que contaran con este estudio para poder integrarse a la muestra; la principal fortaleza fue la evaluación de las variables en su estado más puro, no realizando categorizaciones que generan pérdida de información, pudiendo entonces aplicar pruebas estadísticas que aportan mayor información que solo incidencias y comparar los porcentajes.

La realización de esta investigación tiene su importancia en el tipo de población evaluada, en primera instancia, las pacientes eran pacientes con anovulación, por lo que tienden a tener alteraciones hormonales, sumado a ello, gran parte de la población vive con sobrepeso y obesidad, un estado constante de inflamación que predispone entre otras enfermedades a la resistencia a la insulina (RI), además de la presencia de diversas alteraciones en el metabolismo de tipo lipídicas,

glucosídicas y proteicas, ya que, la RI ocasiona un aumento en la secreción de insulina por parte del páncreas, dando como resultado un estado hiperinsulínico de tipo compensatorio (11).

Para establecer el diagnóstico de resistencia a la insulina, se planteó una comparación entre dos métodos, el HOMA-IR y la curva de insulina a las dos horas tras una carga de glucosa que puede ser vía oral o intravenosa, ambos métodos son aceptados para poder establecer un diagnóstico de RI, aunque la curva de insulina es considerada el Gold Estándar (16), al comparar estos dos métodos, se encontró una gran diferencia, de acuerdo con el HOMA el 62.5% de la población aparentemente presentaban resistencia a la insulina, mientras que con el método de la curva de insulina a las dos horas solo el 4.1% presentaron una probable resistencia.

Aunque si bien, el índice HOMA es un método internacionalmente aceptado para poder determinar resistencia a la insulina tomando como parámetros a la insulina pancreática en ayuno y la glucosa plasmática, es una formula que puede sobreestimar gran cantidad de casos (17,18), como fue el caso de nuestra investigación, donde categorizó hasta 64% de casos con aparente resistencia a la insulina, esto se debe a que, como se ha evidenciado en algunas investigaciones, el punto de corte no debe aplicarse de igual forma en todas las poblaciones (32).

En México existen al menos dos investigaciones en las que se establecieron puntos de corte para poder determinar la resistencia a la insulina de acuerdo con la formula HOMA-IR, ambos puntos de corte son de 1.08 para población general y de 2.6 para mujeres no embarazadas (33,34), en nuestra investigación tomamos el 2.6 como punto de corte, ya que este valor se obtuvo en el Instituto de Perinatología de la Ciudad de México, sin embargo, a pesar de tomar dicho valor, aparentemente hubo una sobre estimación de casos de resistencia a la insulina.

El punto de corte a considerar para establecer o no la resistencia a la insulina de acuerdo con la fórmula HOMA es el punto clave a determinar, ya que, al evaluar las variables en su estado más puro, numérico, se obtuvo una correlación fuerte con una alta significancia la cual demuestra una relación directamente proporcional, a medida que el valor de insulina a las dos horas es mayor, la puntuación HOMA-IR

lo será también, esta correlación nos permite asegurar que ambos métodos pueden ser utilizados para el mismo fin, sin embargo, tal como se ha mencionado, el principal problema es establecer un adecuado punto de corte para el HOMA-IR.

Los hallazgos de nuestra investigación, como la correlación entre la insulina y la puntuación del HOMA-IR no son hallazgos incidentales ya que en investigaciones previas, ya se ha encontrado esta relación fuerte entre los niveles de insulina con el HOMA-IR, además del IMC y la glucosa en ayunas (31), de forma paralela, en nuestra investigación también se encontró que el peso, el IMC y la glucosa están relacionadas con el HOMA-IR, siendo valores más elevados, es decir peso e IMC más grande, así como valores de glucosa más elevados con una puntuación HOMA-IR más elevada.

Por tanto, con los hallazgos de esta investigación podemos demostrar que ambos métodos son válidos, pero existe un problema de sobreestimación al clasificar la puntuación HOMA-IR, debido al uso de un punto de corte basado en otras poblaciones.

## **CONCLUSIONES**

De acuerdo con los resultados obtenidos, se descarta la hipótesis nula y se acepta la hipótesis de trabajo, ya que la prueba HOMA logro detectar una mayor frecuencia de pacientes con aparente resistencia a la insulina en comparación con la curva de tolerancia (62.5% vs 4.2%), lo que habla de que el calculo de la HOMA-IR puede subestimar los casos con resistencia a la insulina, sin embargo, al aplicar el Gold-Estándar la proporción cae abruptamente.

Por otra parte, se realizó una correlación de Spearman entre el puntaje de la prueba HOMA y el valor de resistencia a la insulina a las 2 horas de la carga de glucosa, que dio como resultado un valor de 0.80 ( $p < 0.05$ ), por lo que se puede asegurar con total seguridad una relación directamente proporcional, a mayor nivel de insulina, mayor puntaje en el HOMA-IR, el error de la clasificación puede deberse al punto de corte establecido, ya que este puede variar de población en población.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.-Rodríguez, M. J., & Curell, N. (2017). El ciclo menstrual y sus alteraciones. *Pediatría Integral*, 21(5), 304-311. (link unavailable) (si está disponible, si no, se puede utilizar la URL que proporcionaste)
- 2.-Granda Morales, N. H., Jácome Puga, J. E., Vera Egas, K. E., & Cartagena Onofre, C. G. (2021). Anovulación. Causas y tratamientos. *RECIAMUC*, 5(1), 248-257. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.26820/reciamuc/5.\(1\).ene.2021.248-257](http://dx.doi.org/10.26820/reciamuc/5.(1).ene.2021.248-257)
- 3.-Pérez Agudelo, L. E. (2021). Anovulación y amenorrea secundaria: Enfoque fácil y práctico. *Revista Médica*, 28(2), 85-102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18359/rmed.4853>
- 4.- De la Fuente A. Trastornos ovulatorios, clasificación de los trastornos ovulatorios. Instituto europeo de fertilidad [Internet] 2016. Disponible en: <https://www.iefertilidad.com/blog/trastornos-ovulatorios-clasificacion-de-los-trastornos-ovulatorios/>
- 5.- GOM. (2011). Diagnóstico y tratamiento de la anovulación. *Ginecología y Obstetricia de México*, 79(11), 683-696. <https://ginecologiayobstetricia.org.mx/articulo/diagnostico-y-tratamiento-de-la-anovulacion>
- 6.- Núñez E, Beltrán B, López MA, Bustillo MC. Trastorno anovulatorio, un enfoque actualizado a las necesidades de la población. *Revista Médica Hondureña* [Internet]

2015;83(1-2):82–89.

Disponible

en:

<https://camjol.info/index.php/RMH/article/view/12793>

7.- Moran, C., Hernández, M., Cravioto, M. C., Porias, H. L., Malacara, J. M., & Bermúdez, J. A. (2006). Síndrome de ovario poliquístico. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 14(1), 7-12. Disponible en: [chrome-extension://mhnlakgilnojmhinhkckjpnpcpbhabphi/pages/pdf/web/viewer.html?file=https%3A%2F%2Fendocrinologia.org.mx%2Fpdf%2F06\\_Sindrome\\_ovario\\_poliquistico\\_2006.pdf](chrome-extension://mhnlakgilnojmhinhkckjpnpcpbhabphi/pages/pdf/web/viewer.html?file=https%3A%2F%2Fendocrinologia.org.mx%2Fpdf%2F06_Sindrome_ovario_poliquistico_2006.pdf)

8.- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (2016). Estudio y tratamiento de la anovulación en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Progresos en Obstetricia y Ginecología*, 59, 505-516. Disponible en: <blob:chrome-extension://mhnlakgilnojmhinhkckjpnpcpbhabphi/26614d38-204c-41f2-88c3-733f01c15a32>

9.- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., ... (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: The complete task force report. *Fertility and Sterility*, 91(2), 456–488. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035

10.- Jakubowicz, D. (2002). Rol de la insulina en la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico. *Medwave*, 2(10), e756. doi: 10.5867/medwave.2002.10.756

11.- Pollak, C. F. (2016). Resistencia a la insulina: verdades y controversias. *j.rmclc.2016.04.006* *Las Condes*, 27(2), 171-178. doi: 10.1016/j.rmclc.2016.04.006

12.- Sir, P., Preisler, J., & Magendzo, A. (2013). Síndrome de ovario poliquístico: Diagnóstico y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 818-826. doi: 10.1016/s0716-8640(13)70229-3

13.- Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews*, 33(6), 981-1030. doi: 10.1210/er.2011-1034

14.- Sakumoto, T., Tokunaga, Y., Tanaka, H., Nohara, M., Motegi, E., Shinkawa, T., (2010). Insulin resistance/hyperinsulinemia and reproductive disorders in infertile women. *Reproductive Medicine and Biology*, 9(4), 185–190. doi: 10.1007/s12522-010-0062-5

15.- Felman A. Resistencia a la insulina: Causas, síntomas y prevención. *Medical news today* [Internet] 2021. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/resistencia-a-la-insulina>

16.- Martínez, A., Maldonado, J., & López, M. (2011). Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 68(5), 397-404. Recuperado de: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462011000500010&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000500010&lng=es).

17.- Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 27(6), 1487-1495. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487

18.- Katz, A., Nambi, S. S., Mather, K., Baron, A. D., Follmann, D. A., Sullivan, G., ... (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(7), 2402-2410. doi: 10.1210/jcem.85.7.6661

19.- Flores, D. M. (2020). Resistencia a la insulina estudio diagnostico y tratamiento. *Recimundo*, 4(4), 488-494. doi: 10.26820/recimundo/4.(4).noviembre.2020.488-494

20.- Speroff, L., Taylor, H. S., Lubna, P., & Emre, S. (2019). *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad* (9a ed.). Wolters Kluwer.

21.- Cederholm, J., & Wibell, L. (1990). Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 10(2), 167-175. doi: 10.1016/0168-8227(90)90040-Z

22.- Gutt, M., Davis, C. L., Spitzer, S. B., Llabre, M. M., Kumar, M., Czarnecki, E. M., et al. (2000). Validation of the insulin sensitivity index (ISI<sub>0,120</sub>): comparison with other measures. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 47(3), 177-184. doi: 10.1016/S0168-8227(99)00116-3

- 23.- Amisi, C. A. (2022). Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: An update. *World Journal of Diabetes*, 13(3), 129-149. doi: 10.4239/wjd.v13.i3.129
- 24.- Matsuda, M. (2010). Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(2), 79-86. doi: 10.1016/j.numecd.2009.07.007
- 25.- Armanini, D., Boscaro, M., Bordin, L., & Sabbadin, C. (2022). Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: Focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4110. doi: 10.3390/ijms23084110
- 26.- Davinelli, S., Nicolosi, D., Di Cesare, C., Scapagnini, G., & Di Marco, R. (2020). Targeting metabolic consequences of insulin resistance in polycystic ovary syndrome by D-chiro-inositol and emerging nutraceuticals: A focused review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 987. doi: 10.3390/jcm9040987
- 27.- Singh, J. R., Jain, A., Wadhwa, N., Tilak, & Ahirwar, A. K. (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. doi: 10.1515/almed-2022-0050
- 28.- Lewandowski, K. C., Skowrońska-Jóźwiak, E., Łukasiak, K., Gałuszko, K., Dukowicz, A., Cedro, M., et al. (2019). How much insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Comparison of HOMA-IR and insulin resistance (Belfiore) index models. *Archives of Medical Science*, 15(3), 613-618. doi: 10.5114/aoms.2019.82672
- 29.- Hernández, J. A., Tuero, A., & Vargas, D. (2011). Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. *Revista Cubana de Endocrinología*, 22(2), 69-77.
- 30.- Amador, N., Espinoza, G., Guizar, J. M., González, M., & Alpizar, M. (2001). Comparación del HOMA IR con el modelo mínimo para medir sensibilidad a la

insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Revista de Investigación Clínica*, 53(2), 407-412.

31.- Negishi, H., Nakao, K., Kimura, M., Takenaka, H., & Horikawa, M. (2015). Insulin resistance in nonobese Japanese women with polycystic ovary syndrome is associated with poorer glucose tolerance, delayed insulin secretion, and enhanced insulin response. *Reproductive Medicine and Biology*, 14(3), 123-129. doi: 10.1007/s12522-015-0204-x

32.- Almeda-Valdés, P., Bello-Chavolla, O. Y., Caballeros-Barragán, C. R., Gómez-Velasco, D. V., Viveros-Ruiz, T., Vargas-Vázquez, A., et al. (2018). Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gaceta Médica de México*, 154(92). Recuperado de <https://www.incmnsz.mx/2020/uiem/Publicaciones/Indices%20para%20la%20evaluacion%20de%20la%20resistencia%20a%20la%20insulina%20en%20individuos%20mexicanos%20sin%20diabetes.pdf>

33.- Reyes-Muñoz, E., Martínez-Herrera, E. M., Ortega-González, C., Arce-Sánchez, L., Ávila-Carrasco, A., & Zamora-Escudero, R. (2017). Valores de referencia de HOMA-IR y QUICKI durante el embarazo en mujeres mexicanas. *Ginecología y Obstetricia de México*, 85(5). Recuperado de [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0300-90412017000500306](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000500306)

34.- Aradillas-García, C., Vega-Cárdenas, M., Flores-Sánchez, J., Torres-Rodriguez, M. L., Sánchez-Armás Capello, O., Vargas-Morales, J. M., et al. (2022). Distribution of TyG index and homeostasis model assessment insulin resistance for the evaluation of insulin sensitivity on late adolescence in Mexicans. *Nutrición Hospitalaria*, 39(6). Recuperado de <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v39n6/0212-1611-nh-39-6-1349.pdf>

## ANEXOS

### HERRAMIENTA

<b>BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA</b>			
<b>FACULTAD DE MEDICINA</b>			
<b>HOSPITAL UNIVERISTARIO PUEBLA</b>			
Instrumento de recolección de información.			
<b>“COMPARACIÓN ENTRE LA PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL DE GLUCOSA E INSULINA CON EL ÍNDICE HOMA PARA EL DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES ANOVULATORIAS DE GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA”</b>			
<b>FOLIO:</b>		<b>FECHA:</b>	
Recolección de información:			
Edad: ____ años.			
Talla: ____ cm.      Peso: ____ kg.      IMC: _____.			
Tiempo con anovulación: _____ meses.			
Causa de anovulación: _____.			

## RESISTENCIA A LA INSULINA

Diagnóstico de resistencia a la insulina: Si \_\_\_\_ . No \_\_\_\_ .

Resultado prueba HOMA: \_\_\_\_\_ .

Resultado HOMA anormal: Si \_\_\_\_ . No \_\_\_\_ .

Resultado prueba oral de tolerancia a la glucosa: \_\_\_\_\_ mg/dl.

Resultado anormal de tolerancia oral a glucosa: Si \_\_\_\_ . No \_\_\_\_ .

***Realizado por: Evelin Matías Benítez / Residente de Ginecología y Obstetricia,  
Hospital Universitario de Puebla.***