



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Máster en Nutrición y Metabolismo

Especialidad en Nutrición Clínica

**Efectos de la suplementación con omega-3 sobre los marcadores hormonales
en mujeres con síndrome de ovario poliquístico: metaanálisis**

Trabajo de Fin de Máster

Por: Johanna Antonella Campoverde Toala

Tutor académico: José Antonio Fernández

Tutor profesional: Eva Martínez López

Barcelona 2025

Índice

1. Introducción	1
2. Hipótesis y objetivos	5
2.1. Hipótesis:	5
2.2. Objetivo central:	5
2.3. Objetivos específicos:	5
3. Materiales y métodos	6
3.1. Estrategia de búsqueda	6
3.2. Criterios de inclusión y exclusión	6
3.3. Evaluación del riesgo de sesgo	7
3.4. Análisis estadístico	7
4. Resultados	8
4.1. Características de los estudios incluidos	9
4.2. Metaanálisis	11
4.2.1. Efecto de la suplementación con omega-3 sobre la testosterona total	11
4.2.1.1. Análisis de sensibilidad	12
4.2.2. Efecto de la suplementación con omega-3 sobre la insulina basal	13
5. Discusión	14
6. Conclusiones	17
7. Bibliografía	18
8. Abreviaturas	22

Resumen

Objetivos: evaluar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los marcadores hormonales en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Metodología: la búsqueda bibliográfica se realizó en tres bases de datos (PubMed, Web of Science y Cochrane) sin restricciones de idioma ni año de publicación. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados con grupo placebo, que reportaran efectos sobre al menos un marcador hormonal como desenlace principal o secundario tras la intervención. El análisis estadístico se realizó mediante un modelo de efectos aleatorios utilizando la diferencia de medias estandarizada como medida de efecto. Se evaluó la heterogeneidad mediante I^2 y la Q de Cochran, y se exploró el sesgo de publicación mediante pruebas de Egger, Begg y funnel plot. Se realizó un análisis de sensibilidad para identificar estudios influyentes.

Resultados: se seleccionaron seis estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. El metaanálisis mostro una reducción significativa en los niveles de insulina basal en el grupo suplementado (diferencia de medias estandarizada -0,537; IC 95%: -0,80 a -0,28; $p = <0,001$), con ausencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). Por su parte, los niveles de testosterona total no mostraron una reducción significativa en el grupo suplementado (diferencia de medias estandarizada -0,37; IC 95%: -0,74 a 0,01; $p = 0,056$) con una moderada heterogeneidad ($I^2 = 63,3\%$). Tras excluir un estudio con mayor peso en la variabilidad, el efecto continuó sin ser estadísticamente significativo (diferencia de medias estandarizada -0,22; IC 95%: -0,50 a 0,06; $p = 0,126$) con una heterogeneidad considerablemente disminuida ($I^2 = 26,4\%$).

Conclusiones: la suplementación con omega-3 podría favorecer una mejora de los marcadores hormonales, específicamente la insulina basal en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, aunque se requieren estudios adicionales que estandaricen las intervenciones para determinar beneficios a largo plazo.

1. Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se define como un trastorno endocrino-metabólico que afecta a mujeres en edad reproductiva. Dentro de sus características encontramos que se da por un desequilibrio en las hormonas reproductivas lo cual provoca disfunción ovárica, manifestada con ciclos menstruales irregulares o ausentes, hiperandrogenismo, es decir, exceso de hormonas masculinas, y la presencia de múltiples folículos pequeños en los ovarios visibles por ultrasonidos (1–3). Esto convierte al SOP en una de las causas más comunes de infertilidad femenina, y también se relaciona estrechamente con problemas metabólicos como la resistencia a la insulina, obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, lo que amplía de manera significativa su impacto en la salud femenina (1–3).

Su prevalencia estimada oscila entre el 6 y 13%, aunque algunas investigaciones reportan cifras más altas debido a las diferencias en los criterios diagnósticos empleados y las poblaciones estudiadas (2,4). Los criterios más utilizados son los de Rotterdam, NIH y el consenso de la Androgen Excess Society (3,5). Además, es frecuente que las mujeres con SOP experimenten síntomas psicológicos como ansiedad y depresión, por lo que es esencial un abordaje integral que incluya la salud mental (6,7). Los factores étnicos, ambientales y la edad también influyen, reflejando la heterogeneidad del síndrome y la necesidad de un diagnóstico y tratamiento personalizado (8,9).

Por ello, detectar el SOP a tiempo es clave para disminuir complicaciones metabólicas y mejorar la calidad de vida. En este sentido, es crucial evaluar cada caso de forma individual para ofrecer estrategias terapéuticas efectivas y personalizadas que realmente puedan ayudar a esta población (1,2).

La fisiopatología del SOP es compleja y multifactorial, implicando la interacción entre factores genéticos, endocrinos, metabólicos y ambientales (10,11). Se caracteriza fundamentalmente por un desequilibrio en el eje hipotálamo-hipófisis-ovárico, que resulta en una alteración en la regulación hormonal y ovárica. Uno de los mecanismos afectados es la sensibilización de la insulina manifestándose como resistencia a la insulina en hasta un 80% de las mujeres con SOP, independientemente de la presencia de obesidad (11,12).

La hiperinsulinemia resultante contribuye al hiperandrogenismo característico del síndrome al estimular la producción ovárica de andrógenos y disminuir la producción hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), conllevando al aumento de los niveles circulantes de testosterona libre (12,13). Esta elevación es responsable de los síntomas clínicos clásicos del SOP como el hirsutismo, acné y alopecia androgénica (14).

Además, el eje hipotálamo-hipófisis se encuentra alterado con un aumento en la frecuencia y amplitud de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo que incrementa la producción de la hormona luteinizante (LH) respecto a la hormona folículo estimulante (FSH), factor que contribuye a la anovulación crónica típica del SOP (8,12). Esta disfunción hormonal ocasiona la formación de folículos ováricos pequeños y una función ovárica disfuncional.

Para la evaluación y seguimiento del SOP, es importante medir marcadores hormonales clave como la testosterona total, insulina basal, LH y FSH debido a que suelen representar desbalances significativos en esta población (8,12,15). El monitoreo de estas hormonas no solo facilita el diagnóstico, sino que también permite evaluar la eficacia de intervenciones terapéuticas, como la suplementación con ácidos grasos omega-3, que actúan en la regulación hormonal y metabólica del síndrome (16).

Los desequilibrios en estos marcadores reflejan la gravedad y el fenotipo clínico de cada paciente, permitiendo una mejor clasificación y personalización terapéutica (3).

El manejo del síndrome de ovario poliquístico tradicionalmente se centra en controlar los síntomas clínicos predominantes, como la anovulación, el hirsutismo, el acné y las alteraciones metabólicas. Esto conlleva a que las principales opciones terapéuticas incluyan cambios en el estilo de vida, anticonceptivos orales y agentes sensibilizadores de insulina (3,13,14).

Podemos decir que el primer pilar terapéutico es el cambio o modificación del estilo de vida, que engloba, según estudios, dieta hipocalórica, aumento de la actividad física y pérdida de peso. Se ha evidenciado que incluso una reducción moderada del 5-10% del peso corporal puede mejorar la sensibilidad a la insulina y normalizar los

ciclos ovulatorios (3,13). Sin embargo, la adherencia es variable y la pérdida de peso sostenida es difícil de mantener para muchas pacientes.

El segundo abordaje convencional es la utilización de los anticonceptivos orales combinados para regular el ciclo menstrual y reducir el hiperandrogenismo, puesto que actúan aumentando la SHBG, reduciendo la testosterona libre y mitigando síntomas como el hirsutismo y el acné (1–3). No obstante, es importante destacar que, aunque estos fármacos controlan eficazmente los signos clínicos y normalizan el ciclo menstrual, no abordan las causas subyacentes del SOP, como la resistencia a la insulina y el desequilibrio metabólico, por lo que su principal efecto es sintomático y temporal (2,3).

Por otro lado, la metformina aumenta la sensibilidad a la insulina reduciendo los niveles circulantes lo que contribuye a normalizar la ovulación, y en algunos casos disminuir el hiperandrogenismo (2,3). Es importante entender que este medicamento no siempre logra mejoras significativas en todos los síntomas dermatológicos, y su tolerancia varía porque puede presentar efectos secundarios a nivel gastrointestinal (2,12). Estudios recientes indican que su combinación con anticonceptivos orales puede potenciar los efectos terapéuticos y acortar los tiempos de recuperación clínica (3).

Como consecuencia de lo mencionado anteriormente, se han explorado terapias complementarias específicas, entre las que destaca la suplementación con ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) por su perfil antiinflamatorio y metabólico (7,8). En concreto, estos ácidos grasos actúan modulando vías moleculares relacionadas con la inflamación crónica de bajo grado, característica central del SOP, regulando la síntesis de eicosanoides y la reducción de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α que se encuentran elevadas en el síndrome y participan en la resistencia a la insulina y el desequilibrio hormonal (7,8,10). Al disminuir dicha inflamación, mejora la señalización de la insulina en tejidos periféricos, lo que facilita la regulación ovárica y el control de la producción de andrógenos (6,7,9).

Además, estos ácidos grasos influyen directamente en la producción de hormonas esteroideas en los ovarios, al reducir la actividad de enzimas claves como la 17 α -hidroxilasa responsables de la síntesis de andrógenos, lo que conlleva a una reducción de los niveles circulantes de testosterona libre y total (7,13).

Ensayos clínicos como el de Mejía-Montilla *et al.*(8) demostraron en un estudio realizado en 195 mujeres con SOP que la suplementación con ácidos grasos omega-3 durante 12 semanas produce un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de adiponectina, una hormona vinculada a la mejora de la sensibilidad a la insulina y al perfil metabólico. Por otro lado, Victorino (13) mostró que en ocho semanas de suplementación con omega-3 junto con la ayuda de un programa de ejercicio mejoran significativamente la resistencia a la insulina y reducen las complicaciones metabólicas relacionadas con el SOP. Además, en estos ensayos clínicos se reportaron mejoras significativas en los niveles de testosterona total y libre, así como en la relación LH/FSH, evidenciando un mejor control hormonal y metabólico asociado a la suplementación con omega-3 (7,9,12).

Con todo y lo mencionado anteriormente, la cantidad de estudios que analizan los cambios en los marcadores hormonales relacionados con los ácidos grasos omega-3 es limitada, de manera que se dificulta llegar a un consenso con respecto al efecto real tras la suplementación con omega-3 en los niveles de testosterona total, LH, FSH e insulina. Por ello, en este metaanálisis se hace énfasis en analizar la literatura disponible con el fin de evidenciar si realmente existe un beneficio en los marcadores hormonales tras la suplementación con omega-3 en mujeres con SOP.

1. Hipótesis y objetivos

1.1. Hipótesis:

La suplementación con ácidos grasos omega-3 produce una mejora significativa en los marcadores hormonales de mujeres con síndrome de ovario poliquístico, en comparación con placebo a lo largo del período de intervención.

1.2. Objetivo central:

Evaluar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre los marcadores hormonales en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP).

1.3. Objetivos específicos:

- Analizar el efecto de la suplementación con omega-3 sobre los niveles de testosterona total e insulina basal en mujeres con SOP, y considerar cuando la evidencia lo permita, otras hormonas sexuales relevantes como LH y FSH.
- Comparar los cambios hormonales observados tras la suplementación con omega-3 frente a los obtenidos en grupos de control o placebo.
- Explorar la variabilidad de los efectos en función de las características del tratamiento, como la dosis administrada y la duración de la suplementación.
- Examinar la heterogeneidad entre los estudios incluidos e identificar posibles fuentes de variación metodológica o clínica.

2. Materiales y métodos

El presente metaanálisis se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA (17). La selección del tema y la bibliografía se hizo a partir de los componentes PICOS: Población=mujeres en edad fértil diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico; Intervención=suplementación con ácidos grasos omega-3 (EPA, DHA, o combinados) a cualquier dosis, frecuencia y duración; Control=grupo placebo o intervención estándar; Resultados=cambios en marcadores hormonales. Inicialmente, se considerarán como variables de interés la testosterona total, la hormona luteinizante (LH), la hormona folículo estimulante (FSH) y la insulina. Sin embargo, debido a la disponibilidad de datos en los estudios incluidos, el análisis estadístico se centró en testosterona total e insulina; Diseño de estudios (S)=Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs).

2.1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda de artículos científicos se realizó en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y Web of Science, sin restricción de año de publicación o idioma. Se emplearon los siguientes términos MeSH y palabras clave: ("Polycystic Ovary Syndrome"[MeSH] OR PCOS OR "síndrome de ovario poliquístico") AND ("Omega-3 Fatty Acids"[MeSH] OR "omega 3" OR "ácidos grasos omega 3" OR EPA OR DHA).

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyen (ECAs) que han evaluado los efectos de la suplementación con omega-3 en mujeres en edad fértil (18-40 años) diagnosticadas con SOP por medio de los criterios Rotterdam, NIH u otros criterios clínicos reconocidos. Las intervenciones debían consistir en la administración de ácidos grasos omega-3 (EPA y/o DHA) de manera aislada o en combinación con antioxidantes a cualquier dosis, frecuencia o duración. Estas debían ser comparadas con un grupo placebo ya sea paralelo o cruzado. Los estudios debían reportar al menos un marcador hormonal como desenlace principal o secundario, incluyendo parámetros como testosterona total, insulina, LH, FSH, entre otros. Asimismo, solo se incluyen estudios con acceso a texto completo, sin restricción en cuanto al año de publicación o idioma.

Se excluyeron los estudios en animales o experimentales *in vitro*, así como revisiones, metaanálisis, editoriales, cartas al editor y resúmenes de congresos, al no aportar datos originales de intervención. También se descartaron los estudios

realizados en mujeres sin diagnóstico de SOP, así como aquellos realizados en población posmenopáusica, dado que no correspondían con la población de interés.

2.3. Evaluación del riesgo de sesgo

Se utilizó la herramienta Risk of Bias 2 (Rob 2) proporcionada por Cochrane para evaluar la calidad de los ensayos clínicos (18) (Figura 1). Para los estudios con diseño paralelo se examinaron los criterios de proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas, datos de resultado faltantes, medición del resultado y selección del resultado informado. En el caso de los ensayos cruzados se consideró adicionalmente el sesgo asociado a los efectos de período y arrastre. Cada dominio se calificó como bajo riesgo, riesgo de sesgo no claro (moderado) y alto riesgo. El riesgo global de cada estudio correspondió al dominio con la mayor preocupación detectada.

<i>Ebrahimi et al. 2017</i>	⊕		⊕	!	⊕	!	!
<i>Phelan et al. 2011</i>	⊕	!	⊕	!	⊕	!	!
<i>Nadjarzadeh et al. 2013</i>	⊕		⊕	!	⊕	!	!
<i>Jamilian et al. 2018</i>	⊕		⊕	⊕	⊕	!	!
<i>Mirmasoumi et al. 2017</i>	⊕		⊕	!	⊕	!	!
<i>Mohammadi et al. 2012</i>	⊕		⊕	!	⊕	!	!
	D1	DS	D2	D3	D4	D5	Riesgo global

Figura 1. Evaluación de riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos.

El color verde (⊕) indica bajo riesgo, el amarillo (!) riesgo incierto o poco claro, y el rojo (⊗) representaría alto riesgo (no presente en los estudios incluidos); D1: Proceso de aleatorización, DS: Sesgo por efectos de período y arrastre, D2: Desviaciones de las intervenciones previstas, D3: datos de resultado faltantes, D4: Medición del resultado, D5: Selección del resultado informado.

2.4. Análisis estadístico

Para la presente revisión sistemática se realizaron dos metaanálisis independientes para evaluar el efecto de la suplementación con omega-3 sobre los niveles de testosterona total e insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Las variables reportadas como medias y desviación estándar (SD) tanto de los

grupos de intervención y control fueron extraídas de los estudios seleccionados. Dado que algunos estudios reportaron los valores de testosterona total en ng/dL y otros en nmol/L, se realizó una conversión sistemática a nmol/L utilizando el factor estándar (1 ng/dL = 0.0347 nmol/L), aplicando el procedimiento tanto a las medias como a las desviaciones estándar, para garantizar la comparabilidad entre los datos incluidos y la coherencia del análisis.

El análisis estadístico se efectuó empleando el software JAMOVI, utilizando el módulo MAJOR especializado para metaanálisis. Para evaluar la heterogeneidad se emplearon la Q de Cochran y el I^2 , considerando a $I^2 < 50\%$ como indicativo de alta heterogeneidad según el manual de Cochrane (19). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios usando la diferencia de medias estandarizada (SMD) como medida de efecto dado que los estudios incluidos evaluaban el mismo desenlace, pero con variaciones en el tamaño de la muestra, el diseño experimental y diferencias en las desviaciones estándar. Adicionalmente, se efectuó un análisis de sensibilidad para identificar posibles estudios con valores atípicos o influyentes que pudieran sesgar los resultados globales, mediante el análisis de residuos estudentizados y distancias de Cook. Además, para detectar el sesgo de publicación, se utilizó de forma complementaria el Funnel Plot como herramienta visual y pruebas estadísticas como la regresión de Egger y la evaluación de rangos de Begg y Mazumdar. Finalmente, los resultados se presentan en gráficos Forest Plot independientes para cada marcador hormonal para ilustrar la estimación puntual y los intervalos de confianza del efecto para cada estudio y el efecto combinado de cada metaanálisis.

3. Resultados

En la búsqueda realizada en las bases de datos se identificaron un total de 290 artículos. De estos, 12 fueron eliminados por ser duplicados y 223 fueron descartados tras la revisión de los títulos y/o abstract por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos. Los 55 estudios restantes fueron evaluados a profundidad, resultando en la exclusión de 37 artículos por razones como la falta de un grupo placebo, la no utilización de ácidos grasos omega-3 como suplemento, o la falta de claridad en la metodología empleada. Finalmente se seleccionaron 18 artículos para una revisión más detallada, excluyendo a aquellos que no cumplían con los criterios establecidos

en la **Figura 2**. Un total de 7 ensayos clínicos cumplieron con los criterios de inclusión y reportaron variables relevantes para la síntesis del metaanálisis.

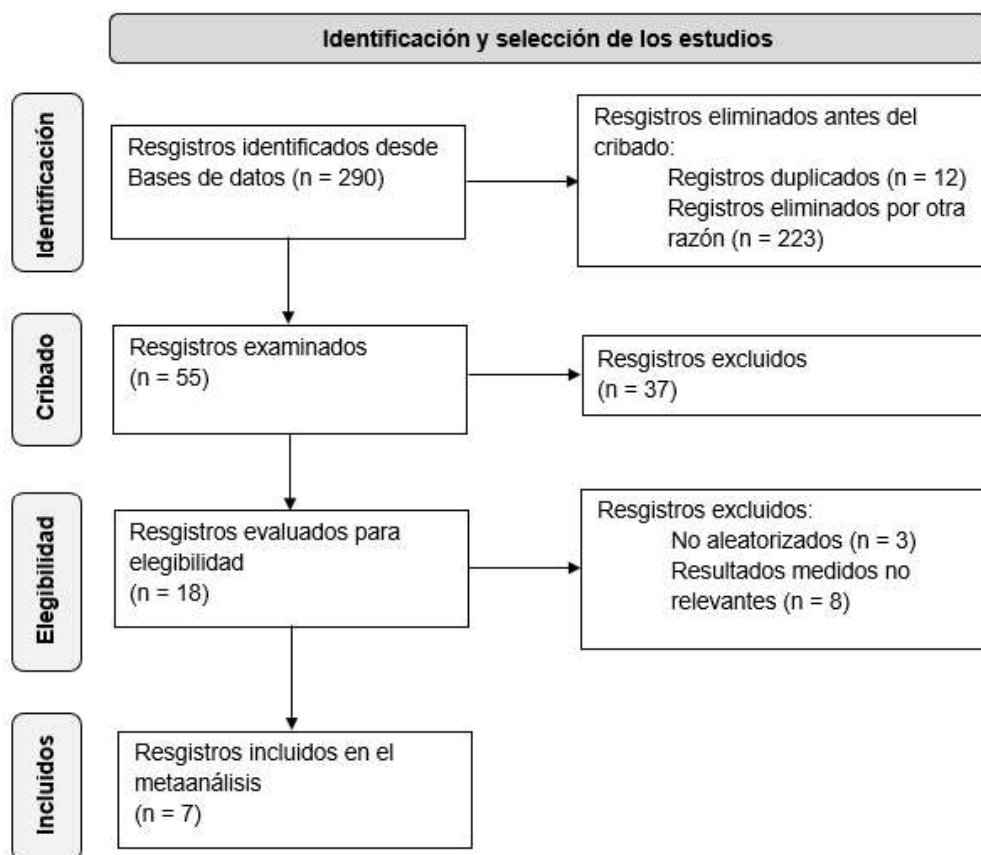


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA. Se identificaron registros en PubMed, Cochrane Library y Web of Science, se eliminaron duplicados y se seleccionaron los estudios según criterios predefinidos.

3.1. Características de los estudios incluidos

Los estudios seleccionados se presentan en la Tabla 1. Todos se realizaron en Irán menos uno que se llevó a cabo en Irlanda, publicados entre 2011 y 2018, con una duración de 8 a 18 semanas. La media ponderada de edad de los participantes fue de 26,8 años, considerando los grupos de intervención y control. Todos los estudios incluidos son ECAs, cinco paralelos y uno cruzado, e incluyen un grupo intervención y un grupo placebo.

Tabla 1 Características de los estudios.

Autor, año y país	Diseño y duración	Muestra	Edad	Intervención	Control	Resultados
<i>Ebrahimi et al. 2017</i> Irán	ECA, doble ciego, 12 semanas	34 ^a /34 ^b	23,8 ± 4,6 ^a / 25,2 ± 5,2 ^b	Omega 3 (1000 mg/d) + VE (400 IU/d)	Placebo	↓ insulina sérica (<i>p</i> =0,004), ↓ testosterona total (<i>p</i> =0,008), LH y FSH: NS.
<i>Phelan et al. 2011</i> Irlanda	ECA cruzado, doble ciego, 18 semanas	22	28,3 ± 5,7	Omega 3 (2400 mg/d) + VE (0.7 mg/d)	Placebo	↓ testosterona total (<i>p</i> =0,027), LH, FSH e insulina: NS
<i>Nadjarzadeh et al. 2013</i> Irán	ECA doble ciego, 8 sem	39 ^a /39 ^b	26,92 ± 5,05 ^a / 26,91 ± 5,91 ^b	Omega 3 (3000 mg/d)	Placebo	↓ testosterona total (<i>p</i> =0,04)
<i>Jamilian et al. 2018</i> Irán	ECA, doble ciego, 12 sem	30 ^a /30 ^b	26,8 ± 4,4 ^a / 25,1 ± 3,7 ^b	Omega 3 (2000 mg/d) + VD (50.000 UI c/2sem)	Placebo	↓ testosterona total (<i>p</i> =0,02)
<i>Mirmasoumi et al. 2017</i> Irán	ECA, doble ciego, 12 sem	30 ^a /30 ^b	28,4 ± 6,4 ^a / 27,0 ± 3,2 ^b	Omega 3 (2000 mg/d)	Placebo	↓ Insulina (<i>p</i> =0,01), testosterona total: NS
<i>Mohammadi et al. 2012</i> Irán	ECA, doble ciego, 12 sem	30 ^a /31 ^b	27,3 ± 4,27 ^a / 27,7 ± 4,53 ^b	Omega 3 (4000 mg/d)	Placebo	↓ Insulina (<i>p</i> =0,002)

La edad se presenta como media ± desviación estándar (DE), ↓ indica disminución significativa (*p* < 0,05) vs placebo. NS: no significativo. ECA: ensayo clínico aleatorizado, sem: semanas, d: día, ^a: grupo intervención, ^b: grupo control.

3.2. Metaanálisis

3.2.1. Efecto de la suplementación con omega-3 sobre la testosterona total

El metaanálisis de efectos aleatorios con cinco estudios, mostro una SMD de -0,37 (IC 95%: -0,74 a 0,01; $p = 0,056$), sin alcanzar significancia estadística en la reducción de los niveles de testosterona total tras la suplementación con omega-3 (Tabla 2 y Figura 3). Sin embargo, se observó una heterogeneidad significativamente moderada entre los estudios incluidos ($I^2 = 63,3\%$; Q de Cochran = 10,50, $p = 0,033$) lo que indica variabilidad entre los estudios (Tabla 3). El análisis de residuos estudentizados y distancias de Cook no identifico valores atípicos ni excesivamente influyentes. Por otra parte, la evaluación del sesgo de publicación, mediante el Funnel Plot y pruebas de estadísticas de Begg ($p = 0,483$) y Egger ($p = 0,051$) no mostraron indicios de sesgo de publicación.

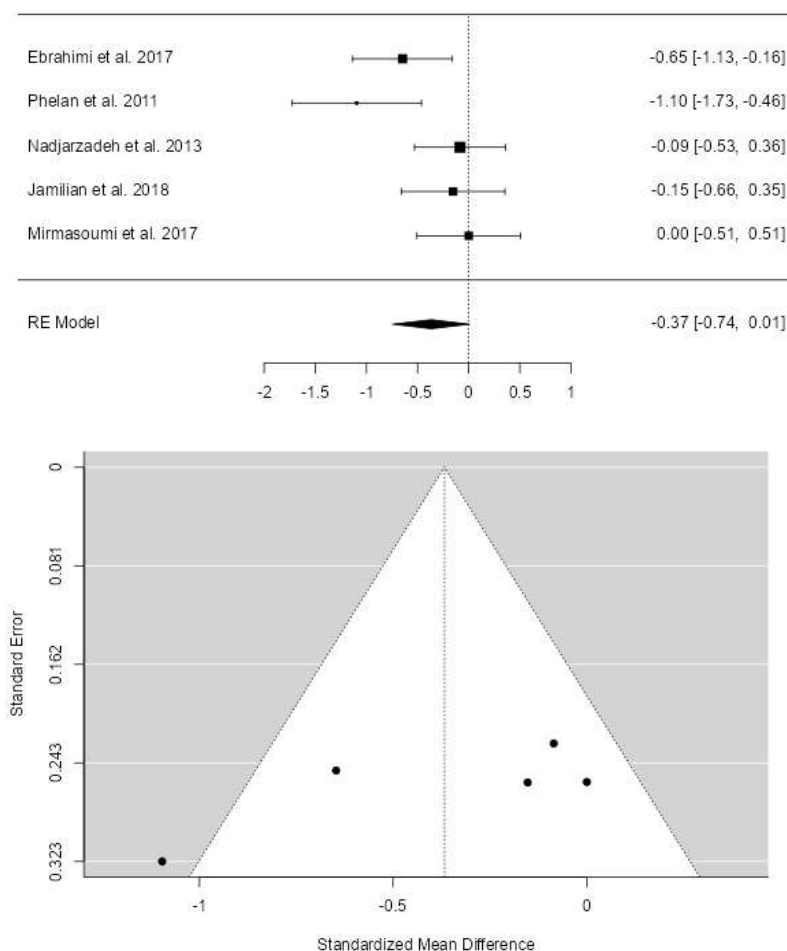


Figura 3. Forest Plot y Funnel Plot del metaanálisis con 5 estudios para evaluar efecto en la testosterona total.

Tabla 2. Modelo de efectos aleatorios para el análisis de testosterona total.

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	-0.368	0.192	-1.91	0.056	-0.744	0.009

Nota. Tau² Estimator: Restricted Maximum-Likelihood

Tabla 3. Estadística de heterogeneidad para el análisis de testosterona total.

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
0.341	0.1162 (SE= 0.1305)	63.32%	2.726	.	4.000	10.497	0.033

3.2.1.1. Análisis de sensibilidad

Al llevar a cabo el análisis de sensibilidad con el objetivo de comprobar el impacto de la heterogeneidad se volvió a realizar el metaanálisis excluyendo el estudio de (*Phelan et al.*) que mostraba mayor influencia sobre la variabilidad del efecto (Figura 4). Se incluyeron 4 estudios y se mantuvo el modelo de efectos aleatorios. Los resultados mostraron una magnitud del efecto reducida, con un SMD de -0,22 (IC 95%: -0,50 a 0,06; $p = 0,126$), sin significancia estadística, aunque manteniendo la misma dirección hacia una disminución de la testosterona total. Un hallazgo relevante fue la disminución de la heterogeneidad ($I^2 = 26,4\%$, Q de Cochran = 4,09, $p = 0,252$), lo que sugiere que el estudio de *Phelan et al.* aportaba una proporción considerable a la variabilidad observada en el metaanálisis inicial. No se detectaron estudios influyentes ni signos de asimetría en el Funnel Plot, con resultados no significativos en las pruebas de Begg ($p = 1,000$) y Egger ($p = 0,9447$) lo que sugiere una baja probabilidad de sesgo de publicación.

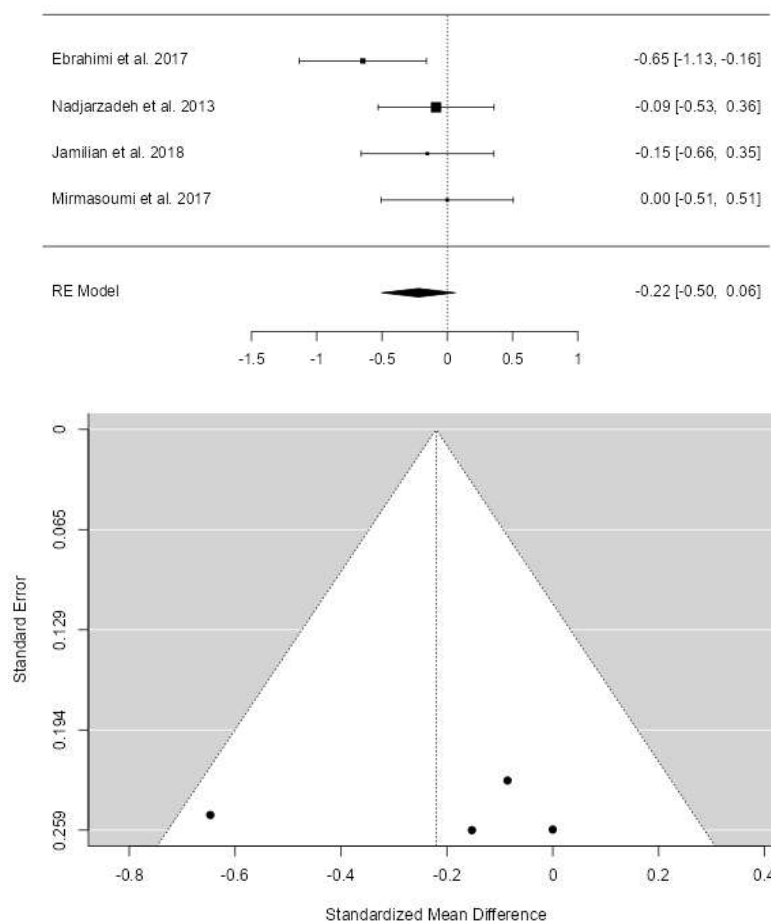


Figura 4. Forest Plot y Funnel Plot del metaanálisis con 4 estudios para evaluar el efecto en la testosterona total.

3.2.2. Efecto de la suplementación con omega-3 sobre la insulina basal

Para el marcador de insulina, se incluyeron cuatro estudios en el metaanálisis debido a que, de los cinco estudios seleccionados, uno de ellos no media este marcador (Figura 5). La SMD de -0,537 (IC 95%: -0,80 a -0,28; $p = < 0,001$), mostraron una reducción significativa en los niveles de insulina tras la suplementación con omega-3 en comparación con el grupo placebo (Tabla 4). No hubo heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; Q de Cochran = 1,12, $p = 0,772$) indicando una elevada consistencia entre los estudios incluidos y baja variabilidad real en los resultados (Tabla 5). Además, el análisis de residuos estudentizados y distancias de Cook confirmaron la robustez del modelo, sin identificar valores atípicos ni influencia excesiva de los diferentes estudios. Por otra parte, la evaluación del sesgo de publicación, mediante el Funnel Plot y pruebas de estadísticas de Begg ($p = 0,333$) y Egger ($p = 0,446$) no sugieren indicios de sesgo de publicación ni asimetría entre los estudios.

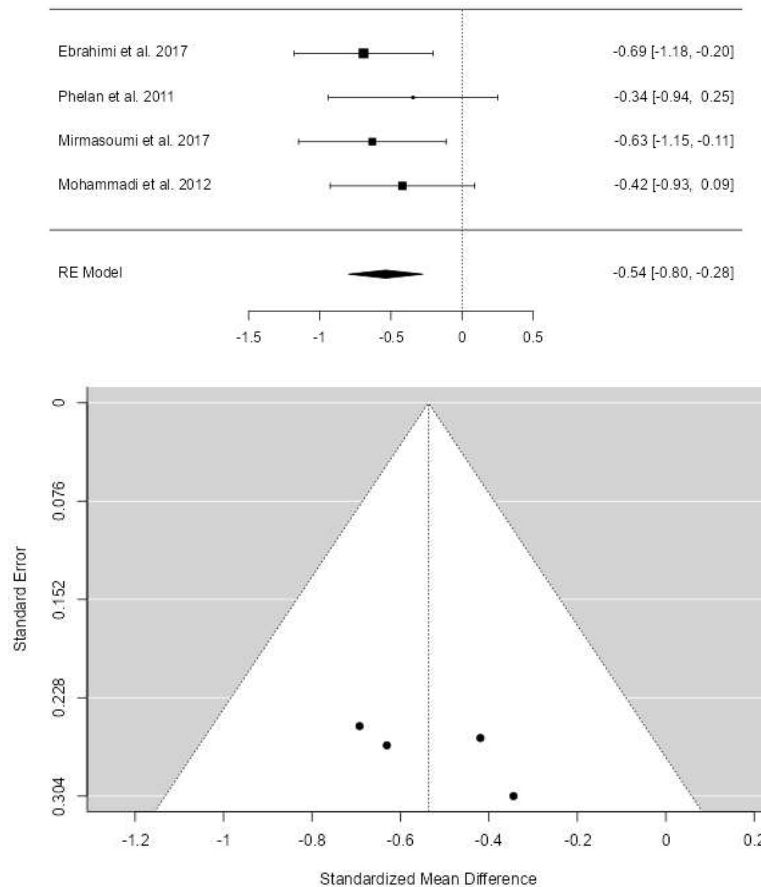


Figura 5. Forest Plot y Funnel Plot del metaanálisis con 4 estudios para evaluar el efecto en la insulina basal.

Tabla 4. Modelo de efectos aleatorios para el análisis de insulina basal.

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	-0.537	0.134	-4.02	<.001	-0.798	-0.275
	.	.	.	.	.	.

Nota. Tau² Estimator: Restricted Maximum-Likelihood

Tabla 5. Estadística de heterogeneidad para el análisis de insulina basal.

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
0.000	0 (SE= 0.0582)	0%	1.000	.	3.000	1.123	0.772

4. Discusión

Los resultados de este metaanálisis sugieren que la suplementación con ácidos grasos omega-3 en mujeres con SOP no produjo una reducción estadísticamente significativa en los niveles de testosterona total (SMD -0,37; IC 95%: -0,74 a 0,01; p = 0,056), aunque existió una ligera tendencia del efecto hacia la disminución comparándola con el placebo. No obstante, se observó una reducción significativa en

los niveles de insulina basal (SMD de -0,537; IC 95%: -0,80 a -0,28; $p = < 0,001$) con una alta consistencia y ausencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$) entre los estudios. Cabe mencionar que no se encontraron cambios significativos en las concentraciones de LH o FSH debido a que en la mayoría de los ensayos no se tomaba en cuenta la medición de estos marcadores o no llegaban a tener gran significancia. Además, no hubo indicios de sesgo de publicación.

Al analizar los resultados como un todo, se puede deducir que el efecto del omega-3 se manifiesta principalmente hacia la mejora del perfil metabólico, especialmente en la resistencia a la insulina, un factor central en la fisiopatología del SOP. Según Haidari *et al.*, (20) estos ácidos grasos ejercen un efecto antiinflamatorio y antioxidante que por consiguiente puede reducir el estrés oxidativo, mejorando así la sensibilidad a la insulina y modulando indirectamente la producción de andrógenos. Este hallazgo se complementa con la evidencia de Oner & Muderris (21), quienes reportaron en su estudio que el principal beneficio del omega-3 se da sobre parámetros metabólicos más que en el eje gonadal.

Por otro lado, los resultados heterogéneos en cuanto a la testosterona total reflejan las diferencias en los ensayos incluidos, en Ebrahimi *et al.* (22), se encontraron disminuciones significativas tanto en insulina como en testosterona sin modificaciones en LH o FSH, indicando un efecto metabólico-androgénico. Mientras que Phelan *et al.*, (23) reportaron reducción significativa de testosterona, pero sin cambios en la insulina ni hormonas gonadotrópicas, cabe destacar que su estudio fue realizado en población europea y con un diseño cruzado, lo que nos indica que estas variables pueden influir en la respuesta. Además, Nadjarzadeh *et al.* y Jamilian *et al.* (7,24), este último combinando omega-3 con vitamina D, observaron reducciones modestamente significativas en testosterona, aunque la coadministración complica la atribución clara del efecto. Por el contrario, Mirasoumi *et al.* y Mohammadi *et al.* (6,25), demostraron mejoras considerables en insulina con impacto variable en testosterona.

En la parte fisiológica, estos hallazgos como se mencionó anteriormente respaldan la teoría de que la suplementación con omega-3 mejora inicialmente la resistencia a la insulina y el estado inflamatorio sistémico, y esto podría tener un efecto secundario sobre la reducción del hiperandrogenismo (26,27). Del mismo modo,

Najdgholami *et al.*(28), describen como la mejora en el perfil metabólico con omega-3 es relevante incluso para la reducción de riesgos cardiovasculares asociados al SOP.

Englobando los resultados desde una perspectiva clínica, estos datos argumentan que los omega-3 deben considerarse parte de un abordaje multidisciplinario para SOP, especialmente en pacientes con alteraciones metabólicas. Sin embargo, dado que el efecto sobre las hormonas sexuales es reducido y heterogéneo, se debe acompañar con tratamientos específicos como mejoras en el estilo de vida, actividad física, higiene del sueño, entre otros y tratamientos específicos para controlar el hiperandrogenismo o la infertilidad (6,7,22–25).

En cuanto a la heterogeneidad moderada encontrada en la testosterona total ($I^2 = 63,3\%$) puede explicarse por las diferencias en dosis y composición de omega-3, duración variable en las intervenciones, diferentes diseños (cruzados vs. paralelo), combinaciones con otros suplementos como vitamina D o E, así como características clínicas y demográficas diversas entre las muestras (edad, IMC, fenotipo de SOP). Al momento de excluir a Phelan *et al.* (23) se redujo en gran medida la heterogeneidad ($I^2 = 26,4\%$) en testosterona, justificando el análisis de sensibilidad y evidenciando el impacto de los diferentes factores clínicos y metodológicos. Por consiguiente, esta variabilidad refleja la complejidad de intervenir en un síndrome heterogéneo y hace hincapié en la necesidad de diseños metodológicos estandarizados.

Como fortalezas en este trabajo se destaca la iniciativa de continuar con la investigación en un síndrome poco explorado, enfocándose en mujeres con SOP fértiles sin comorbilidades, ya que la mayoría de estudios publicados se centran en mujeres que buscan tratamiento de FIV y presentan comorbilidades o infertilidad. También es digno destacar que los artículos seleccionados son ECAs con grupo placebo, por lo que es posible evidenciar los cambios claramente con un mayor control sobre factores de confusión.

No obstante, también existen algunas limitaciones en este metaanálisis como el número reducido de estudios incluidos lo cual limita la potencia estadística, la moderada heterogeneidad que indica variabilidad en los resultados, ya sea por razones como el diseño, población y duración relativamente corta de las intervenciones para valorar los efectos a largo plazo. Además, algunos de los estudios no reportaron desenlaces sobre los marcadores hormonales (LH o FSH), lo cual

impide conocer cual es la mejoría real de todos los marcadores hormonales tras la suplementación.

5. Conclusiones

La suplementación con ácidos grasos omega-3 produce una reducción significativa en los niveles de insulina basal en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), evidenciando un impacto favorable sobre la resistencia a la insulina que suelen presentar algunas pacientes. Por otro lado, la reducción en testosterona total fue variable sin presentar significancia estadística, aunque con efectos hacia la disminución de esta, lo que nos sugiere un beneficio metabólico indirecto que podría influir en los perfiles hormonales.

Por ello, los resultados enfatizan en la idea de que el omega-3 debe considerarse como un complemento dentro de un enfoque terapéutico integral para el SOP, enfocándose especialmente en pacientes con perfiles de alteraciones metabólicas o riesgo cardiovascular elevado. Sin embargo, el efecto modesto en la testosterona indica que no son un tratamiento substitutivo para el hiperandrogenismo.

Aunque los resultados son prometedores hacia el marcador de la insulina basal, se recomienda para futuras investigaciones realizar estudios con diseños homogéneos, mayor tamaño muestral, seguimiento prolongado, y evaluar de manera aislada el efecto del omega-3 sin combinaciones con otros suplementos, para determinar dosis óptimas, mecanismos de acción, y beneficios a largo plazo.

6. Bibliografía

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2. doi:10.1038/nrdp.2016.57
2. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, *et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602–18. doi:10.1093/humrep/dey256
3. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, *et al.* Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *JCEM*. 2013;98(12):4565–92. doi:10.1210/jc.2013-2350
4. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010;25(2):544–51. doi:10.1093/humrep/dep399
5. Diamanti-Kandarakis E. Insulin resistance in PCOS. *Endocrine*. 2006;30(1):13–7. doi:10.1385/ENDO:30:1:13
6. Mirmasoumi G, Fazilati M, Foroozanfard F, Vahedpoor Z, Mahmoodi S, Taghizadeh M, *et al.* The effects of flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation on metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *ECED*. 2018;126(4):222–8. doi:10.1055/s-0043-119751
7. Nadjarzadeh A, Dehghani Firouzabadi R, Vaziri N, Daneshbodi H, Hassan Lotfi M, Mozaffari-Khosravi H. The effect of omega-3 supplementation on androgen profile and menstrual status in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(8):665-72. PMID:24639805
8. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasamil E, Domínguez-Brito L, Naranjo-Rodríguez C, Noriega-Verdugo D, Padilla-Samaniego M, *et al.* Supplementation with omega-3 fatty acids and plasma adiponectin in women with polycystic ovary syndrome.

Endocrinol Diabetes Nutr. 2018;65(4):192–199.

doi:10.1016/j.endinu.2017.12.010

9. Huang Y, Zhang X. Meta-analysis of the efficacy of ω -3 polyunsaturated fatty acids when treating patients with polycystic ovary syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(39):e35403. doi:10.1097/MD.00000000000035403
10. Tosatti JAG, Alves MT, Cândido AL, Reis FM, Araújo VE, Gomes KB. Influence of n-3 fatty acid supplementation on inflammatory and oxidative stress markers in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2021;125(6):657–68. doi:10.1017/S0007114520003207
11. Singh JR, Jain A, Wadhwa N, H.R. T, Ahirwar AK. La resistencia a la insulina como factor etiológico en el síndrome del ovario poliquístico: un estudio de casos y controles. *Adv Lab Med.* 2022;3(2):205. doi:10.1515/almed-2022-0050
12. Salek M, Clark CCT, Taghizadeh M, Jafarnejad S. N-3 fatty acids as preventive and therapeutic agents in attenuating PCOS complications. *EXCLI J.* 2019;18:558. doi:10.17179/excli2019-1534
13. Giovanna K, Victorino G, Alberto J, Ortega A, Avanzada T, Delgado Olivares L. Ingesta de omega-3 para la reducción de la inflamación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *SFJD.* 2025;6(3):e5090. doi:10.46932/sfjdv6n3-028
14. Jiménez López JS, Olloqui Escalona A, Díez Álvarez Á. El ovario poliquístico y las enfermedades dermatológicas. *Más dermatol.* 2017;(28):4–14. doi:10.5538/1887-5181.2017.28.4
15. Teresa Sir P, Jessica Preisler R, Amiram Magendzo N. Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Rev méd Clín Las Condes.* 2013;24(5):818–26. doi:10.1016/S0716-8640(13)70229-3
16. Yuan J, Wen X, Jia M. Efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids on hormones, oxidative stress, and inflammatory parameters among polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(8):8991001–9001. doi:10.21037/apm-21-2018

17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. doi:10.1136/bmj.n71
18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, *et al.* RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4898
19. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, *et al.* Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5 Cochrane. 2024.
20. Haidari F, Banaei-Jahromi N, Zakerkish M, Ahmadi K. The effects of flaxseed supplementation on metabolic status in women with polycystic ovary syndrome: A randomized open-labeled controlled clinical trial. *Nutr J*. 2020;19(1):8. doi:10.1186/s12937-020-0524-5
21. Oner G, Muderris II. Efficacy of omega-3 in the treatment of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2013;33(3):289–91. doi:10.3109/01443615.2012.751365
22. Ebrahimi FA, Samimi M, Foroozanfard F, Jamilian M, Akbari H, Rahmani E, *et al.* The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on indices of insulin resistance and hormonal parameters in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *ECED*. 2017;125(6):353–9. doi:10.1055/s-0042-117773
23. Phelan N, O'Connor A, Tun TK, Correia N, Boran G, Roche HM, *et al.* Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome: Results from a cross-sectional analysis and a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(3):652–62. doi:10.3945/ajcn.110.005538
24. Jamilian M, Samimi M, Mirhosseini N, Afshar Ebrahimi F, Aghadavod E, Talaee R, *et al.* The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Affect Disord*. 2018;238:32–38. doi:10.1016/j.jad.2018.05.027
25. Mohammadi E, Rafrat Phd M, Farzadi L, Asghari-Jafarabadi M, Sabour S. Effects of omega-3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels

- and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(4):511-8. PMID:23017309
26. Yuan J, Wen X, Jia M. Efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids on hormones, oxidative stress, and inflammatory parameters among polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(8):8991–9001. doi:10.21037/apm-21-2018
 27. Heidari H, Hajhashemy Z, Saneei P. A meta-analysis of effects of vitamin E supplementation alone and in combination with omega-3 or magnesium on polycystic ovary syndrome. *Sci. Rep.* 2022;12(1):19927. doi:10.1038/s41598-022-24467-0
 28. Najdgholami Z, Sedgi FM, Ghalishourani SS, Feyzpour M, Rahimlou M. Flaxseed intervention and reproductive endocrine profiles in patients with polycystic ovary syndrome: an open-labeled randomized controlled clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1531762. doi:10.3389/fendo.2025.1531762

7. Abreviaturas

DHA	Ácido docosahexaenoico
EPA	Ácido eicosapentaenoico
ECAs	Ensayos clínicos aleatorizados
FSH	Hormona folículo estimulante
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleucina
LH	Hormona luteinizante
NIH	National Institutes of Health de USA
RoB2	Risk of bias 2
SEM	Error estándar de la media
SD	Desviación estándar
SHBG	Globulina fijadora de hormonas sexuales
SMD	Diferencia de medias estandarizada
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
TNF-α	Factor tumoral alfa