



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“METFORMINA EN EL SÍNDROME DE OVARIO
POLIQUÍSTICO: EFECTOS SOBRE LAS
MANIFESTACIONES ANDROGÉNICAS,
RESISTENCIA A LA INSULINA Y
REGULARIZACIÓN DEL PATRÓN MENSTRUAL”**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**P R E S E N T A
DR. CARLOS GERARDO GALINDO GARCÍA**

**ASESOR: DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN
JEFE DEL CURSO: DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR COLMARMME CADA DÍA DE BENDICIONES Y ÉXITOS.

A MIS PAPÁS POR APOYARME EN TODOS MIS ERRORES Y BRINDARME SU APOYO INCONDICIONAL TODA LA VIDA.

A MI HERMANA POR OIR MIS PENSAMIENTOS EN LOS MOMENTOS DIFÍCILES.

A DON ANGEL, A DOÑA CRISTY Y A SUS HIJOS POR ALBERGARME EN SU FAMILIA.

A LA DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN POR COMPARTIR SU EXPERIENCIA Y CONTRIBUIR AMPLIAMENTE EN MI FORMACIÓN PROFESIONAL.

AL DR. AQUILES R. AYALA POR CULTIVAR MI CREATIVIDAD E IMPULSARME A DESARROLLAR NUEVOS RETOS.

MUY EN ESPECIAL A MAGUI... POR LA OPORTUNIDAD DE CREER EN MI Y ABRIR TU CORAZÓN, GRACIAS POR TODO TU APOYO.

ÍNDICE

RESUMEN.

ABSTRACT.

1. INTRODUCCIÓN.
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.
3. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.
4. OBJETIVOS.
5. HIPÓTESIS.
6. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO.
7. DISEÑO ESTADÍSTICO.
8. MATERIAL Y MÉTODOS.
9. ESPECIFICACIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.
10. PROCESO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.
11. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN.
12. RESULTADOS.
13. DISCUSIÓN.
14. CONCLUSIONES.
15. ANEXOS.
 - a. CUADROS.
 - b. CALENDARIO DE ACTIVIDADES.
 - c. HOJA DE CAPTURA DE DATOS.
16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Palabras Clave: Ovario poliquístico, metformina, androgenismo, resistencia a la insulina, glucosa.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los efectos de metformina al cabo de 3 meses de tratamiento en mujeres portadoras del síndrome de ovario poliquístico (SOP), sobre las manifestaciones androgénicas, insulina y regulación del patrón menstrual. **Método:** En este estudio clínico prospectivo, se incluyeron 10 mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Además del peso, índice de masa corporal (IMC) e índice de cintura cadera (ICC), para realizar el diagnóstico de SOP se realizaron los siguientes estudios clínicos basales: ultrasonido endovaginal, prolactina, perfil tiroideo, glucosa, insulina, testosterona, androstenediona (AD), 17 alfa hidroxiprogesterona (17aOHP), dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEA-S) y cortisol. Para el diagnóstico de resistencia a la insulina (RI) empleamos la fórmula del modelo homeostático (HOMA), así como la relación glucosa/insulina. Las pacientes recibieron 500 mg de metformina c/12 H. siendo revaloradas al cabo de 3 meses de tratamiento. **Resultados:** 8 de 10 pacientes completaron el tratamiento, obteniendo reducción en los niveles de insulina basal, así como de la resistencia a la insulina siendo solo significativo para el modelo HOMA; el hirsutismo mostró una reducción promedio del 35.07%, sin lograr regulación del ciclo menstrual, aunque obtuvimos un sangrado catamenial en el 42.85% de las pacientes al cabo de 2 ó 3 meses de tratamiento. No hubo modificaciones de peso, IMC ni de las características ováricas. **Conclusión:** El tratamiento del SOP con metformina por 3 meses no es capaz de regular los ciclos menstruales, pero se logran reducciones significativas de insulina basal, RI e hirsutismo.

ABSTRACT

Objective: To determine the androgenic manifestations, insulin and regulation of the menstrual pattern effects of 3 months of metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Method:** 10 women with PCOS were enrolled in this prospective clinical study. After a baseline workup, body mass index (BMI) and waist hip index (WHI) were measured; the diagnosis of PCOS was achieved with the following basal clinical studies: vaginal ultrasound, prolactin, thyroid profile, glucose, insulin, testosterone, androstenedione (AD), 17-hydroxiprogesterone (17aOHP), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and cortisol. The diagnosis of insulin resistance (IR) was achieved by model homeostasis model assessment (HOMA) and the relationship glucose/insulin. Patients were given 500 mg of metformin twice a day for 3 months and reevaluated. **Results:** In 8 of 10 patients who completed treatment, significant improvement in insulin, insulin resistance (only by HOMA); we achieved decrease in hirsutism (mean of 35.07%), without improve menstrual cyclicity, although we achieved at least one menstruation in 42.85% of the patients after 2 or 3 months of treatment. There was no changes in weight, BMI neither in ovarian volume and number of follicles. **Conclusion:** A 3 month course of metformin therapy in women with PCOS not improve menstrual cyclicity, but significant decrease in insulin, IR and hirsutism was noted.

1. INTRODUCCIÓN

La definición del síndrome de ovario poliquístico ha creado múltiples controversias. En la literatura mundial, se han descrito numerosos factores de riesgo y teorías acerca del síndrome, que si bien han impactado el conocimiento científico, también han tenido implicaciones importantes en el tratamiento de las pacientes; las cuales además, incrementan el riesgo de padecer otras enfermedades tales como diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial, cáncer endometrial, infertilidad y enfermedades cardiovasculares¹.

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos propuestos, la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo, han tenido una mayor correlación científica con el síndrome. Sus manifestaciones cardinales son hirsutismo (60%), anovulación (80%), opsomenorrea (45%), amenorrea (26%), acné (24%), obesidad y/o infertilidad. La incidencia en la población femenina en edad reproductiva es del 4 al 10%². El 50% de las mujeres son obesas, un 30% son portadoras de diabetes mellitus y un 50 a 60% de los casos presentan resistencia a la insulina. Dentro de las numerosas variaciones bioquímicas destacan: un incremento en las concentraciones de testosterona libre, hormona luteinizante, insulina, disminución de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y estrogenismo persistente. Así mismo, la presencia ultrasonográfica de ovarios poliquísticos, no es un requisito indispensable para su diagnóstico. La hiperpolimenorrea es un trastorno estrechamente relacionado con estrogenismo persistente, sin embargo en el síndrome de ovario poliquístico, se presenta con una frecuencia baja menor al 1% de los casos³.

Uno de los tratamientos propuestos para abatir la resistencia a la insulina, es el uso de metformina, biguanida que ha sido utilizada desde hace 42 años en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, y desde hace 11 años en el síndrome de ovario poliquístico. En el presente estudio analizaremos el impacto clínico y bioquímico de metformina en las pacientes portadoras de este síndrome¹.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en nuestro medio es alta. Aproximadamente el 50% de las mujeres que cursan (dentro de la fisiopatología de la enfermedad) con alteraciones menstruales, hirsutismo, anovulación e infertilidad, presentan elevaciones de la insulina sérica basal; la cual estimula la liberación de andrógenos ováricos y desencadena las manifestaciones clínicas descritas. La metformina disminuye la resistencia a la insulina y corrige los niveles séricos de la misma, así como sus efectos estimulantes en la sobreproducción androgénica.

3. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Aunque probablemente su conocimiento es anterior, las primeras alusiones reconocidas se remontan a la literatura francesa de fines del siglo XIX (Pozzi, 1896), en donde el problema es citado como “ovarite crhonique”, “sclerose corticale”, “sclerose totale”, “ovarite chronique hipertrophique”, “ovarite microkystique”, “ovarios à petis kystes”, todos ellos términos descriptivos que además, por su etimología, parecen frecuentemente implicar una explicación sobre su origen inflamatorio. Todos estos términos fueron censurados por Petit (ver Faure, 1923)⁴.

En lo que se refiere a la “etapa moderna” del estudio del problema, el trabajo que lo hizo popular fue el publicado por Stein y Leventhal en 1935, quienes tuvieron el mérito de describir con más sistematización las manifestaciones de su presencia, su participación en los fenómenos de infertilidad y, sobre todo, ofreció un procedimiento terapéutico quirúrgico relativamente fácil y con resultados concretos. La literatura médica se pobló profusamente de lo que se denominó “síndrome de Stein-Leventhal”, hasta que Albright propuso llamarlo “síndrome de ovarios grandes y pálidos”, posteriormente se habló de “enfermedad poliquística de los ovarios” pero, al hacerse aparente que no tiene una etiología única ni manifestaciones constantes, ni siquiera las señaladas por Stein y Leventhal, se generalizó más el de término de “ovariosis poliquística” y más recientemente el de “síndrome de los ovarios poliquísticos”; teniendo en cuenta uno de los aspectos más relevantes de su fisiopatología, también ha sido denominado como “hiperandrogenismo funcional ovárico”.

El 20% de las mujeres que acuden a consulta por infertilidad padecen anovulación, y el 85 a 90% de ellas son portadoras del síndrome de ovario poliquístico. El 60 a 85% de las pacientes con hirsutismo presentan la enfermedad⁴. Sin embargo, existe un 7 a 15% de la población general que aunque portadoras del síndrome, no presentan trastornos menstruales, siendo su principal carta de presentación la insulino resistencia o mínimas

manifestaciones androgénicas^{5,6}. Actualmente el síndrome de ovario poliquístico debe considerarse como un diagnóstico de exclusión, que obliga a descartar otras patologías que causen hiperandrogenismo. En los últimos años también se ha creado controversia en cuanto a que numerosos autores, no incluyen dentro del síndrome a las pacientes portadoras de ovarios poliquísticos por ultrasonido, que presentan oligoovulación o anovulación sin hiperandrogenismo clínico o bioquímico demostrable^{5,7}.

El exceso androgénico actúa localmente produciendo atresia folicular prematura y anovulación, otro tanto pasa a la circulación, causando hiperandrogenemia. Factores extraováricos son importantes en el mantenimiento o iniciación de la disfunción endocrina ovárica, uno de estos es la hormona luteinizante, la cual es un potente estimulador de la célula tecal y de la síntesis androgénica; los incrementos en esta hormona, en el síndrome de ovario poliquístico, han sido atribuidos a la retroalimentación ejercida por los estrógenos y andrógenos, así como a un efecto positivo de la insulina sobre las células tecales, al activar directamente los receptores de los factores de crecimiento insulínicos (IGF)⁸.

La insulina se considera como una hormona estimulante ovárica. In vitro, esta hormona es capaz de incrementar la síntesis de testosterona en tejidos estromales de las mujeres con este síndrome⁴. Existe una fuerte evidencia de que la insulina estimula directamente la función ovárica, ocasionando un aumento en la síntesis de andrógenos e hipertrofia de la teca, así como un incremento en la resistencia mecánica local a la ovulación; el estímulo esteroideogénico persistente a nivel sistémico, ocasiona una disfunción hipotalámica y una secreción continua (no pulsátil) de hormona luteinizante, la cual causa luteinización temprana de los folículos así como una atrofia precoz de los mismos. Todos estos efectos son ejercidos por la insulina debido a que, al aumentar sus secreciones séricas (resistencia), compite directamente con los receptores de los IGF (sobre todo los tipo 2), ocupándolos a nivel de la célula tecal y ejerciendo un estímulo

continuo sobre esta zona⁸. Además, los niveles elevados de insulina también ocasionan una decremento en la síntesis hepática de SHBG, lo cual aumenta la fracción libre de testosterona y una disminución en el tiempo de depuración de la misma, por lo que sus efectos son más intensos y continuos sobre las tejidos susceptibles⁹.

La hiperinsulinemia se desarrolla debido a una resistencia incrementada (a esta hormona) de los tejidos (músculo y adipocito principalmente), lo cual implica una amplia variedad de alteraciones a nivel del receptor, posreceptor y transducción de la información celular, que frecuentemente se observa en las pacientes obesas. Sin embargo, en las portadoras del síndrome de ovario políquístico, se aprecia un aumento en la resistencia a la insulina independientemente del índice de masa corporal, es decir, que tanto obesas como no obesas presentan una resistencia variable a la insulina, a veces no detectable a nivel sérico, pero evidente a nivel ovárico¹⁰.

El diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico, incluye a pacientes portadoras de hiperprolactinemia, acromegalia, hiperplasia adrenal clásica y no clásica, síndrome de Cushing y tumores productores de andrógenos; que si bien se relacionan con esta condición ovárica, son la causa y no la consecuencia de este trastorno⁶.

BIGUANIDAS Y SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.

Las biguanidas se introdujeron entre 1950 y 1960, fenformin estuvo disponible hasta 1977 porque predisponía a acidosis láctica y metformina se introdujo en Francia durante 1957. Su actividad antihiper glucémica es debida principalmente a su mecanismo de acción en sitios extrapancreáticos, potencializa los efectos metabólicos de insulina en tejidos periféricos, lo que resulta en un transporte incrementado de glucosa al interior de la célula, con aumento de su oxidación e incorporación a glucógeno. En el hígado, también por incremento en la sensibilidad a la insulina, inhibe la gluconeogénesis, reduce la hiperglucemia posprandial al retardar la absorción de glucosa a nivel gastrointestinal;

estas propiedades significan que la acción de metformina depende de la presencia de insulina plasmática. Agregado a su efecto antihiper glucémico, tiene efectos favorables sobre el metabolismo graso; triglicéridos y colesterol también se reducen con el tratamiento, que al traducirse en una disminución del peso corporal, disminuye los niveles de insulina y proinsulina de los pacientes. Su vida media es de 1.5 a 3 hrs. Los efectos adversos son principalmente gastrointestinales como anorexia, náusea, vómito, malestar abdominal y diarrea, que se manifiestan hasta en el 20% de pacientes. Provoca acidosis láctica, pero en menor proporción que fenformin. Están contraindicados en la insuficiencia renal, hepática, cardio respiratoria, alcoholismo y edad avanzada².

La administración de metformina, ocasiona una disminución de la resistencia a la insulina periférica, y secundariamente, una menor secreción de esta⁴. Al administrar metformina, en mujeres obesas, portadoras de hiperinsulinemia y ovario poliquístico, se ha comprobado una disminución de la actividad androgénica. Los niveles de testosterona sérica descienden como resultado de la disminución de su síntesis y del aumento de SHBG¹²⁻¹⁴. Así mismo, se ha observado disminución del hirsutismo cuando se administra metformina como terapia única, disminución en la resistencia al insulina y regulación de los ciclos menstruales en 60 a 70% de los casos^{1,15,16}. Otros estudios han demostrado además, al cabo de 6 meses de tratamiento, disminución en los niveles de LH, del índice de masa corporal y del índice cintura cadera¹⁷⁻¹⁹. Los estudios reportados en la literatura mundial, utilizan dosis de metformina que oscilan entre 1,000 y 1,500 mg diarios, divididos en 2 ó 3 dosis. Recientemente se publicó un metaanálisis, en el que se confirmó un descenso en los niveles de testosterona sérica y androstenediona, en mujeres no obesas portadoras del síndrome de ovario poliquístico²⁰. *Cuadro 1 (Anexos).*

4. OBJETIVOS

- i. Determinar las características clínicas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
- ii. Evaluar los efectos de metformina en las pacientes tratadas al cabo de 3 meses de tratamiento, sobre las manifestaciones androgénicas, resistencia a la insulina y regularización del patrón menstrual.

5. HIPÓTESIS

Con el uso de metformina, en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, demostraremos disminución de las manifestaciones androgénicas (clínicas y/o bioquímicas), regularización del patrón menstrual y una disminución en la resistencia a la insulina.

6. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO

a. CARACTERÍSTICAS GENERALES

i. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes del Hospital Juárez de México.

Mujeres del sexo femenino, de entre 20 y 35 años de edad.

Con y sin resistencia a la insulina.

Alteraciones del patrón menstrual tipo opsomenorrea o amenorrea.

Que sean portadoras del Síndrome de Ovario Poliquístico:

- Con hiperandrogenismo clínico o bioquímico de origen ovárico y, además

- Oligoovulación, anovulación o evidencia ultrasonográfica de 8 o más quistes foliculares (en ambos ovarios), de 2 a 9 mm de diámetro; o bien, solo un volumen ovárico mayor o igual a 10 cc^{5,7}.

ii. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Haber estado sometida a cualquier régimen terapéutico, un mes previo al inicio del estudio.

Pacientes portadoras de hiperandrogenismo de origen suprarrenal.

Disfunción tiroidea.

Hiperprolactinemia.

Síndrome de Cushing.

Tumor productor de andrógenos.

Diabetes Mellitus tipo 1 y 2.

Creatinina, TGO y TGP alteradas.

Hiperpolimenorrea.

Ausencia de criterios diagnósticos para el síndrome de ovario poliquístico.

iii. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Administración concomitante de algún tratamiento farmacológico durante la etapa del estudio.

Embarazo.

Desapego al tratamiento.

Diagnóstico de alguna enfermedad, que requiera tratamiento urgente (excepto, dislipidemia, hipertensión arterial y/o cardiopatía).

Creatinina, TGO y TGP alteradas.

b. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Consulta externa, Hospital Juárez de México, Servicio de Biología de la Reproducción Humana.

7. DISEÑO ESTADÍSTICO

Se realizará un estudio prospectivo, longitudinal, no comparativo, no aleatorizado, experimental.

Se incluirán de manera inicial, un mínimo de 10 pacientes. La selección se llevará a cabo entre Julio y Octubre del 2005, en tanto que el tratamiento se administrará de Noviembre del 2005 a Enero del 2006. Se realizará, en cada una de las pacientes estudiadas, una evaluación preliminar al cabo de 3 meses. La continuación del tratamiento se evaluará de acuerdo a los beneficios obtenidos.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

A su ingreso, las pacientes incluídas, se interrogarán acerca de la ciclicidad del ritmo menstrual, hirsutismo o infertilidad, así como tratamientos anteriores; serán exploradas físicamente y se recabará la siguiente información: edad, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), patrón del ciclo menstrual, índice cintura cadera, presencia de acantosis nigricans (AN, marcador cutáneo de hiperinsulinemia), acné, piel oleosa (PO) e índice de Ferriman Gallwey (FG, grado de hirsutismo en puntos). Posteriormente se solicitará ultrasonido transvaginal, perfil andrológico (testosterona total, androstenediona, 17 alfa hidroxiprogesterona, dehidroepiandrosterona sulfatada), glucosa e insulina. La resistencia a la insulina se determinará mediante el modelo homeostático HOMA $[(\text{glucosa}/18 \times \text{insulina}) / 22.5, \text{valor normal} < 5.2]$, así como por la relación glucosa insulina (FC, valor normal > 4.5) e insulina basal (normal $< 15 \mu\text{UI/mL}$)^{20,21}.

Una vez que se haya corroborado el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, se iniciará el tratamiento a base de 500 mg de metformina vía oral, cada 12 hrs, diariamente por un periodo de 3 meses. A todas las pacientes se les deberá instruir sobre

el llenado de un calendario menstrual, y se les dará la indicación de no depilarse ningún área corporal durante el tratamiento.

Las pacientes serán reevaluadas tanto a la exploración física (por un mismo observador), como con pruebas bioquímicas al cabo de 3 meses de tratamiento.

9. ESPECIFICACIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Se utilizará el sistema operativo SPSS versión 11.0. Realizaremos un análisis descriptivo de la muestra; por las características de la muestra emplearemos para variables cuantitativas (Glucosa, insulina, HOMA, FC y FG) la prueba no paramétrica de Wilcoxon, y para variables cualitativas (regulación del ciclo menstrual, acné, piel oleosa, acantosis nigricans), tablas de contingencia de McNemar.

10. PROCESO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se anexa cuestionario y hoja de captación de datos, con la seriación de las variables evaluadas al inicio, a los 3 meses de tratamiento.

11. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se elaborará una base de datos en Microsoft Excel XP. El análisis estadístico se realizará de la siguiente manera:

- Análisis descriptivo: Histogramas, diagramas de barras.
- Análisis estadístico SPSS 11.0

12. RESULTADOS

De un total de 18 pacientes que fueron reclutadas con datos clínicos sugestivos de ser portadoras del síndrome de ovario poliquístico, según los criterios de inclusión se seleccionaron un total de 10 pacientes. De éstas solo 8 completaron los 3 meses de tratamiento con metformina a dosis de 500 mg c/12 H. Las 2 pacientes que abandonaron el estudio fue por motivos personales, ya que no regresaron a su seguimiento.

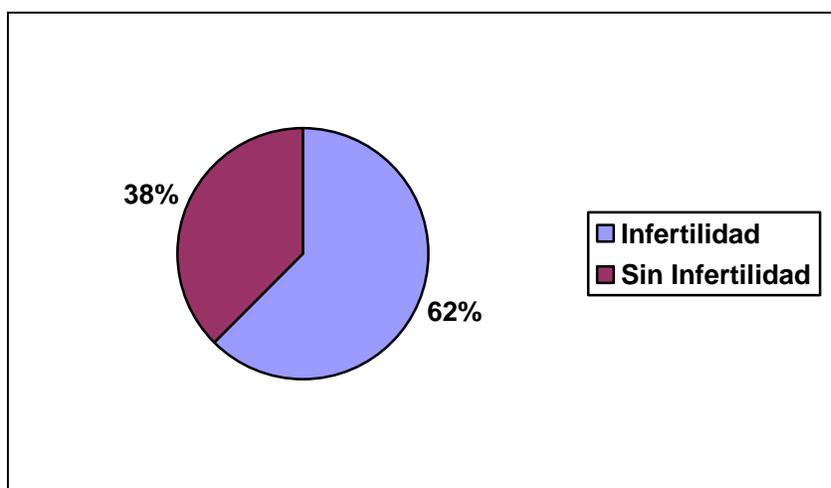
En la Tabla 1 se observan las características de la población estudiada al inicio del tratamiento. Destacando la media de la insulina basal (al inicio del tratamiento) de 20.31 mUI/mL, así como su desviación estándar de 5.76. En ninguna paciente portadora del SOP se documentó un androgenismo de origen ovárico ni suprarrenal.

Tabla 1. Descripción de la población al inicio del tratamiento.

	N	Unidades	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EDAD	8		21	34	26.38	5.012
PESO	8	Kg	54.50	104.00	75.3125	18.40989
INDICE DE MASA CORPORAL	8	m ² SC	23.10	42.79	31.5625	6.92789
INDICE CINTURA CADERA	8	cm	.76	.94	.8688	.05489
FERRIMAN / GALLWEY	8	Puntos	8	19	12.63	4.307
VOLUMEN DE OVARIO DERECHO	8	Cc	4.76	18.78	11.4037	4.30203
VOLUMEN DE OVARIO IZQUIERDO	8	Cc	5.17	22.47	10.7087	5.91631
NUMERO DE FOLICULOS OVARIO DERECHO	8		5	10	9.13	1.808
NÚMERO DE FOLÍCULOS OVARIO IZQUIERDO	8		4	10	8.63	2.560
INSULINA	8	mUI/mL	12.50	29.50	20.3138	5.76089
GLUCOSA	8	mg/dL	81.00	102.00	93.0000	8.15913
HOMA	8		2.60	6.16	4.6488	1.36536
RELACIÓN GLUCOSA / INSULINA	8		2.70	6.80	4.8725	1.34941
TESTOSTERONA TOTAL	8	Ng/mL	.12	1.00	.6100	.28066
ANDROSTENEDIONA	8	Ng/mL	1.10	2.80	1.9500	.57817
DEHIDROEPIANDROSTENEDIONA SULFATADA	8	Ng/mL	10.00	520.00	164.6625	155.11350
17 ALFA HIDROXIPROGESTERONA	8	Ng/mL	.60	1.80	1.2625	.47790

El porcentaje de mujeres infértiles con SOP fue del 62%, tal como se demuestra en la Figura 1.

Figura 1. Porcentaje de mujeres infértiles incluidas en el estudio.



En la Tabla 2 se aprecia que la media de la insulina a los 3 meses de tratamiento fue de 15.54 mUI/mL, con una desviación estándar de 6.34.

Tabla 2. Descripción de la población después de 3 meses de tratamiento.

	N	Unidades	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
EDAD	8		21	34	26.38	5.012
PESO	8	Kg	53.50	102.00	74.3750	18.10436
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	8	m ² SC	22.60	41.98	31.0238	7.03157
ÍNDICE CINTURA CADERA	8	cm	.82	8.87	1.8762	2.82623
FERRIMAN / GALLWEY	8	Puntos	4	15	8.25	3.770
VOLUMEN OVARIO DERECHO	8	Cc	4.50	45.20	15.7088	12.53658
VOLUMEN OVARIO IZQUIERDO	8	Cc	5.17	22.47	10.7087	5.91631
NÚMERO DE FOLÍCULOS OVARIO DERECHO	8		4	10	9.00	2.138
NÚMERO DE FOLÍCULOS OVARIO IZQUIERDO	8		4	10	8.63	2.560
INSULINA	8	mUI/mL	8.20	25.00	15.5425	6.34329
GLUCOSA	8	mg/dL	75.00	99.00	88.5000	8.81557
HOMA	8		1.60	5.98	3.4313	1.59941
RELACIÓN GLUCOSA / INSULINA	8		3.88	9.70	6.4900	2.44886

Uno de los parámetros que se modificó substancialmente fue la calificación de Ferriman Gallwey. En la Tabla 3 se ilustra el porcentaje de mejoría promedio de 35.07% con respecto al puntaje otorgado al inicio del tratamiento.

Tabla 3. Modificación de la calificación de Ferriman Gallwey

PACIENTE	FG A EN PUNTOS	FG B EN PUNTOS	PORCENTAJE DE MEJORÍA
1	14	7	50%
2	8	4	50%
3	18	15	17%
4	14	6	57.1%
5	8	6	25%
6	10	7	30%
7	10	8	20%
8	19	13	31.5%
		TOTAL	35.07%

FG A: Al inicio del tratamiento.

FG B: Al final del tratamiento.

Dado el tamaño de la muestra, se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para obtener la significancia estadística de los datos, observando que lo fue para insulina basal y para la prueba diagnóstica HOMA, con una significancia de 0.50 y 0.36, respectivamente. Tabla 4.

Tabla 4. Estadísticos de contraste, Prueba no paramétrica de Wilcoxon

	INSULINA BASAL	HOMA	RELACIÓN GLUCOSA / INSULINA	GLUCOSA BASAL	FERRIMAN / GALLWEY
Z	-1.960	-2.100	-1.680	-1.400	-2.527
Sig. asintót. (bilateral)	.050	.036	.093	.161	.012

a Basado en los rangos positivos. b Basado en los rangos negativos. c Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

En las siguientes tablas de contingencia se ilustra la modificación, en variables cualitativas para la ciclicidad menstrual, acantosis nigricans (axilar, en cuello, en nuca, vulvar, pliegue inframamario, cara interna de muslos) y piel oleosa.

Tabla 5. de contingencia CICLOS IRREGULARES (CI)

		CI B		Total
		NO	SI	
CI A	NO	1		1
	SI	3	4	7
Total		4	4	8

CI A: Al inicio del tratamiento.

CI B: Al final del tratamiento.

Figura 2. Modificación de la ciclicidad menstrual al inicio y final del tratamiento.

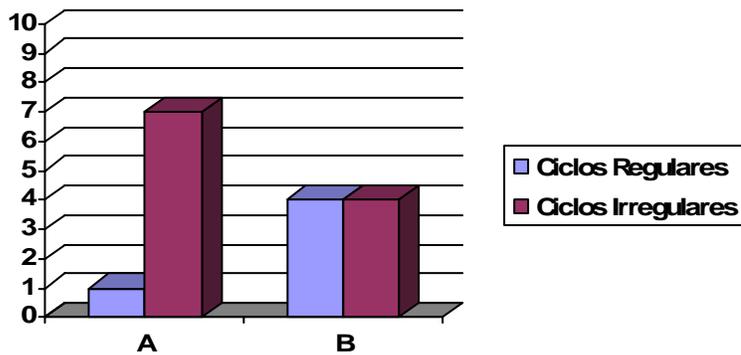


Tabla 6. de contingencia ACANTOSIS NIGRICANS AXILAR (ANA)

		ANA B		Total
		NO	SI	
ANA A	NO	2		2
	SI		6	6
Total		2	6	8

ANA A: Al inicio del tratamiento.

ANA B: Al final del tratamiento.

Tabla 7. de contingencia ACANTOSIS NIGRICANS EN CUELLO (ANC)

		ANC B		Total
		No	Sí	
ANC A	No	5		5
	Sí	1	2	3
Total		6	2	8

ANC A: Al inicio del tratamiento.

ANC B: Al final del tratamiento.

Tabla 8. de contingencia ACANTOSIS NIGRICANS EN NUCA (ANN)

		ANN B		Total
		No	Sí	
ANN A	No	7		7
	Sí		1	1
Total		7	1	8

ANN A: Al inicio del tratamiento.

ANN B: Al final del tratamiento.

Tabla 9. de contingencia ACANTOSIS NIGRICANS VULVAR (ANV)

		ANV B		Total
		No	Sí	
ANV A	No	5		5
	Sí		3	3
Total		5	3	8

ANV A: Al inicio del tratamiento.

ANV B: Al final del tratamiento.

Tabla 10. de contingencia ACANTOSIS NIGRICANS EN PLIEGUE INFRAMAMARIO (ANPI)

		ANPI B		Total
		No	Sí	
ANPI A	No	7		7
	Sí		1	1
Total		7	1	8

ANPI A: Al inicio del tratamiento.

ANPI B: Al final del tratamiento.

Tabla 11. de contingencia ACANTOSIS NIGRICANS EN CARA INTERNA DE MUSLOS (ANM)

		ANM B		Total
		No	Sí	
ANM A	No	4		4
	Sí	1	3	4
Total		5	3	8

ANM A: Al inicio del tratamiento.

ANM B: Al final del tratamiento.

Tabla 12. de contingencia PIEL OLEOSA (PO)

		PO B	Total
		No	
PO A	No	6	6
	Sí	2	2
Total		8	8

PO A: Al inicio del tratamiento.

PO B: Al final del tratamiento.

13. DISCUSIÓN

A pesar de lo descrito en la literatura mundial, no encontramos regulación del ciclo menstrual al cabo de 3 meses de tratamiento, aunque se obtuvo al menos la presencia de 1 proceso menstrual al cabo de 2 a 3 meses de tratamiento en más del 40% de las pacientes. Tampoco observamos reducción en el volumen ovárico ni en el número de folículos en ninguna de las pacientes. Lo más significativo del estudio fue la reducción de los niveles de insulina y del androgenismo clínico, sobre todo del hirsutismo, tal como se ha reportado en estudios anteriormente realizados.

El presente trabajo deja abierta la posibilidad para que se exploten aún más los resultados, ampliando la muestra y observando los resultados en pacientes con una terapéutica de más de 3 meses. Probablemente se tengan que hacer ajustes en aquellas pacientes con obesidad, usando dosis de metformina mayores a 500 mg c/12 H. Lo relevante es la publicación de un estudio, en una población mexicana, tomando como punto de partida los criterios excluyentes de la clasificación propuesta por la NIH del 2005. La desviación estándar de insulina en las pacientes con estas características, así como la media de la insulina basal, son importantes para la comparación de los estudios que se realicen a futuro.

14. CONCLUSIONES

Al igual que en la literatura mundial, se observó que en este estudio el 62% de las pacientes con SOP son portadoras de infertilidad. En el presente no se obtuvo significancia estadística tal vez por el tamaño de la muestra, en la regulación de los ciclos menstruales, pero 3 de 7 pacientes presentaron al menos una menstruación (42.85%) al cabo de 2 ó 3 meses de tratamiento. Se corroboró que el mejor método diagnóstico de insulino resistencia fue la fórmula de HOMA (modelo homeostático), y junto con la insulina basal fueron los mejores predictores en cuanto a la eficacia del tratamiento. También se demostró mejoría en cuanto a la calificación de Ferriman Gallwey a los 3 meses de tratamiento.

La terapéutica con metformina a dosis de 500 mg c/12 H, mostró eficacia en el tratamiento de la insulino resistencia y del androgenismo clínico, sobre todo del hirsutismo. Cabe destacar que 1 paciente resultó embarazada posterior a la terapéutica empleada.

15. ANEXOS

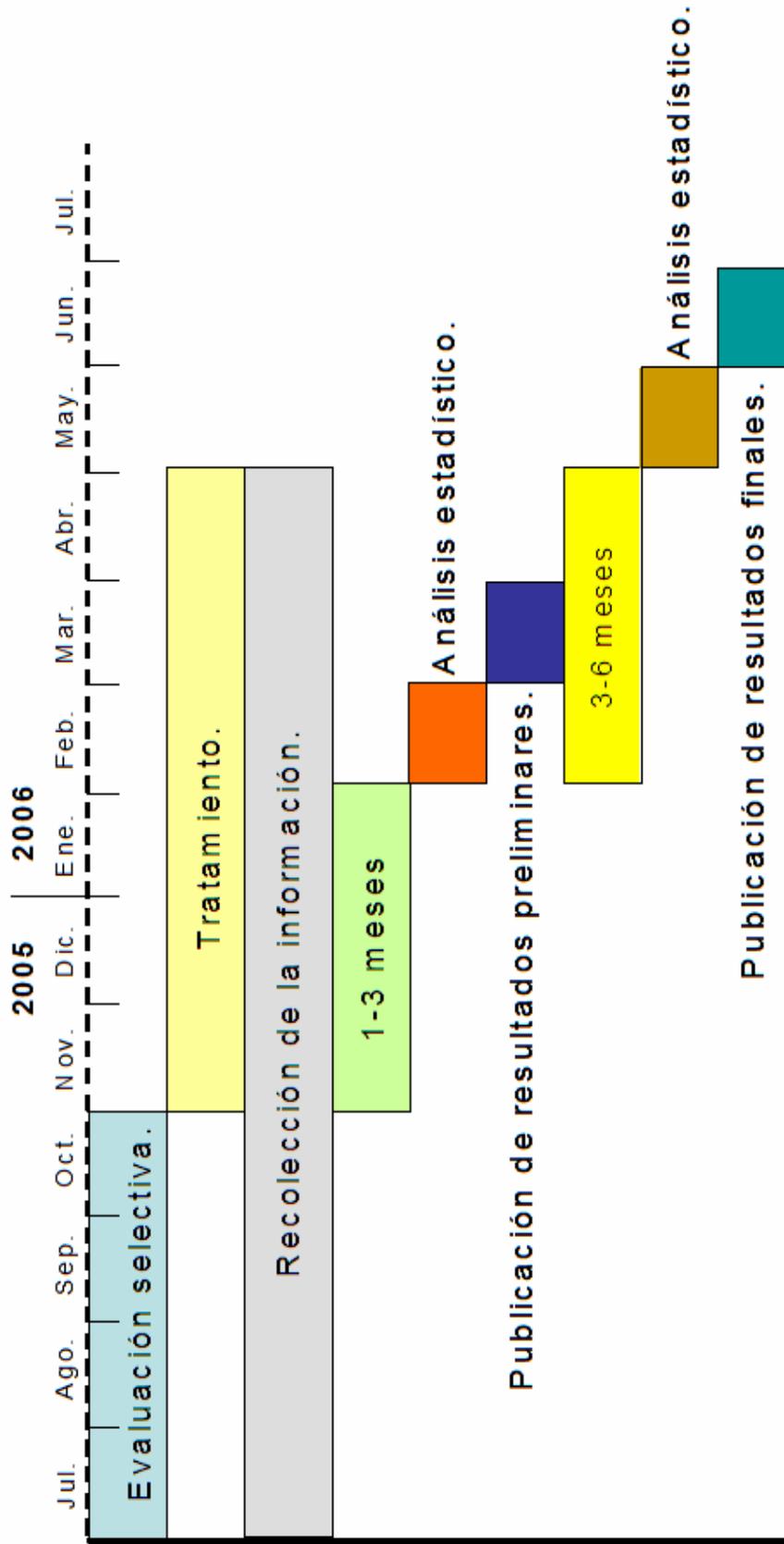
a. CUADROS

CUADRO 1. Mecanismo de acción de biguanidas y dosis utilizadas en el síndrome de ovario poliquístico.

Insulino sensibilizante	Mecanismo de acción	Dosis
Biguanidas	<ul style="list-style-type: none">-Optimiza la utilización de glucosa periférica.-Aumenta el metabolismo oxidativo y no oxidativo de glucosa.-Incrementa el transporte intracelular de glucosa.-Disminuye la gluconeogénesis hepática.-Disminuye la insulinemia.-Incrementa la actividad del receptor celular tirosincinasa.-Disminuye la absorción de glucosa a nivel intestinal.-Disminución de peso corporal.-Disminuye andrógenos libres.	Metformina: 1,000 a 1,500 mg diarios, vía oral.

Hospital Juárez de México, Biología de la Reproducción Humana, 2006.

b. CALENDARIO DE ACTIVIDADES



c. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

“METFORMINA EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: EFECTOS SOBRE LAS MANIFESTACIONES ANDROGÉNICAS, RESISTENCIA A LA INSULINA Y REGULARIZACIÓN DEL PATRÓN MENSTRUAL”

Nombre: _____ Expediente: _____
Edad: _____ Fecha de ingreso: _____
Domicilio: _____ Teléfono: _____

Antecedentes Hereditarios y Familiares:

Diabetes: Sí () No () Tipo: _____ Hipertensión arterial: Sí () No ()
Dislipidemia: Col. () TGL. () Cardiopatía: Sí () No ()

Antecedentes Ginecológicos y Obstétricos:

Menarca: _____ Telarca: _____ Pubarca: _____ Ciclos: _____
F.U.R: _____ G: _____ C: _____ P: _____ A: _____
Trastornos menstruales: Sí () No (). Cuál? _____
Ciclicidad: _____ Días de menstruación: _____

Antecedentes Personales y Patológicos:

Infertilidad: Primaria () Secundaria () Amenorrea: Primaria () Secundaria ()

Exploración Física.

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ P. Cintura: _____ P. Cadera: _____
ICC: _____ Acantosis nigricans: Cuello () Nuca () Axila () Vulva ()
Pliegue inframamario () Cara interna muslos ()

Calificación de Ferriman Gallwey: _____

Acné: Sí () No () Piel oleosa: Sí () No ()

Ultrasonido Transvaginal:

Ovario derecho. Dimensiones: _____ Volumen: _____
No. de folículos: _____ Tamaño: _____
Ovario izquierdo. Dimensiones: _____ Volumen: _____
No. de folículos subcorticales: _____ Tamaño: _____

Análisis Clínicos (día 3 a 5 del ciclo menstrual).

Prolactina: _____ TSH: _____ T3: _____ TGO: _____
Creatinina: _____ Glucosa: _____ Insulina: _____ R.I. HOMA: _____
(Formula Larga)
Fórmula Corta: _____

Perfil Andrológico y Prueba de Supresión Adrenal con Dexametasona y Estimulación Ovárica con hCG para determinar el origen de los Andrógenos.

Basal: No más del 3 día del ciclo menstrual. Después de la toma sérica, iniciar con Dexametasona 0.5 mg diarios por 16 días.

Test: _____ DHEA-S: _____ 17OHP4: _____ D4A: _____ Cortisol: _____
2ª. Muestra: a los 13 días después de iniciar Dexametasona, solo repitiendo las hormonas alteradas en la basal.

Test: _____ DHEA-S: _____ 17OHP4: _____ D4A: _____ Cortisol: _____
Después de esta toma, aplicar una ampula de hCG 5,000 UI IM cada 24 hrs, los días 13 y 14.

3ª. Muestra: A los 16 días de iniciada la Dexametasona.

Test: _____ DHEA-S: _____ 17OHP4: _____ D4A: _____ Cortisol: _____

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (2/2) [Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. Vol. 83. No. 5. Mayo 2005.]

1. Con hiperandrogenismo clínico o bioquímico, de origen ovárico. ()
2. Opsomenorrea o amenorrea, () o bien, evidencia ultrasonográfica de 8 o más quistes foliculares (en ambos ovarios), de 2 a 9 mm de diámetro; o bien, solo un volumen ovárico mayor o igual a 10 cc.^{9,20}. ()

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Haber estado sometida a cualquier régimen terapéutico, 3 meses previos al inicio del estudio. ()
- Pacientes portadoras de hiperandrogenismo de origen suprarrenal. ()
- Disfunción tiroidea o hiperprolactinemia. ()
- Alteración en las pruebas de funcionamiento hepático o renal. ()
- Hiperpolimenorrea. ()
- Diabetes Mellitus tipo 1 ó 2. ()

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Administración concomitante de algún tratamiento farmacológico. ()
- Embarazo. ()
- Mal apego al tratamiento. ()
- Diagnóstico de alguna enfermedad, que requiera tratamiento oportuno (excepto, dislipidemia, hipertensión arterial y/o cardiopatía). ()
- Alteración en las pruebas de funcionamiento hepático o renal. ()

Metformina 500 mg Vía oral cada 12 hrs.

Inicio de Tratamiento: _____

Final del Tratamiento: _____

Evaluación a 3 meses:

UR: _____ Ciclos: _____ Días de menstruación: _____

Trastornos menstruales: Sí () No (). Cuál? _____

Acantosis nigricans: Cuello () Nuca () Axila () Vulva ()

Pliegue inframamario () Cara interna muslos ()

Calificación de Ferriman Gallwey: _____

Acné: Sí () No () Piel oleosa: Sí () No ()

Ultrasonido Transvaginal:

Ovario derecho. Dimensiones: _____ Volumen: _____

No. de folículos: _____ Tamaño: _____

Ovario izquierdo. Dimensiones: _____ Volumen: _____

No. de folículos: _____ Tamaño: _____

Efectos indeseables asociados a Metformina: _____

Evaluación

	Basal	3 meses
Peso.		
IMC.		
P. Cintura.		
P. Cadera.		
ICC.		
Glucosa.		
Insulina.		
RI. HOMA.		
TGO.		
Creatinina.		
*Testosterona total.		*
*DHEA-S.		*
*17OHP4.		*
*D4A.		*

*Solo repetir los andrógenos alterados en la toma basal.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Tsilchorozidou T, Prelevic M. The role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Curr Op Obstet Gynecol* 2003. Vol. 15. 234-239
2. Marca V, Petraglia F. Insulin-Lowering Agents in the Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24:5. 633-667
3. Carpenter S, Rock J. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2a ed. United States. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2000. Cap 13
4. Utiger, Robert D. Insulin and the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:9. 657-658
5. Azzis R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: A reappraisal. *Fertil Steril* 2005; 83:5. 1343-1348
6. Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:13. 853-861
7. The Rotterdam ESHRE/ASRM Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:1. 41-47
8. Gibson M. Reproductive Health and Polycystic Ovary Syndrome. *Am J Med* 1995; 98: 1A. 67-75
9. Speroff L, Glass R, Kase N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6a. ed. United States. Lippincott Williams & Wilkins; 1999. Cap 12
10. Ferrannini E, Balkau B. Insulin: In search of a syndrome. *Diabetic Med* 2002; 19. 724-729
11. Joel G. Hardman, Alfred Goodman Gilman, Lee E. Limbird. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9a. ed. United States. 2000. Cap 60
12. Nestler J, Jakubowicz D. Decreases in ovarian cytochrome P450c17(alpha) activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:617-23
13. Awartani K; Cheung AP. Metformin and polycystic ovary syndrome: a literature review. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24:5. 393-401
14. Kriplani A, Agarwal N. Effects of metformin on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 2004; 49:5. 361-367

15. Crave J, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Dechaud H, Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80. 2057-2062
16. Costello M, Eden J. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79:1. 1-13
17. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77:1. 101-106
18. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin Effects on Clinical Features, Endocrine and Metabolic Profiles, and Insulin Sensitivity in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 6-Month Trial, followed by Open, Long-Term Clinical Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1. 139-146
19. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruukonen A, Martikainen H, Tapanainen J. Endocrine and Metabolic Effects of Metformin Versus Ethinyl Estradiol-Cyproterone Acetate in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:9. 3161-3168
20. Levy J, Mathews D, Hermans M. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes care* 1998; 21: 2191-2192
21. Smirnakis K, Martínez A, Blatman K, Wolf M, Ecker J, Thadhandi R. Early Pregnancy Insulin Resistance and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 1439-1446