

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**METFORMINA VS METFORMINA MAS CITRATO DE CLOMIFENO COMO
TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
OVARIO POLIQUISTICO.**

No de Registro. 77.2008

**TESIS PARA OBTENER TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA**

P R E S E N T A

DRA. ERÉNDIRA JIMÉNEZ VARGAS

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**METFORMINA VS METFORMINA MAS CITRATO DE CLOMIFENO COMO
TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
OVARIO POLIQUISTICO.**

Autor. Dra. Eréndira Jiménez Vargas

Asesor de tesis: Dr. Gaudencio Islas Cruz

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

I.S.S.S.T.E

Dr. Gerardo de Jesús Ojeda Valdés.
Coordinador de Capacitación, Desarrollo, Enseñanza e Investigación

Dr. Francisco Javier Alvarado Gay
Coordinador del servicio de Ginecología y Obstetricia

Dr. Gaudencio Islas Cruz
Médico Adscrito del Servicio de Ginecología y Obstetricia
Asesor de Tesis

Dr. Francisco Javier Alvarado Gay
Profesor titular del curso de la especialidad
Asesor de Tesis

Dr. José Vicente Rosas Barrientos.
Jefe de departamento de Investigación

Agradecimientos

A mi familia por su apoyo incondicional por estar a mi lado en el momento justo. En especial a mi madre, por sus palabras de aliento, por darme las razones para concluir este ciclo.

A todos aquellos que aportaron a mi enseñanza y practica quirúrgica; médicos adscritos, profesores titulares, en especial a mis compañeros residentes por su paciencia, disponibilidad y su amistad.

INDICE

Introducción	8
Summary	9
Problema	17
Justificación	18
Hipótesis y Objetivos	19
Material y métodos	20
Resultados	22
Discusión	23
Conclusiones	24
Bibliografía	25
Anexos	26

RESUMEN

Introducción: El síndrome de ovario poliquístico provoca anovulación crónica alteraciones hormonales incluyendo insulinoresistencia e infertilidad. El tratamiento esta encaminado a regularizar la ovulación disminuyendo la insulinoresistencia.

Objetivo: Determinar la eficacia del tratamiento con metformina vs. metformina mas citrato de clomifeno en mujeres infértiles con ovario poliquístico.

Métodos: se estudiaron prospectivamente 43 pacientes con síndrome de ovario poliquístico como único factor de infertilidad, se dividieron en 2 grupos aleatoriamente, el grupo 1 se le administro metformina 425 mg cada 8 hrs. por un periodo entre 3 a 5 meses y al grupo 2 se le administro metformina 425 mg cada 8 hrs. por 3 meses seguidos de ciclos de inducción a la ovulación con citrato de clomifeno. Se realizó la evaluación la presencia de embarazo y progesterona ovulatoria. El análisis incluye Chi cuadrada con una significancia de α de 0.05.

Resultados: se presentaron 7 embarazos en el grupo 1 (n=29) posterior al tratamiento establecido con un porcentaje por grupo de 24.1%, comparado con 9 embarazos posteriores al tratamiento en el grupo 2 (n= 14) con un porcentaje por grupo de 63.5% (p 0.01).

Conclusiones: Se encuentra que el tratamiento a base de metformina más citrato de clomifeno es superior al tratamiento único de metformina para tratar la infertilidad produciendo una tasa mayor de embarazo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Palabras clave: metformina, citrato de clomifeno, síndrome de ovario poliquístico, progesterona.

SUMMARY

Background: polycystic ovary syndrome causes chronic anovulation hormonal abnormalities including insulin resistance and infertility. The treatment is designed to regularize ovulation decreasing the IR.

Objective: To determine the efficacy of treatment with metformin vs. metformin more clomiphene citrate in infertile women with polycystic ovary.

Methods: prospectively studied 43 patients with polycystic ovary syndrome as the sole factor infertility, were randomly divided into 2 groups, Group 1 will manage metformin 425 mg every 8 hours. for a period between 3 to 5 months and the group 2 was administered metformin 425 mg every 8 hours. for 3 months followed by cycles of ovulation induction with clomiphene citrate. It assessed the presence of pregnancy and progesterone ovulatory. The analysis includes Chi square with a significance of α 0.05.

Results: 7 pregnancies were presented in group 1 (n = 29) after treatment with a percentage established by group 24.1%, compared with 9 pregnancies after treatment in group 2 (n = 14) with a percentage of group 63.5% (p 0.01).

Conclusions: We found that treatment based on metformin more clomiphene citrate is superior to metformin treatment only to treat infertility producing a higher rate of pregnancy in patients with polycystic ovary syndrome.

Keywords: metformin, clomiphene citrate, polycystic ovary syndrome, progesterone.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, define la infertilidad como una enfermedad del sistema reproductor que afecta a la capacidad corporal para desempeñar la función básica de la reproducción, el proceso fisiológico es bastante complejo y depende del funcionamiento correcto de muchos factores, entre los que se incluyen los siguientes:

1. Producción de espermatozoides sanos por parte del hombre.
2. Producción de óvulos sanos por parte de la mujer.
3. Trompas de Falopio sin obstrucciones que le permitan la llegada del espermatozoides al óvulo.
4. La capacidad del espermatozoides de fertilizar el óvulo.
5. La capacidad del óvulo fertilizado de implantarse en el útero.
6. Calidad adecuada del embrión.

La probabilidad promedio de concebir de una pareja fértil y que mantiene relaciones sexuales regulares sin tomar precauciones anticonceptivas, es de aproximadamente 25 por ciento en cada ciclo menstrual. La mayor parte de las parejas conciben en un lapso de aproximadamente 12 meses. Sin embargo, la infertilidad afecta aproximadamente al 10 por ciento de las parejas en edad de concebir. La infertilidad no es un problema que afecte sólo a las mujeres. Los problemas en los hombres son la causa, ya sea única o contribuyente de la infertilidad de un 40 por ciento de todas las parejas infértiles.

Cerca de un cuarto de las parejas no fértiles tienen más de una causa o factor relacionado con su incapacidad de concebir y en aproximadamente un 10 a un 15 por ciento de todas las parejas, la investigación médica no logra identificar la causa de su infertilidad.

Muchos factores y problemas diferentes pueden ser causa de infertilidad, incluyendo los problemas en el sistema reproductor femenino, problemas en el sistema reproductor masculino o una combinación de ambos.

Factores femeninos

Disfunción ovulatoria.- cuando existe esta condición, el sistema reproductor de la mujer no produce las cantidades adecuadas de hormonas necesarias para desarrollar, madurar y liberar un óvulo sano.

Problemas anatómicos.- el desarrollo o funcionamiento anormal de la anatomía femenina puede impedir que el óvulo y el espermatozoides se encuentren. El problema anatómico más común es la obstrucción de las trompas de falopio. Otros problemas anatómicos incluyen la presencia de tejido cicatrizante en la pelvis debido a cirugías o infecciones previas¹.

Endometriosis.- la endometriosis es una condición que consiste en que el tejido que reviste el útero se desarrolla fuera del útero, generalmente sobre otros

órganos reproductores que se encuentran dentro de la pelvis o en la cavidad abdominal. Cada mes, este tejido ubicado fuera de lugar responde a los cambios hormonales del ciclo menstrual creciendo y desintegrándose, lo cual provoca sangrado interno que puede a la vez ser causa de que se genere tejido cicatrizante y de que se vea afectado el funcionamiento de los órganos reproductores.

Defectos congénitos.- el desarrollo y funcionamiento anormales de los órganos reproductores como resultado de defectos de nacimiento pueden afectar la fertilidad de una persona. Uno de los defectos congénitos del sistema reproductor más frecuentes se presenta como consecuencia de la exposición de una mujer al tomado por su madre durante el embarazo. En el pasado, se administraba DES a las mujeres que corrían riesgos de perder el bebé. La exposición del feto al DES suele provocar anomalías en el desarrollo del útero y del cérvix.

Sin embargo dentro de las causas más frecuentes se encuentran las infecciones:

La enfermedad pélvica inflamatoria es provocada por alguna clase de bacteria como la gonorrea y la clamidia, puede afectar al útero, las trompas de Falopio o los ovarios. Puede además llevar a que se generen adherencias y tejido cicatrizante entre órganos de la pelvis, lo cual es causa de dolor pélvico continuo y de posibles embarazos ectópicos.

Problemas inmunológicos.- un problema en el sistema inmunológico de la mujer puede provocar la pérdida del embarazo. Puede ocurrir que los anticuerpos (proteínas inmunológicas o protectoras) presentes en el sistema de una mujer no reconozcan un embarazo o que se presente una respuesta inmunológica anormal al embarazo. También es posible que las mujeres desarrollen anticuerpos antiesperma que ataquen y destruyan el espermatozoide.

Ovarios Poliquísticos.

El ovario poliquístico es una consecuencia de la pérdida de la ovulación y la adquisición de un estado sostenido de anovulación persistente. Durante la anovulación persistente hay un estado sostenido de la función tónica de gonadotropinas y estrógenos. Esto se evidencia por presentar valores elevados de testosterona, androstenediona y estrona (especialmente derivada de la conversión periférica de androstenediona), niveles altos de LH con niveles de FSH normales o subnormales. La estrona elevada provoca aumento en la sensibilidad hipofisiaria al efecto de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), aumentando la secreción de LH. Los niveles bajos de FSH representan la respuesta a la concentración de estrona, por retroalimentación negativa; estos niveles estimulan continuamente el crecimiento folicular sin llegar a la ovulación y madurez completa. Estos folículos están rodeados por células tecales hiperplásicas, comúnmente luteinizadas por LH elevadas. El tejido folicular en diversas fases del desarrollo provoca una producción de esteroides constante por acción gonadotrópica. El tejido derivado de la atresia folicular forma parte del estroma ovárico que secreta androstenediona y testosterona. La LH elevada aumenta los andrógenos los que se convierten

extraglandularmente en estrógenos (principalmente estrona); a su vez estos niveles altos de andrógenos favorecen la atresia folicular prematura.

En modelos animales y humanos, los receptores de insulina son distribuidos a través de todo el compartimiento ovárico incluyendo tejido de la granulosa, estromal y teca; los receptores ováricos de insulina tienen la misma estructura heterodimérica A2B2 que en otros órganos, con actividad tirosina-sinasa y capacidad para la generación de inositolglicano.

La insulina es el mayor regulador de receptores ováricos en mujeres posmenopausicas.en la premenopausia, las gonadotropinas o esteroides sexuales, IGF-1 o sus receptores están involucrados en la regulación de receptores de insulina.

Acciones de la insulina en el ovario:

- Aumento de la producción de estrógenos andrógenos y progesterona por su acción tanto en las células de la teca como en la granulosa.
- Potencia la esteroidogénesis en respuesta a gonadotropinas. En las células de la granulosa este efecto puede ser mediado por aumento en el número de receptores para LH; la insulina conjuntamente con FSH aumenta la capacidad de unión del ovario a LH.
- Existe una acción sinérgica entre LH/hCG (gonadotropina coriónica humana) e insulina en el ovario, se efectúa en estados de hiperinsulinemia, aumentando la formación de quistes y crecimiento ovárico.
- Inhibe la producción hepática de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales).
- Inhibe tanto la producción hepática como ovárica a nivel de las células de granulosa de IGFBP-1 (receptor para IGF-1)

La hiperinsulinemia incrementa la afinidad del ovario al IGF-1, aumentando la estimulación en la esteroidogénesis ovárica y el desarrollo folicular, favoreciendo el crecimiento ovárico.

En el PCOS la etiología se desconoce; cuanta con características clínicas y endocrinas heterogéneas, incluyendo anovulación crónica de inicio en la pubertad, obesidad, hirsutismo, hiperandrogenismo ovárico e hipersecreción de LH. Cerca de la mitad de estos pacientes son obesas y algunas tienen diabetes mellitas. Las anomalías bioquímicas más importantes son: disminución de la concentración sérica de SHBG e incremento de LH e hiperinsulinemia.

De acuerdo a Rossenfield, la mayoría de los casos de PCOS se originan por hiperproducción ovárica de andrógenos, consecuencia de la desregulación de citocromo P450c17 ovárico; es una enzima bifuncional, clave en la biosíntesis de andrógenos ovárico.

Manifestaciones clínicas en el Síndrome de Ovario Poliquístico

- Obesidad
- Hirsutismo
- Virilización
- Amenorrea
- Infertilidad
- Hemorragia disfuncional

El tratamiento de Síndrome de Ovario Poliquístico consiste en eliminar cualquier causa de anovulación o producción sostenida de andrógenos o estrógenos. En el caso de que se desee embarazo, es conveniente subdividir la entidad según características clínicas y hormonales para iniciar terapéutica específica².

Factores masculinos

Falta de producción de esperma o producción deficiente, si no hay una cantidad adecuada de espermatozoides sanos, las probabilidades de fertilización disminuyen.

Función anormal del esperma.- el esperma debe contar con movilidad adecuada y capacidad para penetrar el óvulo.

Varicocele.- esta es una condición que consiste en el desarrollo de várices alrededor de los testículos. Es una causa muy frecuente de infertilidad originada en factores masculinos; por lo general, es posible tratarla y curarla por medio de cirugía.

Estilo de vida.- el uso de drogas recreacionales (por ejemplo, marihuana, cocaína), el consumo abundante de alcohol, tabaco, determinados medicamentos y el calor excesivo en la zona genital (durante un baño caliente) pueden afectar la calidad y funcionamiento del esperma. Desórdenes hormonales.- el funcionamiento endocrino u hormonal masculino inadecuado puede afectar a la producción de esperma y la capacidad de fertilización.

Defectos de los cromosomas.- determinadas anomalías de los cromosomas se encuentran asociadas con la infertilidad masculina.

Defectos congénitos.- durante el desarrollo fetal, pueden producirse anomalías en el sistema reproductor masculino. Algunos defectos de nacimiento se deben a la exposición al dietilestilbestrol consumido por la madre durante el embarazo.

Problemas inmunológicos.- es posible que existan en el hombre anticuerpos antisperma que ataquen y destruyan el esperma.

Diagnóstico

Cuando una pareja no logra concebir un hijo después de un año de mantener relaciones sexuales sin tomar precauciones anticonceptivas, o seis meses en el caso de mujeres mayores de 35 años, o si existen problemas conocidos que provocan infertilidad, se recomienda una evaluación médica de ambos integrantes de la pareja. Algunos obstetras / ginecólogos se encuentran capacitados para evaluar casos de infertilidad sencillos y administrar el tratamiento necesario. Sin embargo, muchas causas de infertilidad deben ser tratadas por un endocrinólogo especialista en reproducción y certificado por el consejo correspondiente.

Habrá que realizar además a cada miembro de la pareja:

En la Mujer

Examen físico, se requiere sea completo, incluyendo un frotis vaginal (Papanicolaou) y exámenes a fin de detectar si existen infecciones.

Evaluación de la ovulación, es posible que se recomiende una evaluación de la función ovulatoria utilizando un análisis de las temperaturas del cuerpo y de la ovulación llamado gráfica de temperatura corporal basal o bien, empleando métodos de predicción de la ovulación por medio de muestras de orina.

Examen de hormonas, puede recomendarse la realización de exámenes de hormonas, dado que la producción de determinadas hormonas aumenta y disminuye en diferentes momentos del ciclo mensual.

Ultrasonido, este puede mostrar la presencia de folículos (los sacos que contienen los óvulos en desarrollo) y el espesor de los tejidos uterinos. Asimismo, sirve para identificar condiciones anormales como quistes ováricos o fibromas (tumores benignos en el útero).

Rayos X se puede indicar un histerosalpingografía. Este examen consiste en inyectar un colorante opaco a la radiación en la abertura del cérvix para visualizar el interior del útero y determinar si las trompas de Falopio están obstruidas.

En el hombre

Análisis del semen, es posible que se recomiende un análisis del semen, para lo cual se recolecta una muestra de semen obtenido por masturbación; la muestra se analiza en el laboratorio para obtener información acerca del recuento, la movilidad, la forma y el volumen del esperma, y evaluar el líquido eyaculado, una eyaculación normal contiene más de 20 millones de espermatozoides por mililitro de líquido, más del 50 por ciento del esperma debe moverse hacia adelante y más del 30 por ciento del esperma debe tener forma normal. También es posible que se efectúen otros exámenes para

evaluar la capacidad de los espermatozoides de penetrar el óvulo, así como también exámenes de las hormonas masculinas.

En algunas ocasiones será adecuada la intervención del urólogo para el tratamiento de causas físicas.

La infertilidad masculina es la consecuencia de una enfermedad o lesión que disminuye el número de espermatozoides que se producen o puede ser la consecuencia de alguna cosa que hace anormales a los espermatozoides producidos, como ser estos incapaces de nadar, dentro de los principales factores que pueden deteriorar la fertilidad en un hombre son:

- Tratamientos farmacológicos.- Algunos medicamentos para ciertas enfermedades, como la diabetes, pueden causar eyaculación retrógrada. Esto es cuando, en la eyaculación, el semen se devuelve a la vejiga en lugar de salir a través del pene.
- Infecciones en los órganos sexuales, como enfermedades venéreas, prostatitis o parotiditis.
- Una lesión en los testículos, como un accidente, una cirugía o un tratamiento con radiación para el cáncer.
- Problemas en el pene, como las hipospadias, una malformación que consiste en una abertura en alguna parte cercana al orificio del pene.
- Exceso de alcohol, fumar demasiado o el estrés. El abuso de drogas puede agudizar los problemas de infertilidad.
- Temperatura muy elevada en los testículos, como testículos sin descender o vivir en un clima cálido. El uso ropa interior muy apretada que sostienen los testículos muy pegados al cuerpo elevando la temperatura de los testículos.
- El varicocele que son venas varicosas en el conducto espermático que modifican la temperatura ocasionando alteraciones en el semen.

El varicocele es una de las principales causas de infertilidad ya que solo como entidad patológica se presenta en el 15% de la población masculina normal y en el 40% de los hombres que se presentan con infertilidad. El varicocele produce un efecto deletéreo en la espermatogénesis, debido a que eleva la temperatura testicular por el reflujo venoso.

Los estudios complementarios como la ecografía escrotal, termografía, Doppler, exploración con radioisótopos, y venografía espermática no deberían ser utilizados para la detección de varicoceles subclínicos en pacientes sin anomalías palpables. Sin embargo la ecografía escrotal puede indicarse para clarificar un examen físico inconcluso. La venografía espermática puede ser útil para demostrar la posición anatómica del reflujo de las venas espermáticas que pueden recurrir o persistir luego de la reparación³.

Análisis de semen deben realizarse cada 3 meses luego de realizado el tratamiento quirúrgico hasta un año después del mismo o hasta obtener el embarazo.

Tratamiento de la infertilidad

El tratamiento para la infertilidad es específico y esta determinado por:

- La edad, estado general de salud e historia médica.
- Qué tan avanzado está el desorden.
- Causa del desorden.
- Tolerancia a determinados medicamentos, procedimientos o terapias.

Bajar de peso y ejercicios: Es importantísimo según lo ha demostrado la experiencia. Es un trabajo a largo plazo que realiza la nutricionista y que debe ser apoyado y estimulado por todo el equipo de salud. Colocando una meta a corto plazo en que le pedimos que baje un 5 a un 10% de su peso la paciente empieza a ver resultados en forma objetiva: recupera sus ciclos, mejora su aspecto físico y en el caso de la acantosis nigricans disminuye la coloración oscura de los pliegues. Esto le ayuda a llevar un nuevo estilo de vida en cuanto a alimentación. Hay que recordar que pudiera estar llevando una vida sexual activa en cuyo caso habría que realizar consejería de anticoncepción. En cuanto a ejercicios se recomienda buscar, junto a la paciente, aquellos que más la motiven como: caminatas, natación, baile, o algún deporte que ellas elijan .

85 a 90 por ciento se tratan con terapias convencionales, como tratamiento con medicamentos o reparación quirúrgica de anomalías reproductivas.

Medicamentos ovulatorios

Estos medicamentos ayudan a regular las fechas de ovulación y estimulan el desarrollo y liberación de óvulos maduros. También pueden ayudar a corregir problemas hormonales que pueden afectar al revestimiento del útero cuando se prepara para recibir el óvulo fertilizado⁴. Los medicamentos ovulatorios pueden llegar a estimular la liberación de más de un óvulo, lo cual aumenta la posibilidad de tener mellizos u otros embarazos múltiples. Algunos de los medicamentos ovulatorios más comunes incluyen los siguientes:

Citrato de clomifeno.

Gonadotropinas menopáusicas humanas - medicamentos que contienen hormona folículo-estimulante y hormona luteinizante.

Medicamentos reguladores de la insulina así como un manejo integral de la paciente, los tratamientos tradicionales son difíciles, caros y de éxito limitado. Los tratamientos de la infertilidad incluyen dietas, inductores de la ovulación, "drilling" de ovario e IVF. Otros aspectos se han manejado con anti andrógenos (anticonceptivos orales, espironolactona, flutamida o finasteride).

Se ha demostrado que los medicamentos que disminuyen la concentración de la insulina sérica como Metformina (1500 Mg. diarios) o troglitazone (400 Mg. diarios), disminuyen el hiperandrogenismo al reducir la actividad enzimática ovárica productora de andrógenos.

El SOP es una causa frecuente de infertilidad en mujeres en edad reproductiva. Este cuadro es reversible (en dos a tres meses) con el adecuado uso de los medicamentos mencionados, que también se usan en el manejo de la diabetes.

El tratamiento tiene como resultado disminución de la pérdida del cabello o del hirsutismo (según el caso), normalización de la presión arterial, normalización de las menstruaciones, pérdida de peso y recuperación de la fertilidad. Algunas de nuestras pacientes se han embarazado luego de dos meses de tratamiento.

La endocrinopatía presente en la mayoría de los casos de SOP puede resolverse con Metformina y troglitazone. Clínicamente esto es importante porque se traduce en disminución del hirsutismo o pérdida del cabello, obesidad, presión arterial, niveles de triglicéridos y se facilita la restauración del ciclo hipotálamo-hipofiso-ovárico. Por otra parte, el SOP está asociado con un mayor riesgo de infarto del miocardio o accidente cerebro vascular debido a factores como la hipertensión, obesidad, hiperandrogenismo e hipertrigliceridemia. Todo lo anterior, en gran medida, puede resolverse con Metformina o troglitazone⁵.

Los efectos colaterales son raros. Afortunadamente cuando se administran a pacientes no diabéticos, ni el Metformina ni el troglitazone producen hipoglucemia. Se trata de medicamentos sin mayores riesgos.

Aunque no se ha establecido la seguridad del uso de estos medicamentos durante el embarazo, se han observado partos con recién nacidos normales

Estos medicamentos son clasificados como "clase B", ya que existe insuficiente información en los seres humanos, pero la obtenida con animales de experimentación no sugiere riesgos teratógenos.

Si bien es cierto que el riesgo de defectos congénitos (con Metformina) es pequeño, la diabetes materna se asocia con aumento del riesgo de defectos congénitos y la hiperinsulinismo asociada, si no se corrige, también puede provocar a defectos congénitos⁶.

Es más prudente no usar estos medicamentos durante el embarazo hasta que no se obtenga mayor información. Si la paciente lo está recibiendo y se diagnostica embarazo, debe suspenderse el medicamento.

Inseminación intrauterina

En algunos casos, entre los que se incluyen conteo deficiente de esperma y problemas en la mucosa cervical, el procedimiento que consiste en introducir esperma sometido a una preparación y lavado especiales directamente en el útero por medio de un pequeño catéter (tubo flexible), ayuda a aumentar las probabilidades de concepción. Este procedimiento suele emplearse en combinación con medicamentos ovulatorios.

Cirugía

La cirugía puede utilizarse para tratar o reparar alguna condición que cause infertilidad, como por ejemplo, obstrucción de las trompas de falopio o endometriosis. Un procedimiento quirúrgico común, que suele utilizarse como parte de la rutina diagnóstica de la infertilidad, es la laparoscopia¹. Una laparoscopia consiste en insertar un pequeño telescopio en la cavidad abdominal o pélvica para ver los órganos internos. Algunos de los procedimientos indicados para el tratamiento de la infertilidad pueden llevarse a cabo utilizando instrumentos insertados a través del laparoscopio.

Tecnología reproductiva asistida

Puede que algunas parejas necesiten un tratamiento más amplio. En la mayoría de las formas de ART, el esperma y el óvulo se unen en el laboratorio, y luego se inserta el óvulo fertilizado en el útero de la mujer donde podrá implantarse y desarrollarse. Si bien los procedimientos de ART suelen ser costosos, muchos de ellos se están aplicando con éxito. Incluyen los siguientes:

Fertilización in Vitro .- consiste en extraer los óvulos de una mujer, fertilizarlos en el laboratorio con esperma y transferir después él o los embriones al útero de la mujer a través del cérvix (transferencia de embriones) donde dicho embrión podrá desarrollarse. La mayoría de las parejas transfieren dos embriones aunque, en determinados casos, es posible transferir más. La IVF es la forma más común de ART y suele ser el tratamiento elegido en el caso de mujeres con trompas de falopio obstruidas, gravemente dañadas o ausentes. También se utiliza en los casos de infertilidad causada por endometriosis o de infertilidad por factores masculinos. La IVF en ocasiones se emplea para tratar a las parejas con infertilidad prolongada, sin causa identificada, que no lograron concebir por medio de otros tratamientos.

Inyección intra citoplásmica de esperma.- procedimiento que consiste en inyectar una única inyección de esperma directamente al óvulo; este procedimiento se utiliza comúnmente para resolver los problemas de infertilidad por factores masculinos.

Transferencia intrafalopiana de gametos.- consiste en utilizar un instrumento de fibra óptica llamado laparoscopio para guiar la transferencia de óvulos no fertilizados y esperma a las trompas de falopio de la mujer a través de pequeñas incisiones practicadas en el abdomen. La GIFT sólo se realiza en el caso de mujeres con trompas de falopio sanas.

Transferencia intrafalopiana de cigotos.- consiste en fertilizar los óvulos de una mujer en el laboratorio; luego se utiliza un laparoscopio para guiar la transferencia de los óvulos fertilizados (cigotos) a las trompas de falopio. La ZIFT se realiza sólo en mujeres con trompas de falopio sanas.

Óvulos de donantes .- consiste en la transferencia de un embrión formado por el óvulo de una mujer (la donante) a otra mujer que no puede concebir con sus propios óvulos (la receptora). La donante renuncia a todos los derechos de maternidad respecto de la descendencia que pudiera originarse como resultado del procedimiento. La ART en la que se utilizan óvulos cedidos por donantes es más frecuente entre mujeres mayores. La probabilidad de que el óvulo fertilizado se implante está relacionada con la edad de la mujer que produjo el óvulo. Las donantes de óvulos tienen, por lo general, entre los 20 y a los comienzos de los 30 años edad.

Crío preservación de embriones - procedimiento según el cual se preservan embriones por medio de la congelación (crío preservación) para transferirlos posteriormente. Este procedimiento suele utilizarse cuando un ciclo IVF produce más embriones que los que es posible transferir en una sola vez. Los embriones que quedan pueden transferirse en un ciclo futuro sí la mujer no queda embarazada.

PROBLEMA

¿Cuál es el efecto del tratamiento de la infertilidad por síndrome de ovario poliquístico con metformina, vs. Metformina mas citrato de clomifeno en la consulta de biología de la reproducción humana del Hospital Regional 1º de Octubre ?

JUSTIFICACIÓN

La atención de la infertilidad es uno de los componentes más importantes dentro de la salud de nuestros derechohabientes por lo que conocer la efectividad de los tratamientos farmacológicos nos permitirá ofrecer a nuestros pacientes mejores esquemas de atención así como proponer mejoras al proceso diagnóstico y de manejo permitiendo al hospital una mejor atención de estas pacientes.

El síndrome de ovario poliquístico es un problema frecuente en la consulta de biología de la reproducción humana presentándose clínicamente con alteraciones menstruales del tipo oligomenorrea amenorrea, alternándose con hipermenorrea ciclos anovulatorios provocando infertilidad, alteraciones hormonales con inversión en la relación LH-FSH e insulinoresistencia tomando como criterios de esta última un índice de HOMA de 3.8, Quicki < 0.33, insulina sanguínea mayor de 16.5 U-ml.

La metformina es un medicamento de fácil acceso que ayuda a reestablecer la ovulación regulariza los ciclos menstruales y disminuye el índice de insulinoresistencia y por su acción a nivel de receptores de IGF-1 disminuye el tamaño de quistes presentes en ovario incluso desaparecen, por lo que es adecuado el uso inicial de esta biguanida seguido de citrato de clomifeno. A decir de este último una de sus contraindicaciones es el de la presencia de quistes preexistentes algo frecuente en el síndrome de ovario poliquístico por lo que hay que tener seguimiento folicular mensual a fin de evitar una de las complicaciones más temidas del uso de inductores de ovulación que es la hiperestimulación ovárica, por lo anterior justificamos el uso previo de metformina seguido de citrato de clomifeno.

Esto nos permite dar una terapéutica adecuada que controle sus problemas hormonales, ovulatorios y generar embarazo.

HIPÓTESIS

La combinación de citrato de clomifeno y metformina tiene un efecto de mayor eficacia para lograr embarazos en mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico mayor del 26% en comparación con la administración única de metformina.

OBJETIVOS

General

- Determinar la efectividad del tratamiento farmacológico en pacientes con infertilidad por ovario poliquístico del Hospital Regional “1º de Octubre” del ISSSTE.

Específicos

- Determinar la efectividad del tratamiento con metformina en pacientes con infertilidad por ovario poliquístico del Hospital Regional “1º de Octubre” del ISSSTE.
- Determinar la efectividad del tratamiento con metformina más citrato de clomifeno en pacientes con infertilidad por ovario poliquístico del Hospital Regional “1º de Octubre” del ISSSTE.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en el Hospital Regional Primero de Octubre, I.S.S.T.E., de la Ciudad de México con pacientes derechohabientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en el servicio de biología de la reproducción humana en el periodo comprendido de Diciembre del 2007 a Abril del 2008.

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, comparativo en 43 pacientes con dx de síndrome de ovario poliquístico, se formaron 2 grupos aleatoriamente, al grupo 1 se administro tratamiento a base de metformina 425 mgr cada 8 hrs por un periodo de 3-5 meses, el grupo 2 se manejo con metformina 425 mgr cada 8 hrs por un periodo de 2 a 3 meses seguido de ciclos de inducción a la ovulación mediante la administración de citrato de clomifeno a dosis iniciales de 50 mg a 150 mg al día a partir del tercer día del ciclo previa valoración por ultrasonido endovaginal.

Se determino ovulación con toma de progesterona posterior al tratamiento, considerando como progesterona ovulatoria con cifras mayores de 4 ng-ml. y se realizó prueba de embarazo a las pacientes con retraso menstrual de 1 semana.

Criterios de inclusión

Acudir a la clínica de biología de la reproducción humana del hospital Regional 1° de octubre del ISSSTE.

Contar con expediente clínico completo.

Tener diagnóstico de infertilidad por ovarios poliquístico

Manejo único en el hospital.

Criterios de eliminación

Control irregular.

Falta de expediente clínico.

Pruebas de funcionamiento hepático alteradas

A las pacientes con diagnóstico de embarazo se les continuo seguimiento por ultrasonido y tratamiento con metformina, este último se considera un medicamento clase B de la FDA. Por lo que su uso no esta contraindicado y no tiene efectos teratógenos en el producto.

El análisis de los datos se realizaron con el programa Epidat 3.1 y Microsoft Office Excel 2007, y SPSS para Windows 10.

RESULTADOS

Durante el período comprendido de Diciembre del 2007 a marzo del 2008 se incluyeron un total de 43 pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico en la consulta de biología de la reproducción humana del Hospital regional 1º de Octubre del I.S.S.S.T.E.

La muestra seleccionada, se le dividió al azar en 2 grupos de pacientes. El grupo 1 incluye 29 pacientes a las que se le administro metformina a dosis de 425 mgr cada 8 hrs por un periodo de 3-5 meses, el grupo 2 conformado por 14 pacientes a las cuales se les administró metformina a dosis de 425 mgrs cada 8 hrs por un periodo de 2-3 meses seguido por citrato de clomifeno a dosis de 50 a 150 mgr cada 24 hrs a partir del día 3 del ciclo.

Las características generales de las pacientes estudiadas se expresan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características iniciales de los pacientes por grupo.

	Grupo de metformina más de clomifeno (n= 14)	Grupo con metformina (n= 29)	p
Peso (Kg)	67.5 ± 7.01	72.1 ± 14.12	NS
Talla (m)	1.57 ± 0.59	1.57 ± 0.74	NS
IMC (Kg/mt)	27.2 ± 3.03	28.9 ± 5.15	NS
Glucosa (mg/dl)	89.6 ± 12.89	90.14 ± 11.48	NS
Insulina (U/ml)	13.6 ± 3.01	18.84 ± 11.49	NS
HOMA	3.98 ± 3.3	4.95 ± 4.37	NS
QUICKI	0.32 ± 0.46	0.33 ± 0.22	NS
Progesterona (ng/ml)		9.55 ± 7.19	NS

Se reportan promedios y desviaciones estándar.
Se utilizó U de Man Whitney con α de 0.05.

IMC. índice de masa corporal

HOMA. Análisis de modelo homeostático

QUICKI. Índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina

Cuadro 2. Se reportan número de embarazos por grupo de tratamiento.

	grupo con metformina (n=29)	grupo con metformina más citrato de clomifeno (n=14)
sin embarazo	22 (75.9)	5 (35.7)
embarazo	7 (24.1)	9 (64.3)

Se reporta n (%)

Con el grupo 1, se presenta un total de embarazos de 7 de una población total de 29 pacientes correspondientes al grupo.

Para el grupo 2, se presenta un total de embarazos de 9 de una población de 14 que corresponde al grupo.

Se calcula Chi cuadrada con resultado de 0.11.

DISCUSIÓN

No se apreciaron diferencias significativas entre las variables estudiadas, teniendo como promedio en el IMC 28.9 Kg/mt² (DE 5.14) en el grupo 1 y IMC 27.157 Kg/mt² (DE 3.036) en el grupo 2; HOMA previo al tratamiento promedio en el grupo 1 4.95 (DE 4.3) y de 3.9 (DE 3.3) para el grupo 2, QUICKI valores promedio de 0.32 (DE 0.22) para el grupo 1 previo al tratamiento, y de 0.32 (DE 0.46), para el grupo 2.

La progesterona obtenida después del tratamiento fue de 9.5 (DE 7.1) para el grupo 1 y 6.9 (DE 4.7) para el grupo 2. ambos promedios considerados como progesteronas de tipo ovulatorio.

En general se presentaron 16 embarazos de 43 pacientes de ambos grupos con un RR para el grupo 1 de 0.37 correspondiente a un 27% de probabilidad de adquirir embarazo a diferencia del grupo 2 el cual presentó un RR de 2.6 correspondiente al 72% de probabilidad de adquirir embarazo en el grupo 2.

CONCLUSIÓN

El síndrome de ovario poliquístico es una entidad frecuente en la consulta de reproducción humana, el cual produce diversas alteraciones entre las más importantes la insulinoresistencia y anovulación crónica que son las causantes de infertilidad en estas pacientes.

El tratamiento específico incluso de la insulinoresistencia a base de metformina produce tasas de ovulación de aproximadamente 34% en comparación con la administración conjunta de citrato de clomifeno y metformina con tasas de ovulación reportadas en más del 90%; las tasas de embarazo con administración de metformina se reportan en la bibliografía de 7.2% en comparación con tasas de embarazo reportadas con la administración conjunta de citrato de clomifeno y metformina de aproximadamente 26.8%⁷.

En nuestro estudio se definieron 2 grupos el grupo 1. con tratamiento de metformina por periodo de 3-5 meses, el segundo grupo con la administración de metformina por 2-3 meses y posterior administración de citrato de clomifeno con seguimiento folicular por ultrasonido endovaginal, encontramos que se genero embarazo en 7 pacientes del grupo 1 (n=29) en comparación de 9 embarazos generados en el grupo 2 (n=14). Ambos grupos mostraron progesteronas ovulatorias promedio posterior al tratamiento de tipo ovulatorio.

No se encontraron diferencias significativas estadísticamente entre las variables estudiadas de las pacientes por lo que se concluye que el efecto de embarazo es producido por el tratamiento.

Se afirma entonces que el tratamiento administrado al grupo 2 (metformina más citrato de clomifeno) es más eficaz para conseguir el embarazo a diferencia del tratamiento en el grupo 1 en donde se utilizó únicamente metformina.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Velasquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glucck CJ. Metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome reduces hiperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating menstrual regularity and pregnancy. *Metabolism* 1994, 43:647_655.

² Gonzales Chavez A, Lavalle Gònzalez Fernando. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. *instersistenmas, escuela de medicina Universidad Anàhuac*. 2004: 45-59, 291-301.

³ Jacubowicz D, Seppälä M. Jacubowicz S, Rodríguez-Armas O, Rivas – Santiago A, Koistinen H, Koistinen R, Nestler J.E. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor- binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2001;57:1126-1133

⁴ Recomendaciones para la atención integral de salud de los y las adolescentes con énfasis en salud sexual y reproductiva Serie OPS/FNUAP No. 2 Centro de Estudios de Población (CENEP) con la colaboración del Programa Materno Infantil .Sub-programa de Salud integral del Adolescente Ministerio de Salud Buenos Aires, Argentina 2000

⁵ Emans Laufer Goldstein Pubertad tardía y trastornos menstruales. En *Ginecología en Pediatría y la Adolescente*. México 2000. Mc-Graw Hill Interamericana

⁶ Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana ma B, Whitcomb R. Thre insulin sensitizing agent Troglitaone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab*, 1996; 81:3299_3306.

⁷ Richard S Legro., Huiman X. Barnhart, Ph, D, William D. Schlaff. Clomiphene, metformin, or Both for infertility in the polycystic ovary syndrome, *The New England journal of medicine*, february 2007;356:551-565.

TABLA DE DATOS

PACIENTE	PESO	TALLA	IMC	GLUCOSA	INSULINA	HOMA	QUICKI	P4	EMBA RAZO	METFOR MINA	CLOMIFE NO
1	64,5	1,61	24,8	82	18,1	3,7	0,31	13,5	1	6	0
2	64,5	1,56	26,5	98	12,4	3	0,32	20	0	6	0
3	62,5	1,55	27,7	94	14,7	3,4	0,31	16,5	0	2	0
4	82	1,69	28,7	91	15,9	3,5	0,31	17,8	0	2	0
5	56	1,47	25,9	93	13,6	3,1	0,32	12	0	4	0
6	55,5	1,49	24,9	77	7,2	1,36	0,36	3	0	2	0
7	69	1,48	31,5	93	29	6,6	0,29	11,7	0	4	0
8	74,1	1,63	27,8	78	7,8	1,5	0,35	7	0	2	0
9	49,3	1,55	20,5	87	1,79	0,38	0,45	32	0	2	0
10	57	1,55	23,7	81	11,9	2,31	0,33	5	0	3	0
11	56	1,58	22,4	68	24,2	4	0,31	4	0	3	0
12	75,5	1,45	35,9	105	16,1	4,1	0,3	4	0	4	0
13	71,5	1,62	27,2	88	25,2	5,47	0,29	22	0	4	0
14	71,5	1,54	30,1	85	16,5	3,46	0,31	3	1	5	2
15	96	1,57	38,9	99	61,7	15	0,26	0,7	1	6	0
16	66,5	1,59	26,3	99	20,6	5	0,3	5	0	4	0
17	75,5	1,63	28,4	92	14,2	3,2	0,32	6	0	5	0
18	83	1,65	30,4	86	14,2	3,01	0,32	11	1	3	2
19	93,1	1,58	37,2	83	27,2	5,5	0,29	3,5	0	5	0
20	72,5	1,62	27,6	86	10,5	2,2	0,33	1,4	0	4	1
21	71,8	1,45	33,7	83	11,6	2,37	0,33	0,5	0	4	1
22	64	1,54	26,9	84	12,7	2,6	0,33	2	1	3	1
23	91,5	1,63	34,4	120	33,5	9,9	0,27	13	1	4	0
24	66,5	1,61	25,6	68	14	2,35	0,33	9,8	1	3	2
25	86,1	1,58	34,4	87	22,3	4,7	0,3	9	0	3	0
26	65	1,6	25,3	113	20	5,5	0,29	8	0	6	1
27	65	1,64	24,16	80	15,2	3	0,32	12,3	1	3	2
28	75	1,56	30,8	99	14,9	3,64	0,31	10	0	5	0
29	66,6	1,52	28,8	108	19	5	0,3	12	1	5	0
30	70	1,55	29,13	94	12,1	2,8	0,32	10,6	1	5	0
31	62,5	1,59	24,7	83	20,1	4,1	0,31	7	0	3	0
32	68,5	1,63	25,7	77	14,9	2,8	0,32	0,3	0	3	0
33	59	1,6	23,04	106	13,1	3,4	0,31	10,1	1	3	1
34	61,5	1,56	25,2	82	12,1	2,4	0,33	12	1	3	2
35	112	1,62	42,6	86	17,3	3,6	0,31	11,6	1	5	0
36	86,5	1,65	31,7	107	38,6	10,1	0,6	10	1	2	0
37	57	1,55	23,7	88	16,7	3,6	0,31	12	1	5	1
38	66	1,61	25,4	91	12,1	2,71	0,32	0,3	0	3	0
39	62,5	1,58	25,03	78	11,3	21,7	0,33	2,5	0	4	0
40	63,6	1,56	26,1	82	7,5	15,1	0,35	0,2	0	4	1
41	67,8	1,51	29,7	101	14,1	3,51	0,31	4,6	0	3	1
42	76,5	1,63	28,7	110	12,3	3,3	0,31	10,6	1	4	2
43	75,3	1,65	27,6	76	8,9	1,6	0,35	7,1	0	5	0

Talla. (m²).

Peso (Kg)

IMC. Índice de masa corporal (Kg/m²)

HOMA. Anàlisis de modelo homeostàtico.

QUICKI. Índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina.

P4. Progesterona