



---

---

Universidad Nacional Autónoma de México

---

---

**SECRETARIA DE SALUD**

Facultad de medicina

**HOSPITAL DE LA MUJER**

**COMPARACION DE LA RESPUESTA DEL CITRATO DE  
CLOMIFENO EN INDUCCION DE OVULACION EN PACIENTES  
CON SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO TRATADOS CON  
METFORMINA VS GRUPO CONTROL**

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA  
COMO ESPECIALISTA EN  
**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**  
P R E S E N T A :  
PERLA DEL ROCIO BACA OLIVO

**Asesor de tesis:**

**DR. JOSE ANTONIO MIRANDA RODRIGUEZ**



México, D. F.

Agosto de 2007



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 haberme permitido realizar una meta más en mi vida.**

**A mi familia :**

**Papá Margarito, mamá Lucía, Sergio, Margarita, Aleyda y mis sobrinos**

**Aleyda y Axel**

Por su apoyo y comprensión.

**A mi asesor:**

**Dr. José Antonio Miranda Rodríguez**

Por sus enseñanzas, apoyo y tiempo dedicado.

**A mis maestros:**

**Dr. Eduardo Amezcua Neri**

**Dr. Enrique Medina Herrera**

**Dr. Esteban García Rodríguez**

**Dr. Joaquín Oliva Cristerna**

**Dr. Leonardo Antonio Naranjo Gutierrez**

**Dr. Luis Enrique Batres Maciel**

Por compartir conmigo sus conocimientos, experiencias y hacer de mí un mejor médico

**A mis amigos:**

**Rubén y Luis Enrique**

Por su apoyo y por todos esos momentos inolvidables

**Dr. Luis Alberto Villanueva Egan  
DIRECTOR**

**Dra. Jaqueline Rosales Lucio  
JEFA DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA**

**Dr. Manuel Casillas Barrera  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**Dr. José Antonio Miranda Rodríguez  
JEFE DE LA CLINICA DE ESTERILIDAD  
Asesor de Tesis**

## ÍNDICE

### I. MARCO TEORICO

#### I.1. FISIOPATOLOGIA

I.1.1. Secreción inadecuada de gonadotropinas

I.1.2. Ovario

I.1.3 Hiperandrogenismo

I.1.4. Suprarrenal

I.1.5 Resistencia a la insulina

I.1.6 Insulinosensibilizantes

I.1.6.1 Metformina

I.1.7 Inducción de la ovulación

I.1.7.1 Citrato de clomifeno

### II. METODOLOGIA

II.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

II.2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

II.3. JUSTIFICACION

II.4. OBJETIVOS

II.5. HIPÓTESIS

II.6. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

II.7 LIMITE TEMPORO-ESPACIAL

II.8 CRITERIOS DE SELECCIÓN

II.9 UNIVERSO DE ESTUDIO

II. 10 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

II.11 DESCRIPCION DEL ESTUDIO

### III. ANALISIS ESTADISTICO

### IV. RESULTADOS

### V. DISCUSION

### VI. CONCLUSIONES

### VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

### VIII. ANEXOS



## I. MARCO TEORICO

Hasta llegar a los conocimientos que actualmente se tienen sobre el síndrome de ovario poliquístico (SOP), se han producido a lo largo de la historia una serie de eventos que merecen ser reseñados de manera cronológica. En 1844 Chéreau describió la existencia de cambios escleroquisticos en el ovario humano, aproximadamente 90 años antes de la aparición del trabajo clásico de Stein y Leventhal en 1935, en el que se definió el complejo sindrómico caracterizado por oligomenorrea, obesidad e hirsutismo, asociado a la existencia de ovarios de naturaleza poliquística. Estos mismos autores describieron por primera vez la eficacia de la resección en cuña de estos ovarios obteniendo la regulación del ciclo de las pacientes e incluso embarazos. En el año 1976 Rebar describió la inadecuada secreción de gonadotrofinas en el SOP destacando los niveles elevados de hormona luteinizante (LH) y en 1980 Burghen describió por primera vez la asociación de este síndrome con la presencia de resistencia a la insulina.

Swanson describió por primera vez los hallazgos ecográficos de la mujer con SOP en 1981, pero fue solamente después de que Adams definiera los criterios diagnósticos en 1985 cuando el diagnóstico ecográfico del ovario poliquístico llegó a ser aceptado (1,2).

En 1990, durante la conferencia sobre SOP, el National Institute of Health (NIH) en Bethesda estableció como criterios diagnósticos del síndrome la disfunción menstrual (oligo/anovulación), la presencia clínica de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y alopecia androgénica) o niveles de andrógenos elevados en la sangre y la exclusión de otras alteraciones hormonales, como la hiperprolactinemia, la hiperplasia suprarrenal no clásica y los trastornos tiroideos. Esta definición no contemplaba en ningún momento la apariencia ecográfica de los ovarios de estas pacientes, aspectos que autores europeos como Balen han remarcado como de gran interés.

En mayo de 2003 se produjo otro acontecimiento importante que merece ser señalado, ya que en una reunión de expertos que tuvo lugar en Róterdam se establecieron los nuevos criterios diagnósticos para el SOP:

- Oligomenorrea (6-8 menstruaciones anuales) y/o anovulación
- Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo
- Ovarios de apariencia ecográfica poliquística (se exige por lo menos alguno de estos dos criterios: presencia de 12 o más folículos de 2 a 9mm de diámetro y volumen ovárico superior a 10cm<sup>3</sup>)

Y exclusión de otras etiologías (hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing, etc).

Se consensuó que la presencia de dos de los tres criterios establecidos sería suficiente para el diagnóstico de SOP (1,3).

El SOP, afecta aproximadamente al 5% – 10% de mujeres en edad reproductiva (17). Es la endocrinopatía más prevalente en mujeres y la causa más común de infertilidad anovulatoria.

De acuerdo a la OMS, la anovulación es causa de infertilidad en un 40% de los casos. En efecto, el síndrome de ovario poliquístico ha sido asociado con 75% de los casos de infertilidad anovulatoria (17,27).

En Estados Unidos 3.5 – 5.0 millones de mujeres están afectadas por este síndrome(13). En un estudio prospectivo que se realizó en la Universidad de Alabama se definió que la prevalencia en esa comunidad es del 4% (5,13). En Europa se ha encontrado una prevalencia del 6.8%. En España de 6.5% (5).

En México, Ramírez y cols. reportan una prevalencia de infertilidad en la población mexicana del 5% de la cual, el factor endócrino-ovárico representa el 35% de los casos y el SOP es la alteración más frecuente representando el 43% de los casos (29).

La resistencia a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria es una característica importante del síndrome y parece tener un rol en el hiperandrogenismo presente en este trastorno. Mujeres delgadas y obesas con SOP muestran evidencia de una disminución de la sensibilidad a la insulina, pero la resistencia a la insulina, acompañada por hiperinsulinemia compensatoria es más marcada cuando hay una interacción entre obesidad y el síndrome.

El standard de oro para mujeres con SOP quienes desean embarazo es inducir la ovulación usando citrato de clomifeno (CC). Aproximadamente 50%-70% de mujeres tratadas con CC logran ovular (16). Mujeres obesas con SOP a menudo requieren dosis mayores, tratamiento prolongado y múltiples ciclos

para lograr la ovulación con CC. Existe una correlación positiva entre el peso corporal y la dosis de CC requerida para inducir la ovulación. Por lo tanto, en una gran proporción de mujeres con SOP no se logra la ovulación con dosis standard. Una alternativa para inducir la ovulación es el uso de dosis bajas de gonadotropinas; sin embargo, este tratamiento es costoso y requiere tiempo.

Desde que la hiperinsulinemia ha sido implicada como un factor importante en el SOP, esfuerzos han sido realizados para mejorar la sensibilidad a la insulina a través de la modificación de la dieta, reducción de peso y más recientemente mediante el uso de agentes insulinosensibilizantes. Metformina, disminuye la gluconeogénesis hepática, la absorción intestinal de glucosa e incrementa la utilización periférica de glucosa. Metformina es asociada con mejoría de la sensibilidad a la insulina y disminución de los niveles de andrógenos ováricos(16).

Actualmente, la opinión entre los expertos es que la anomalía en la producción y metabolismo de los andrógenos constituye el punto clave para la definición del síndrome del ovario poliquístico.

El cuadro suele comenzar en torno a la menarca y representa la forma más frecuente de anovulación crónica hiperandrogénica.

## **I.1 FISIOPATOLOGIA**

En el SOP se observan con mayor o menor frecuencia una serie de alteraciones hormonales y también metabólicas, a menudo relacionadas entre sí, que son responsables de las manifestaciones clínicas a corto y largo plazo.

Las dos principales anomalías hormonales halladas en los pacientes con SOP incluyen la elevación de los niveles circulantes de LH e insulina (6). La hipótesis más aceptable sugiere un sinergismo entre ambas, lo cual termina por provocar en el ovario, atresia folicular e incapacidad para la formación de estrógenos. En este contexto, la hiperestimulación ovárica por la insulina, provocaría hiperandrogenismo(1,2,6).

Aparte de la FSH y LH secretadas por la hipófisis, la insulina, está involucrada en la regulación de la función ovárica (2,5,6). Asimismo, se han identificado en el ovario receptores para la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina tipo I (IGF-I), los cuales son homólogos de



los receptores de la insulina en un 40%, aunque con menor afinidad, se unen a ella en presencia de ciertas patologías que cursan con estados de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria. A modo de círculo vicioso, la hiperinsulinemia incrementa la formación de receptores IGF-I. Los IGF-I aumentan a su vez la producción de andrógenos por las células tecales en respuesta a la acción de LH, así como por la activación de receptores para los IGF-I por la insulina. La presencia de hiperinsulinemia inhibe la producción hepática de IGFBP-I (Proteína transportadora de IGF-I). La hipófisis también contiene receptores para la insulina y bajo su estímulo se incrementa la secreción de LH.

En pacientes con resistencia a la insulina, el ovario permanece con una sensibilidad normal e incluso incrementada a la insulina y manifiesta esta hiperestimulación con aumento en la formación de andrógenos exclusivamente.

Las hormonas sexuales son transportadas en su forma inactiva unidas a proteínas específicas. La hiperinsulinemia inhibe la producción de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo cual aumenta la proporción de testosterona libre que a su vez representa la forma activa de la hormona.

Adicionalmente, la conversión periférica de andrógenos a estrona inhibe la secreción de FSH llevando a ciclos anovulatorios. El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal también parece involucrado en el síndrome, ya que aproximadamente en el 40-70% de los casos se encuentran elevados los niveles circulantes de algunos andrógenos suprarrenales. Esto pudiera estar relacionado con los niveles elevados de la enzima ovárica citocromo P450c17 alfa, la cual está relacionada con la biosíntesis de andrógenos e incrementa los niveles de 17 alfa-hidroxiprogesterona<sup>(6)</sup>.

La fisiopatología del SOP es compleja y en muchos sentidos no del todo conocida. La resistencia a la insulina tiene un papel central en más del 50% de los casos, generalmente asociada a obesidad. En el resto de los casos las teorías involucran directamente al hipotálamo, a través de cambios en la frecuencia y magnitud de los picos de la hormona liberadora de gonadotropinas lo cual aumentaría los niveles de LH, o al ovario y suprarrenales bajo mecanismos más oscuros.

### **I.1.1 Secreción inapropiada de gonadotropinas**

Existe un exceso en la liberación de LH en las pacientes con SOP; observando una inversión en la relación FSH:LH. En la actualidad se sabe que más de un 50% de pacientes no presentan esta inversión, especialmente las mujeres obesas, un aumento de la intensidad de la respuesta de LH a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la presencia de obesidad, atenúa estas alteraciones neuroendócrinas. Se ha observado que la amplitud del pulso de la LH es inversamente proporcional al índice de masa corporal (IMC) de las pacientes. El aumento de la frecuencia del pulso de LH es una característica específica del SOP independientemente de la obesidad.

Se han propuesto muchas razones etiológicas para la secreción aumentada de LH, que incluyen un aumento de la frecuencia del pulso de la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), una sensibilidad aumentada la hipófisis a la GnRH, una estimulación hiperinsulinémica de la glándula hipofisiaria e incluso unos mecanismos de retroalimentación alterados estrogénicos (ausencia de acción lineal), sobre todo en presencia de una privación prolongada de progesterona.

En comparación con la fase folicular temprana, en las mujeres con SOP el nivel de FSH se encuentra reducido en alrededor de un 30%. Dado que para iniciar la foliculogénesis es necesario un aumento de nivel de FSH del orden del 30% con respecto al nivel de la fase lútea, la persistencia de un nivel inalterado de FSH en el SOP podría ser el factor determinante de la interrupción del desarrollo folicular. Esta persistencia también puede revertirse con facilidad mediante la administración de una dosis reducida de FSH exógena (2).

La estimulación crónica de LH induce una hipersecreción persistente de andrógenos por parte de las células tecaes y con ello una maduración incompleta. Los quistes foliculares presentes en los ovarios de pacientes con SOP, no alcanzan una maduración completa; esta ausencia de folículos maduros determina una baja producción de estradiol. En estos folículos de maduración detenida las células granulosas son escasas y están virtualmente desprovistas de actividad P450 aromatasa. (1,2,5,7).

## I.1.2 Ovario

En el ovario normal, la teca interna posee mayoritariamente receptores para la LH que estimula la producción de andrógenos. La granulosa tiene, sobre todo, receptores para la FSH, máximo en la fase folicular hasta que el folículo está maduro. La FSH ejerce un efecto estimulante sobre el crecimiento folicular; induce la actividad aromatasa que convertirá los andrógenos tecales en estrógenos. El estradiol tiene la propiedad de amplificar todos los efectos de la FSH, particularmente sobre la multiplicación celular, el aumento del número de receptores para FSH y la estimulación de la actividad aromatasa (1).

El SOP se caracteriza por una insuficiencia en la maduración folicular. Numerosos folículos son reclutados, sin embargo, evolucionan hacia la atresia antes de la aparición del folículo dominante, ya sea por el desbalance gonadotrópico o por efecto de las sustancias locales ocasionando anovulación; se produce una hiperplasia del estroma, que conlleva una envoltura esclerosa del ovario. También existe una disminución de la actividad aromatasa en las células de la granulosa que parece vinculada a la ausencia de maduración folicular y podría ser consecuencia, al menos en parte, de la concentración local baja FSH, ya que es reversible bajo el efecto de la misma. Esta disminución de la actividad aromatasa implica una reducción de la conversión de los andrógenos tecales a estradiol y, como resultado un hiperandrogenismo circulante y sobretodo un microambiente ovárico de dominio androgénico que constituye un factor más para el mantenimiento de la inhibición de la actividad aromatasa y de detención de la maduración folicular (1,5,7).

Así mismo, se ha sugerido como explicación a la falta de maduración folicular una elevación del umbral de la respuesta de las células de la granulosa a la FSH debido a factores parácrinos contrarreguladores. Los factores implicados serían las hormonas sexuales esteroideas (estrógenos y andrógenos) y los factores polipeptídicos. Los factores de crecimiento, la insulina, la IGF-1 y el TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformador beta) aumentarían la producción de estradiol de las células de la granulosa, mientras que el EGF (Factor de crecimiento epidérmico), el TGF- $\alpha$  (Factor de crecimiento transformador alfa), la hormona antimulleriana y la inhibina B

inhibirían la acción de la FSH. Las células de la granulosa poseen receptores para estos péptidos y se ha demostrado que la producción intraovárica de algunos está controlada por las gonadotropinas y los esteroides. El EGF ha demostrado una actividad inhibidora sobre la actividad aromatasa de las células de la granulosa, así como una acción inhibidora de la producción FSH dependiente de estradiol. La hormona antimülleriana segregada por las células de la granulosa, se ha correlacionado positivamente con el número de folículos antrales y con el nivel de andrógenos.

La inhibina B es una glicoproteína segregada por las células de la granulosa de los folículos antrales y preantrales. Esta molécula junto con el estradiol, tiene un papel en la regularización negativa de la FSH durante las fases folicular y lútea y también está implicada en la regulación parácrina ovárica. La concentración de esta sustancia se ha hallado aumentada en pacientes con SOP con anovulación y sus alteraciones se han relacionado con la atresia folicular observada en este síndrome; sus niveles se correlacionan negativamente con el índice de masa corporal e insulinemia de estas pacientes; en cambio, la FSH y el IGF-1 lo hacen positivamente (1,5,7).

Así pues, en el contexto del SOP encontramos un conjunto de anomalías ováricas e hipotálamo-hipofisarias que desarrolla un segundo círculo vicioso microhormonal intraovárico que conjuga una producción aumentada de andrógenos, defecto de transformación enzimática y por tanto, déficit local de estradiol, y una posible disfunción de determinados factores polipeptídicos.

### **I.1.3. Hiperandrogenismo**

En el SOP se produce un hiperandrogenismo ovárico funcional que se debe a una regulación anormal de la síntesis de estrógenos y andrógenos ováricos. Esta desregulación de la secreción de andrógenos parece ser el resultado de un estado hiperactivo de las células tecaes, sobre todo a nivel de 17-hidroxi-lasa y la 17, 20 liasa, que son en gran parte dos actividades de la enzima citocromo P-450c17.

Investigaciones recientes sugieren que la mayoría de los hiperandrogenismos surgen como consecuencia de la regulación anormal de la

secreción androgénica tanto ovárica como suprarrenal y que el exceso de insulina está implicado en esta alteración funcional.

El diagnóstico se establece por los datos clínicos que incluyen acné, hirsutismo (su severidad puede ser cuantificada usando la escala de Ferriman-Gallwey), alopecia de distribución masculina así como parámetros bioquímicos que incluyen la medición de testosterona libre (T) que es uno de los métodos más sensibles para hacer el diagnóstico de hiperandrogenismo; así como androstenodiona o Sulfato de dehidroandrostenodiona (DHEAS) <sup>(1,5,7)</sup>. La testosterona total es la prueba más validada para evaluar la presencia de tumores secretores de andrógenos: niveles  $\geq 150$  ng/dL (5,2 nmol/L) fuertemente sugieren la posibilidad de tumores ováricos o adrenales. La gran mayoría de las pacientes con SOP se encuentran por debajo de estas cifras.

La 17 hidroxiprogesterona (17-HPO) con valores arriba de lo normal pero por debajo de 200 ng/dL descartan la posibilidad de hiperplasia suprarrenal congénita; resultados  $\geq 1000$ ng/dL lo confirman.

Cuando la paciente desea embarazo es fundamental determinar si los ciclos son ovulatorios. Los niveles de progesterona menores 2 ng/mL en el día 21 del ciclo son interpretados como anovulación.

#### **I.1.4. Suprarrenal**

Se ha propuesto un papel coadyuvante de los andrógenos suprarrenales en el desarrollo del SOP en alrededor de un 50%. En estas pacientes hay un aumento de los niveles séricos de los precursores de esteroides sexuales adrenales DHEAS y 11 $\beta$  hidroxiandrostenodiona, lo que refleja un aumento de la esteroidogénesis a nivel de la zona reticular, todo esto debido a un aumento de la actividad P450c17. El aumento de IGF, de insulina o de ambos factores podría amplificar la expresión de P450c17 y la síntesis de andrógenos adrenales mediados por la ACTH, lo que asemejaría mucho al efecto sinérgico de la LH, los IGF y la insulina sobre la expresión de P450c17 ovárica en las células tecaes de mujeres con SOP. <sup>(1,2)</sup>.

Los niveles elevados de DHEAS indican la participación de las adrenales y en los casos en que las cifras sean desproporcionalmente altas ( $\geq 800$ mcg/dL) debe descartarse la presencia de una neoplasia adrenal <sup>(6)</sup>.

### **I.1.5 Resistencia a la insulina**

La resistencia a la insulina afecta de un 10 a un 25% de la población general. En 1998 un encuentro de expertos de la American Diabetes Association definió este trastorno como una respuesta metabólica inapropiada a la insulina que incluye tanto sus acciones biológicas como su efecto sobre el metabolismo de los lípidos y las proteínas, el endotelio vascular y/o la expresión genética<sup>(1,16)</sup>.

Se encuentra presente en más del 50% de mujeres obesas y no obesas con SOP por ello se recomienda descartarla en todas las pacientes con SOP.

La insulina, una hormona polipeptídica secretada por las células beta del páncreas, desempeña un papel principal en la homeostasis de la glucosa. Los efectos clásicos de la insulina se ejercen sobre el hígado, los músculos y los adipositos. Suprime la salida de glucosa desde el hígado, inhibe la glucogenólisis y la gluconeogénesis, y promueve la síntesis de glucógeno. Estimula además la captación periférica de glucosa por parte de los músculos y el tejido adiposo, e induce la síntesis de proteínas, el crecimiento celular y la diferenciación celular. Además inhibe la lipólisis<sup>(2)</sup>.

El SOP se asocia con resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinemia, la gravedad de ambos trastornos aumenta en presencia de obesidad <sup>(20)</sup>. Mujeres con un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 30Kg/m<sup>2</sup> son consideradas con obesidad de acuerdo a la OMS <sup>(30)</sup>.

En el SOP la resistencia a la insulina se asocia con defectos del transporte de glucosa y la antilipólisis; su interés radica en que estos casos presentan más alteraciones ovulatorias, el hiperandrogenismo es más grave y el riesgo de alteraciones del metabolismo glucídico o de enfermedad cardiovascular resulta superior.

Esta situación de resistencia a la insulina en el SOP contribuye al hiperandrogenismo y a la anovulación por los siguientes mecanismos: Estimulación de la síntesis ovárica y suprarrenal de andrógenos, lo que disminuye la secreción de SHBG por el hígado facilitando el incremento de andrógenos libres circulantes, lo que provoca mediante una acción directa

sobre eje hipotálamo-hipófisis una alteración en la secreción de gonadotropinas (a favor de la LH) (2,5,7).

Las mujeres con SOP presentan una resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia resultante es un mecanismo destinado a contrarrestar la alteración del consumo de glucosa mediado por la insulina. La obesidad a menudo asociada con el SOP, ejerce un efecto negativo adicional sobre la resistencia a la insulina como lo indica una mayor disminución de la sensibilidad a la insulina en el 50-65% de este grupo de pacientes en comparación con la asociada con obesidad exclusivamente (20). Se documentó una correlación positiva entre el grado de hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo; La reducción de la secreción ovárica de andrógenos no modifica la resistencia a la insulina, pero la reducción de la hiperinsulinemia se asocia con una disminución significativa del nivel sérico de testosterona. La intolerancia a la glucosa puede observarse en mujeres obesas con SOP, pero es un hallazgo raro en no obesas afectadas por el síndrome (22). La presencia de disfunción de las células  $\beta$ , expresada por una disminución de la secreción de insulina en respuesta a la estimulación con glucosa, es un hallazgo frecuente en las mujeres con SOP (20,22 y 23). Por lo tanto, estas pacientes presentan resistencia a la insulina y disfunción de las células  $\beta$ .

El mecanismo celular responsable de la resistencia a la insulina en el SOP fue investigado en el adiposito, una clásica célula efectora de la insulina. Se observó que la cantidad de receptores por la insulina y la afinidad de los receptores eran normales. Por el contrario, en los adipositos de pacientes con SOP se observó una desviación pronunciada de la curva dosis-respuesta de consumo de glucosa mediado por la insulina hacia la derecha, la cual fue independiente de la presencia o ausencia de obesidad. Esta alteración del consumo de glucosa se acompaña con una disminución de la cantidad de transportadores de glucosa (GLUT-4) en los adipositos (24). También se documentó una disminución de la autofosforilación de los receptores para insulina en esas células. Además, en los adipositos de pacientes con SOP la sensibilidad a los efectos antilipolíticos de la insulina, es tres veces menor. Considerados en conjunto estos hallazgos, sugieren que la resistencia a la insulina del SOP se asocia con defectos del transporte de glucosa y la antilipólisis, y que estas alteraciones tienen lugar en una estadio temprano de

la vía de señal insulínica común para la estimulación del transporte de glucosa y la antilipólisis.

En un subgrupo de pacientes con SOP, en los fibroblastos y el músculo esquelético se observó un exceso de la fosforilación serínica del receptor para la insulina. Dado que en estudios experimentales la fosforilación serínica se asoció con la inhibición de la señal del receptor para la insulina y fue activada por factores extrínsecos a este último, es posible que se encuentre implicada una serina-treonina cinasa. Estos hallazgos preliminares sugieren que un subgrupo de pacientes con SOP la resistencia a la insulina podría reflejar un defecto genético (26).

En el ovario se encuentran presentes algunos receptores para la insulina y el IGF-1. La insulina ejerce sus efectos metabólicos mediante sus propios receptores, sus efectos sobre el crecimiento celular se podrían ejercer, al menos en parte por medio de los receptores de las IGF-1 a los cuales ésta se une con una afinidad más débil. En estados de hiperinsulinismo observados en el SOP, concentraciones elevadas de insulina, así como tasas elevadas de IGF-1 podrían asociarse sinérgicamente a la LH para hiperestimular la producción androgénica del estroma y de la teca. El hiperinsulinismo contribuye también al hiperandrogenismo mediante la disminución de la producción hepática de SHBG (2,17,9).

Se ha sugerido una disminución de la afinidad de la insulina a sus receptores y se postula que puede existir un déficit posreceptor que contribuiría a la disminución de la eficacia periférica de la insulina.

El descubrimiento de PPAR $\gamma$ , un miembro de la subfamilia de receptores hormonales nucleares activados por peroxisoma proliferador (PPAR); se encuentra presente principalmente en el tejido adiposo y actuaría como factor de transcripción y regulador clave de la adipogénesis. La actividad adipógena de PPAR $\gamma$  es significativamente aumentada por la presencia de insulina.

Se ha propuesto también una probable desregulación de la enzima del citocromo P450c17 $\alpha$  en la fisiopatología del SOP. Estas pacientes presentan una respuesta secretora exagerada de la 17-hidroxiprogesterona, de la androstenodiona, testosterona y de la estrona tras estimulación por el agonista de GnRH, que sugiere un aumento de la actividad 17-hidroxilasa y de la c17-20 liasa ováricas inducidas por el citocromo P-450c17 $\alpha$ .



Existen múltiples pruebas de laboratorio diseñadas con el objetivo de evaluar el grado de insulinoresistencia. Una de las pruebas más sensibles para detectar resistencia a la insulina es la curva de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) de 2 horas después de la ingesta de 75gr de glucosa, para evaluar una posible intolerancia a la glucosa<sup>(5)</sup>; o las determinaciones basales de glucosa e insulina.

### **I.1.6 Insulinosensibilizantes**

La disminución de la sensibilidad a la insulina es un componente regular del SOP, independientemente del grado de obesidad. Dicha resistencia, con la consiguiente hiperinsulinemia compensadora, tendría un papel en la fisiopatología del hiperandrogenismo del SOP. Se ha establecido que la hiperinsulinemia aumenta la biosíntesis de andrógenos ováricos y disminuye la síntesis de globulina ligadora de hormona sexual (SHBG) produciendo una elevación de la biodisponibilidad de andrógenos libres. Este incremento de la síntesis local de andrógenos causa atresia folicular prematura y anovulación. La hiperinsulinemia se ha asociado también a un aumento en la concentración de hormona luteinizante (LH), lo que llevaría a una relación LH/FSH anormal y a la subsecuente oligomenorrea.

Además de los trastornos de fertilidad, la asociación de SOP con resistencia a la insulina conlleva un incremento del riesgo de padecer diabetes tipo II, dislipidemia y enfermedad cardiovascular<sup>(10,16,17)</sup>.

Teniendo en cuenta los datos mencionados y la importancia de la resistencia a la insulina en el desarrollo del hiperandrogenismo característico del SOP, es razonable pensar que los fármacos que producen insulinosensibilización favorecerán una normalización de los parámetros endocrinológicos, con la restauración de una correcta foliculogénesis y ovulación, y con la consiguiente mejoría clínica en las pacientes con esta afección. Los agentes insulinosensibilizantes que se han ensayado en pacientes con resistencia a la insulina incluyen: metformina, pioglitazona y rosiglitazona. De ellos, el más estudiado para el tratamiento de las mujeres con SOP es la metformina, que se ha empleado en diversos ensayos asociada al tratamiento con citrato de clomifeno <sup>(16,17)</sup>.

La incorporación de agentes que disminuyen la resistencia a la insulina se está perfilando como un pilar del tratamiento del SOP, aunque aun quedan puntos controvertidos en su empleo.

### **I.1.6.1 Metformina**

Es un agente hipoglucemiante oral del grupo de las biguanidas. Tiene una biodisponibilidad oral del 50-60%, no se une a proteínas plasmáticas ni se biotransforma, su vida media es de 3 horas y su excreción es renal.

La acción insulinosensibilizante se basa en una reducción de los niveles de glucosa. A partir del estímulo en la recaptación de glucosa por los tejidos periféricos, como el músculo y el tejido adiposo, facilita la función de los transportadores GLUT-1 y GLUT-4 de glucosa de la membrana plasmática. Se encuentra en concentraciones elevadas en el intestino delgado, disminuyendo así la absorción intestinal de glucosa y modificando la hiperglicemia postprandial.

En el hígado inhibe la gluconeogénesis y disminuye la glucogenólisis lo que reduce en un 17-25% la producción de glucosa y en el músculo incrementa la captación de glucosa estimulada por la insulina en un 29% y disminuye la oxidación de los ácidos grasos en un 10 – 20%.

En mujeres con SOP ha demostrado inducir la ovulación y mejorar las posibilidades de lograr un embarazo. En un estudio realizado en 23 mujeres con SOP tratadas con 1.5 gr de metformina por 6 meses, se demostró mejoría en las irregularidades menstruales en el 50% de los casos, mejoría significativa de la sensibilidad a la insulina, aumento de la SHBG y reducción de la testosterona libre. En 10 pacientes con ciclos menstruales normales posterior al tratamiento con metformina se documentó que el 80% de ellas tenía ciclos ovulatorios (6).

En pacientes con SOP y deseo de embarazo, el agregar metformina a la terapia con CC incrementó la posibilidad de ovulación en una muestra de 46 pacientes (90% vs 8%) en el grupo de citrato de clomifeno más placebo (6, 28).

La mejoría de la resistencia a la insulina inducida por la metformina también tiene efectos benéficos en el comportamiento del eje hipotálamo-hipófisis-

adrenal. Produce una reducción modesta de peso en pacientes obesos (dada la disminución de la ingesta por descenso del apetito). También destaca su contribución en la mejoría de las variables asociadas al síndrome metabólico que acompaña al SOP.

Para minimizar la tasa de efectos secundarios, se aconseja empezar el tratamiento con metformina a dosis de 500mgs una o dos veces al día tras las comidas, se puede llegar a subir hasta dosis máximas de 500mgs cinco veces al día o bien 850mgs tres veces al día (2).

Los efectos secundarios más frecuentes son los de carácter gastrointestinal. En un 50% de los pacientes aparecen náuseas, vómitos y dolor abdominal; éstos pueden llegar a reducirse acompañando el tratamiento con las comidas. Un 10-30% de los pacientes pueden desarrollar malabsorción de vitamina B12 en tratamientos a largo plazo. El efecto adverso más importante dada su gravedad sería la acidosis láctica en uno de cada 30 000 pacientes tratados al año.

Se considera una droga de categoría B para el uso durante la gestación que carece de efectos teratogénicos demostrados.

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (creatinina en mujeres  $\geq 1.4\text{mg/dl}$ ) disfunción hepática, insuficiencia cardiaca congestiva, acidosis metabólica aguda o crónica, alcoholismo y deshidratación; también hay contraindicación con el uso de radiocontrastes(13,15,17,19).

### **I.1.6.2 Tiazolidinedionas**

Particularmente útiles en estados de resistencia a la insulina por sus efectos en el metabolismo hepático de la glucosa y su acción en músculo esquelético. Activan a receptores nucleares específicos de la familia Gamma-PPAR (receptor activador proliferación peroxima), lo que inicia la transcripción genética de proteínas glucotransportadoras (GLUT-1 y GLUT-4), regulando la homeostasis de los lípidos y la diferenciación de los adipositos, lo que lleva un mejor funcionamiento de la insulina (6).

En pacientes con SOP la troglitazona, el primer medicamento del grupo y el más estudiado (actualmente no disponible para su venta en México) mejora la resistencia a la insulina disminuyendo SDHEA, testosterona libre,

androstenediona y LH, e incrementando la proteína transportadora de hormonas sexuales <sup>(69)</sup>. Estos efectos disminuyen el hiperandrogenismo mejorando la anovulación y el hirsutismo e induciendo una mejoría en la función endotelial. La administración de rosiglitazona a pacientes con SOP también se ha acompañado de mejoría en el perfil bioquímico, alivio de hiperandrogenismo y de anovulación.

### **I.1.7 Inducción de la ovulación**

El SOP constituye la causa más común de oligomenorrea y amenorrea (es responsable del 26-37% de las amenorreas) ocurre en el 4-7% de las mujeres en edad reproductiva. Aproximadamente un 60% presentan problemas de esterilidad y la etiología en la mayoría de las mujeres es la anovulación, por lo que restablecer la ovulación representa el objetivo principal en las mujeres con deseo gestacional <sup>(9,11,14)</sup>.

Es el primer paso en mujeres con SOP delgadas no resistentes a la insulina y en mujeres con SOP obesas en las que no se ha conseguido la ovulación y/o el embarazo tras un programa de dieta y ejercicio.

El objetivo de la inducción de la ovulación en mujeres con SOP se centra en lograr la formación y ovulación de un solo folículo. Para ello es esencial conocer el concepto del “umbral de FSH” sugerido por Broawn para un desarrollo folicular normal es necesario alcanzar un determinado nivel de FSH por debajo del cual resulta imposible lograr la maduración folicular adecuada; por el contrario, sobrepasar el umbral de FSH de forma excesiva y prolongada puede dar lugar a un reclutamiento y a una maduración folicular múltiple.

Por tanto, para conseguir la maduración de un solo folículo, el aporte de FSH debe alcanzar pero no sobrepasar el umbral de FSH necesario, si ocurre lo contrario, la respuesta será multifolicular; esta, aun siendo útil para la fecundación in Vitro, no lo es para la inducción de la ovulación (mayor tasa de cancelación de los ciclos y mayor riesgo de embarazo múltiple e hiperestimulación ovárica).

La inducción de la ovulación se puede conseguir por dos mecanismos:

- Acción directa sobre el eje hipotálamo-hipofisiario incrementando la secreción endógena de gonadotropinas (Antiestrógenos o GnRH pulsátil).
- Administración de gonadotropinas exógenas que actuarán directamente sobre el ovario (1,7,9,11 y 14).

#### **I.1.7.1 Citrato de clomifeno**

El citrato de clomifeno es un antiestrógeno, tratamiento de primera elección en la infertilidad de origen anovulatorio asociado al SOP. Fue sintetizado por Palopoli en 1956 y comercializado como inductor de la ovulación en 1960 y ha sido extensamente utilizado durante más de 40 años. Sus propiedades antiestrogénicas ejercen su efecto uniéndose a los receptores hipotalámicos, lo cual disminuye el mecanismo de retroalimentación negativa ejercida por los estrógenos endógenos estimulando la liberación de GnRH e incrementando la secreción de LH y FSH por parte de la hipófisis, ejerciendo así su efecto sobre la maduración del ovocito.

La ovulación se restablece aproximadamente en el 60% - 85% de los casos; sin embargo, solamente se consigue embarazo en el 30-40% de las mujeres tratadas con CC<sup>(11)</sup>. La discrepancia entre tasas de ovulación y de embarazo parece estar justificada por el mismo mecanismo de acción antiestrogénica del CC, que implica la depleción de receptores estrogénicos. Como resultado del efecto antiestrogénico prolongado, el CC puede ejercer un efecto deletéreo sobre la cantidad y calidad del moco cervical y el desarrollo endometrial (1,11,14,17).

Se puede iniciar entre el segundo y el quinto día del ciclo menstrual. La dosis administrada puede oscilar entre 50 y 250 mg/día durante cinco días; no obstante, la dosis habitual utilizada es de 100-150 mg/día, ya que no se ha observado ninguna ventaja con dosis superiores. Cuando se consigue una dosis/respuesta adecuada, se mantiene en subsiguientes ciclos. Las mujeres que responden al CC deberían ser tratadas como mínimo seis meses y como máximo doce. La tasa acumulativa de embarazo a los seis meses es del 41%,

a los doce meses resulta comparable a la de los embarazos conseguidos de forma espontánea en mujeres fértiles.

Son factores de mal pronóstico para el tratamiento con CC los de mujeres con mayor IMC, con niveles androgénicos elevados (elevado índice de testosterona libre) y con un mayor trastorno menstrual (amenorrea) <sup>(13)</sup>. En estos casos hay que valorar otras alternativas de tratamiento; la asociación de metformina al CC se ha demostrado eficaz en casos de mujeres resistentes a la insulina. Ocasionalmente, es necesaria la aplicación, de acuerdo a los niveles preovulatorios de estradiol y a la observación sonográfica de un folículo preovulatorio (18-25mm de diámetro) y endometrio de  $\geq 8$ mm de grosor de una dosis ovulatoria de hCG (5 000- 10 000UI) para la descarga ovulatoria. La adición de la hCG puede ser de verdadera utilidad en caso de que no existiera un pico de LH <sup>(6)</sup>.

El tratamiento con CC no precisa una monitorización exhaustiva, pero no hay que subestimar el riesgo de embarazo múltiple (EM). Sería aconsejable monitorizar con ecografía el primer ciclo de tratamiento para verificar la respuesta ovulatoria (desarrollo folicular y grosor endometrial) y descartar los casos en los que se observe una respuesta multifolicular.

Como efectos secundarios más frecuentes se han descrito alteraciones vasomotoras (11%) y visuales (1-2%). La incidencia de EM es del 7-10%, la mayoría gemelares. La incidencia de hiperestimulación ovárica es del 5% <sup>(1,17)</sup>.

La GnRH pulsátil ha sido utilizada para inducción de ovulación en mujeres con SOP con tasas aproximadas de ovulación de hasta un 50%. Estas tasas son de alguna manera más bajas que aquellas alcanzadas con CC porque la GnRH exógena no puede eliminar el trastorno en la secreción de gonadotropinas. La asociación de GnRH y CC se relaciona con una tasa de éxito de hasta el 66% <sup>(6)</sup>.

Varios estudios han evaluado el efecto de la metformina asociada a citrato de clomifeno para inducir la ovulación en pacientes con SOP e infertilidad.

Una revisión de cinco estudios realizada en Australia en el año 2000 evaluaron los efectos de la metformina en combinación CC para restaurar la ovulación y lograr embarazo en mujeres con SOP. Tres de los estudios fueron pequeños (<50 pacientes), con una duración de 2 a 9 meses en total con tratamiento con metformina y CC. Sólo dos estudios excluyeron a pacientes con anomalías pélvicas y factor masculino como causa de infertilidad. Las pacientes con SOP en los cinco estudios fueron predominantemente obesas (17).

Tres de los estudios fueron observacionales y no controlados. Dos de los tres estudios no controlados, empezaron tratamiento con metformina sola por un lapso entre 12 y 20 semanas, agregando CC por tres o seis ciclos si no se lograba ovulación con metformina sola. Combinando los resultados de estos dos estudios, 29 de 61 mujeres (48%) ovularon con metformina sola. Con el tratamiento a base de metformina y su combinación con CC 40 de 61 (66%) mujeres ovularon.

El otro estudio no controlado empezó tratamiento con CC únicamente y sólo agregó metformina si no se lograba ovulación después de tres ciclos con CC. 28% de los ciclos con CC lograron ovular, lo cual fue significativamente más bajo que lo logrado con CC más metformina (58%). Después de una duración total de tratamiento de 9 meses, 81 de 180 (45%) ciclos fueron ovulatorios. Combinando los resultados de estos tres estudios, 40 de 61 (66%) mujeres ovularon.

Los dos estudios restantes compararon el uso de metformina combinada con CC vs CC sólo. En el primer estudio realizado por Nestler se estudiaron 61 mujeres con SOP con un IMC > 28 kg/m<sup>2</sup>. Los índices de ovulación fueron superiores en el grupo que utilizó metformina y CC en comparación con el grupo que sólo utilizó CC (90% vs 8%).

El segundo estudio, hizo la misma comparación de medicamentos pero en un grupo de 90 mujeres. El grupo de pacientes tratadas con CC y metformina tuvieron un mayor número de folículos maduros preovulatorios (3 vs 2), mayor

índice de ovulación (80% vs 65%) y menor índice de síndrome de hiperestimulación ovárica (9% vs 69).

En la Universidad de Virginia se realizó un estudio en 27 mujeres con SOP y anovulación; el grupo 1 lo conformaron 12 mujeres que recibieron CC (50 – 150 mg) y metformina (500 mg tres veces al día), el grupo 2, por 15 mujeres que recibieron CC (50mg – 150mg) y placebo. 9 de las 12 mujeres ( 75%) en el grupo de CC y metformina y 4 de las 15 mujeres (27%) en el grupo de CC y placebo ovularon ( $P=.02$ ) (15).

Otro estudio realizado en California comparó la efectividad del uso de CC (100mgs) y metformina 500mgs tres veces al día (grupo 1) con el efecto de CC 100mg (grupo 2) para inducir la ovulación durante un lapso de dos semanas. Hubo un incremento de SHBG significativamente mayor en el grupo de CC y metformina ( $P < .05$ ) que en el grupo de CC. La disminución de los niveles de insulina fue mayor en el grupo de CC y metformina ( $P < 0.025$ ) que en el encontrado en el grupo de CC. Se realizó determinación de progesterona sérica en el día 21 del ciclo menstrual encontrando valores  $>$  de 6.2 sólo en 7 de 16 mujeres (44%) del grupo 1 en comparación con sólo 1 de 15 (6.7%) del grupo 2.

Se determinó que la administración de metformina durante un lapso de dos semanas puede disminuir significativamente la hiperinsulinemia y otorgar mayor efectividad a la administración de CC para inducir la ovulación en pacientes con SOP y obesidad.<sup>(18)</sup>.

Todos estos estudios realizados nos informan acerca de los beneficios obtenidos y altos índices de ovulación con el uso combinado de metformina y CC a consecuencia de una disminución de los niveles de andrógenos y LH, secundario a la disminución de niveles de insulina por la metformina <sup>(19)</sup>.



## **II. METODOLOGIA**

### **II.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las principales causas de infertilidad anovulatoria que afecta del 5% - 10% de mujeres en edad reproductiva en el mundo. En México, el SOP representa el 43% de las causas de infertilidad (17,27,29).

Este síndrome se caracteriza principalmente por la presencia de hiperandrogenismo y anovulación. Cambios en el estilo de vida y tratamientos médicos a menudo suelen cambiar estas condiciones; sin embargo, no hay una clara evidencia de que tratamiento es más efectivo para restablecer la ovulación.

Citrato de clomifeno (CC) ha sido el tratamiento standard para inducir la ovulación en estas pacientes por muchos años. Tasas de ovulación de 60%-85% y de embarazo de 30%-40% han sido reportadas con esta medicación. Sin embargo, debido a que la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria se asocian en forma muy importante a este síndrome con cifras de hasta un 50% en mujeres obesas y no obesas con este síndrome (5,7,20), el uso de metformina ha ganado más popularidad y suele ser utilizado junto con CC en muchas pacientes, con buenos resultados y altos índices de ovulación y embarazo a consecuencia de una disminución de los niveles de andrógenos y LH, secundario a la disminución de niveles de insulina por la metformina.

Por lo anterior, se requieren de más estudios que determinen que medicación es más efectiva para inducir la ovulación en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

### **II. 2 PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Tiene mayor efectividad el uso de la combinación de citrato de clomifeno y metformina que el citrato de clomifeno solo como inductor de ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico?

## **II.3 JUSTIFICACION**

Dada la frecuente asociación de síndrome de ovario poliquístico y anovulación, aunado al papel que desempeña la hiperinsulinemia en la producción excesiva de andrógenos y por ende en la secreción inapropiada de gonadotropinas; se requiere determinar la eficacia farmacológica de los tratamientos empleados en la población usuaria de la clínica de esterilidad del Hospital de la Mujer con síndrome de ovario poliquístico; para de esta forma, dar un mejor abordaje terapéutico para inducir la ovulación.

## **II.4 OBJETIVOS**

### **II.4.1 Objetivo General:**

Determinar si la efectividad de la combinación de citrato de clomifeno y metformina para inducir la ovulación es mayor, que con sólo Citrato de clomifeno en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

### **II.4.2 Objetivos Específicos:**

- Establecer la prevalencia de SOP como causa de infertilidad en la clínica de esterilidad del Hospital de la Mujer.
- Determinar los parámetros de las pacientes con SOP de la clínica de esterilidad del Hospital de la Mujer que se asociaron a una mayor efectividad terapéutica.
- Determinar si hay un efecto estadísticamente significativo entre los tratamientos seleccionados.
- Determinar si hay un efecto clínicamente significativo entre los tratamientos seleccionados.

## **II.5 HIPOTESIS**

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina tratadas con citrato de clomifeno y metformina tienen una mejor respuesta que las tratadas únicamente con citrato de clomifeno para inducir la ovulación, ya que la metformina disminuye la resistencia a la insulina y con esto, la hiperinsulinemia; así como, el estado de hiperandrogenismo presente en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

## **II.6. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio comparativo, observacional, transversal, retrospectivo y retrolectivo realizado en la clínica de esterilidad del Hospital de la Mujer en un periodo comprendido de 1º enero 2006 – 31 junio 2007.

## **II.7 LIMITE TEMPORO-ESPACIAL**

Se recolecta la información de los expedientes clínicos de las pacientes que recibieron atención en la clínica de esterilidad del Hospital de la Mujer en el periodo comprendido de 1º enero 2006 – 31 junio 2007.

## **II.8 CRITERIOS DE SELECCION**

### **A) Criterios de inclusión**

- Pacientes con SOP (criterios de Rotterdam) que acudieron a la clínica de esterilidad del Hospital de la Mujer en el período comprendido de 1º enero 2006 – 31 junio 2007, que presentaron ciclos anovulatorios, resistencia a la insulina, no importando el índice de masa corporal, es decir, obesas y no obesas que recibieron su tratamiento completo.

## **B) Criterios de exclusión**

- Pacientes que presentan alguna otra patología, no SOP, como causa de anovulación, presencia de enfermedad hepática o renal dado que es una contraindicación para el uso de metformina

## **C) Criterios de eliminación**

- Pacientes que no concluyeron o continuaron el régimen de tratamiento.
- Pacientes con estudios bioquímicos incompletos al inicio o al final del estudio.

## **II.9 UNIVERSO DE ESTUDIO**

Para el análisis de los datos, se calculó el tamaño de muestra basado en la fórmula de la OPS (Organización Panamericana de la Salud):

$$n = K^2 \cdot N \cdot pq / (N-1) E^2 + K^2 pq$$

Se requirió por cálculo de 97 expedientes clínicos de pacientes con SOP que acudieron a la clínica de esterilidad del Hospital de la Mujer en el período comprendido del 1º de enero 2006 al 31 junio 2007 y cumplieron con los criterios de inclusión antes mencionados. La distribución de los grupos se realizó por conveniencia, dado que se revisaron todos los expedientes de los casos que se presentaron en el periodo de tiempo establecido en la clínica de esterilidad del Hospital de la Mujer.

## **II.10 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

- Citrato de Clomifeno
- Metformina.
- Progesterona sérica
- Hiperandrogenismo (parámetros bioquímicos)
- Oligo o anovulación (trastornos menstruales)
- IMC
- Hiperinsulinismo (insulina basal  $\geq 17$  UI/ml ó índice Glucosa/insulina  $< 4.5$ )

(Ver anexo)

## **II.11 DESCRIPCION DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio comparativo, con formación de dos grupos; el grupo 1 fue conformado por 35 pacientes que recibieron citrato de clomifeno a dosis de entre 50 -200mg en los días 3 al 7 del ciclo menstrual por tres ciclos.

El grupo 2 conformado por 64 pacientes recibió mismo esquema de citrato de clomifeno asociado a metformina a dosis de entre 500 – 1700 mgs día (se inició con 500-850 mg 1 vez al día durante la primera semana, y posteriormente se incrementó la dosis a 500 – 1700 mgs 2 veces al día).

Se revisaron los expedientes de las pacientes con SOP que acudieron a la clínica de esterilidad del Hospital de la Mujer en el período comprendido del 1º enero 2006 – 31 junio 2007 con resistencia a la insulina y ciclos anovulatorios independientemente del índice de masa corporal que presentaron; habiéndose descartado previamente otras alteraciones endócrinas condicionantes de esterilidad, tales como hipotiroidismo, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita y diabetes mellitus.

En ambos grupos se hizo una revisión de la historia clínica para obtener datos como la edad, peso, talla, IMC, concentraciones séricas de LH, FSH, estradiol (E2), cortisol (F), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), 17-alfa-hidroxiprogesterona (17 alfa OHP), testosterona libre (TL), androstenodiona (A), prolactina (PRL), progesterona (P) (la cual se determinó en el día 21 del ciclo menstrual), glucosa, insulina y creatinina.

Se consideró como una respuesta adecuada al tratamiento, cambios significativos en los parámetros clínicos y bioquímicos (ciclos ovulatorios).

La respuesta terapéutica se evaluó mediante la determinación de los niveles séricos de progesterona (P) en el día 21 del ciclo menstrual (mayor 2.0 ng/mL); la mejoría de la sensibilidad a la insulina (índice glucosa/insulina > 4.5) así como del hiperandrogenismo (testosterona libre < 1 ng/dL ).



### **III ANALISIS ESTADISTICO**

La información se presentará en cuadros, tablas y gráficos comparativos con datos relativos.

Se calcularon las frecuencias y proporciones de cada variable; así como la prevalencia del SOP.

La recolección de datos se capturó en el programa de cómputo Excel 2007 y se analizó en el paquete estadístico Epidat 3.0 (OPS) o SPSS. Se obtiene correlación de Spearman, Chi cuadrada con sus respectivos niveles de significancia e intervalos de confianza al 95%.



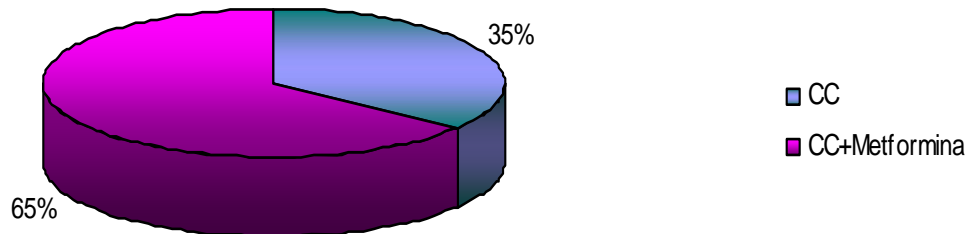
#### IV RESULTADOS

Los resultados se presentan en dos partes, la primera parte muestra el panorama general de la situación del SOP en el hospital de la mujer. En la segunda parte se presenta el panorama analítico del SOP.

El SOP tiene una prevalencia del 26.7% en la clínica de esterilidad del Hospital de la Mujer en el período comprendido del 1º de enero 2006 al 31 junio 2007.

Se revisaron los expedientes de las pacientes con SOP que acudieron a la clínica de esterilidad y que cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio; se obtuvieron 99 pacientes y se dividieron en 2 grupos. El grupo 1 que únicamente recibió citrato de clomifeno estuvo conformado por 35 pacientes (35%) y el grupo 2 que recibió citrato de clomifeno y metformina por 64 pacientes (65%) (Gráfica 1).

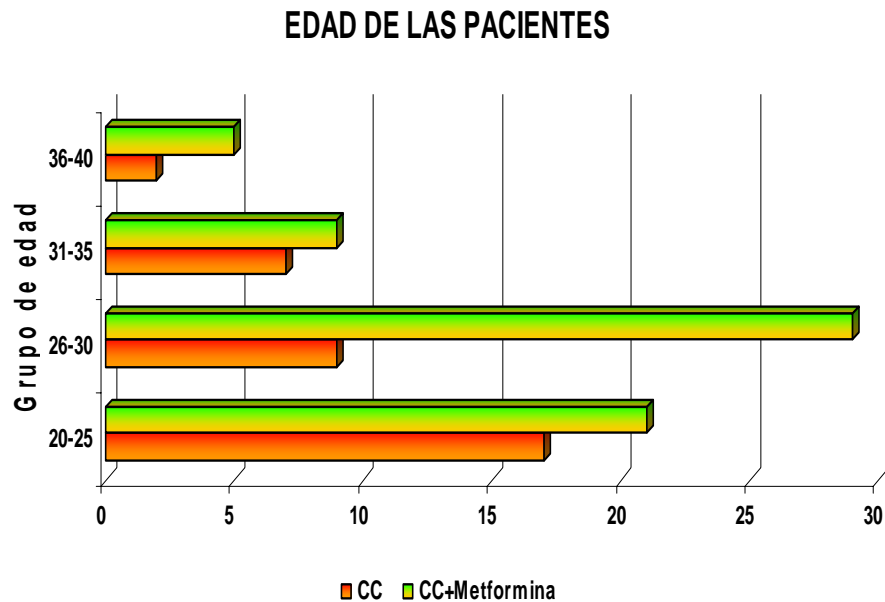
GRUPOS DE ESTUDIO



Gráfica 1. Grupos de estudio

Fuente: Hospital de la Mujer 2007.

En el estudio predominó la edad entre los 20 – 25 años para el grupo 1 (17/35) y entre 26 - 30 años para el grupo 2 (29/64); con una media de 26.8 años (Gráfica 2).

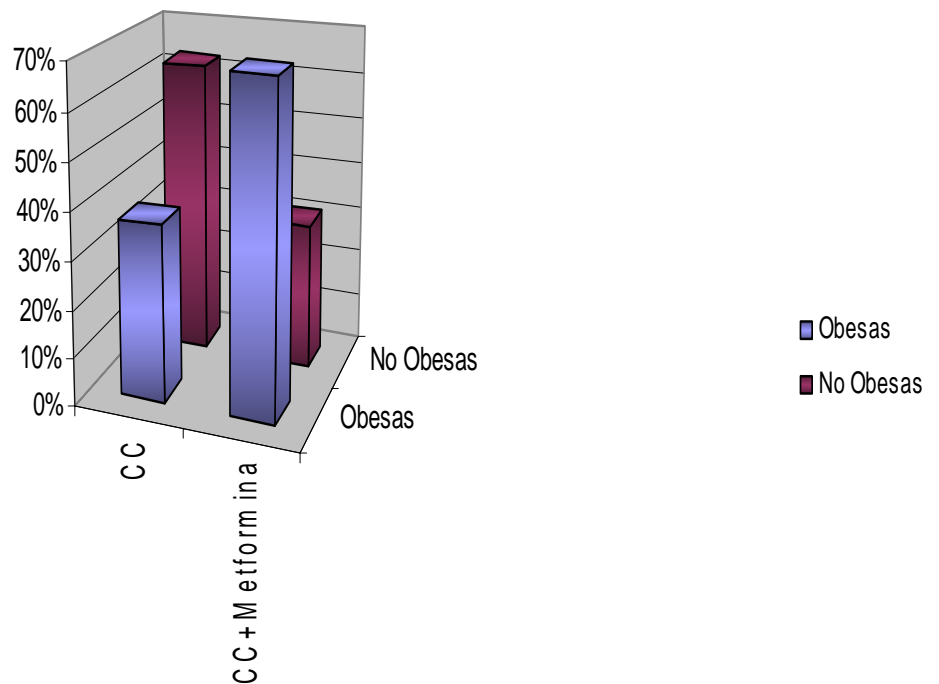


Gráfica 2. Edad de las pacientes.

Fuente: Hospital de la Mujer 2007.

Con respecto a la obesidad, mujeres con un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 30Kg/m<sup>2</sup> fueron consideradas con obesidad de acuerdo a la OMS. El SOP se asocia con resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinemia, su gravedad aumenta en presencia de obesidad. En el presente estudio el 58.5% (58/99) de las pacientes presentaron obesidad; de éstas en el grupo 1, 37% (13/35) la presentaron y en el grupo 2, 39% (45/64) (Gráfica 3).

## OBESIDAD

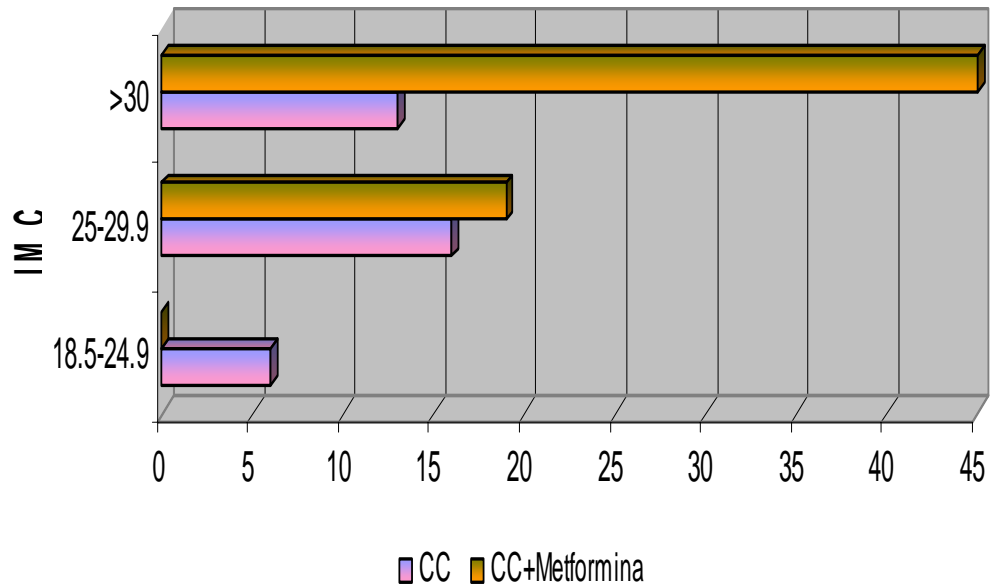


Gráfica 3. Obesidad .

Fuente: Hospital de la Mujer 2007.

En relación al índice de masa corporal (IMC), está en relación directa con el grado de obesidad; sin embargo, no es así con la presencia de resistencia a la insulina ya que mujeres tanto delgadas como obesas presentan resistencia a la insulina en un 50% de los casos. En el estudio, antes del tratamiento, el 58.5% (58/99) de las pacientes presentó obesidad (IMC  $>30\text{kg/m}^2$ ), 35.3% (35/99) tenía sobrepeso (IMC 25-29.9  $\text{kg/m}^2$ ), el restante 6.2% (6/99) se encontraba con peso normal (IMC 18.5-24.9 $\text{kg/m}^2$ ); con una media de IMC de 30.9  $\text{kg/m}^2$  (Gráfica 4).

## INDICE DE MASA CORPORAL Antes de tratamiento

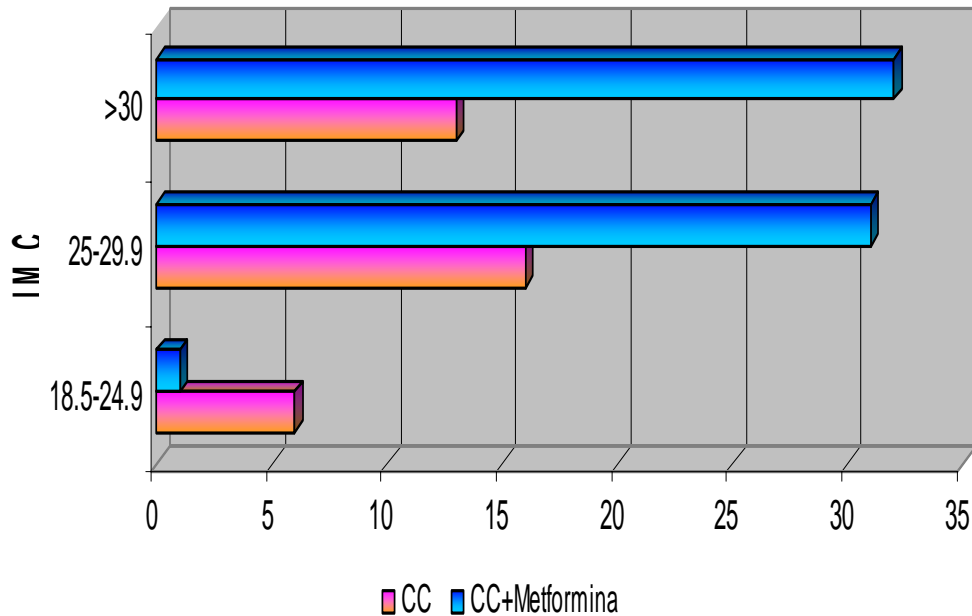


Gráfica 4. Índice de masa corporal (Antes de tratamiento)

Fuente: Hospital de la Mujer 2007.

Posterior al tratamiento, el 45.4% (45/99) de las pacientes presentó obesidad, 47.4% (47/99) sobrepeso y el restante 7% (7/99) se encontró con peso normal; con una media de IMC de 29.2 kg/m<sup>2</sup> (Gráfica 5). Observando de esta manera, una disminución del IMC en un 13.1% (13/99) de las pacientes; presentándose esta mejoría en el 100% de los casos (13/99) en pacientes del grupo 2; de esta forma mencionamos que la combinación de citrato de clomifeno con metformina disminuye el IMC.

## INDICE DE MASA CORPORAL Después de tratamiento

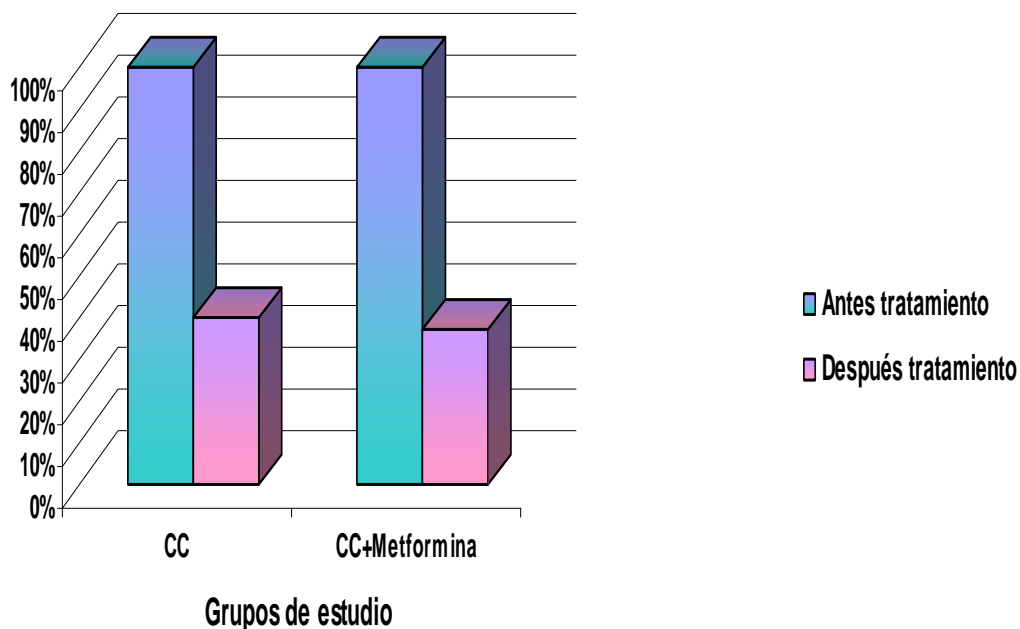


Gráfica 5. Índice de masa corporal (Después de tratamiento)

Fuente: Hospital de la Mujer 2007.

El SOP se asocia con resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria; su interés radica en que contribuye al hiperandrogenismo y a la anovulación. En el estudio, el 100% de las pacientes de ambos grupos presentaban resistencia a la insulina; posterior al tratamiento, en el grupo 1 sólo presentaron resistencia a la insulina un 40% (14/35) de las pacientes en comparación con el grupo 2 donde la presentaron un 37% (22/64) de las pacientes, lo que nos habla de que existe sólo un máximo de 3 personas (por la diferencia en el número de pacientes por grupo) en las que hay variabilidad biológica y no podemos determinar que la resistencia a la insulina haya sido modificada por el citrato de clomifeno solo o por su combinación con metformina dado que solo la metformina ha sido utilizada para lograr este efecto y nunca el citrato (Gráfica 6).

## RESISTENCIA A INSULINA

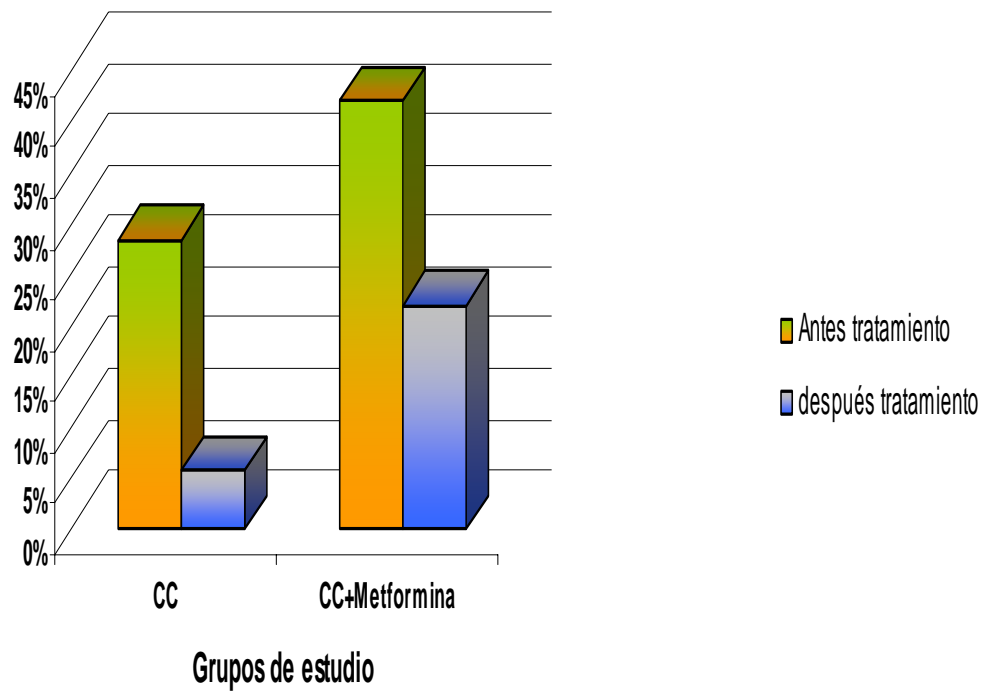


Gráfica 6. Resistencia a la insulina.

Fuente: Hospital de la Mujer 2007.

El hiperandrogenismo bioquímico se valoró mediante la determinación de testosterona libre en sangre (>1ng/dl). La frecuencia de hiperandrogenismo antes del tratamiento fue del 29% (10/35) y del 42% (27/64) en los grupos 1 y 2 respectivamente en comparación con el 6% (2/35) y 22% (14/64) que se presentó en ambos grupos después de haber recibido tratamiento (Gráfica 7).

## HIPERANDROGENISMO

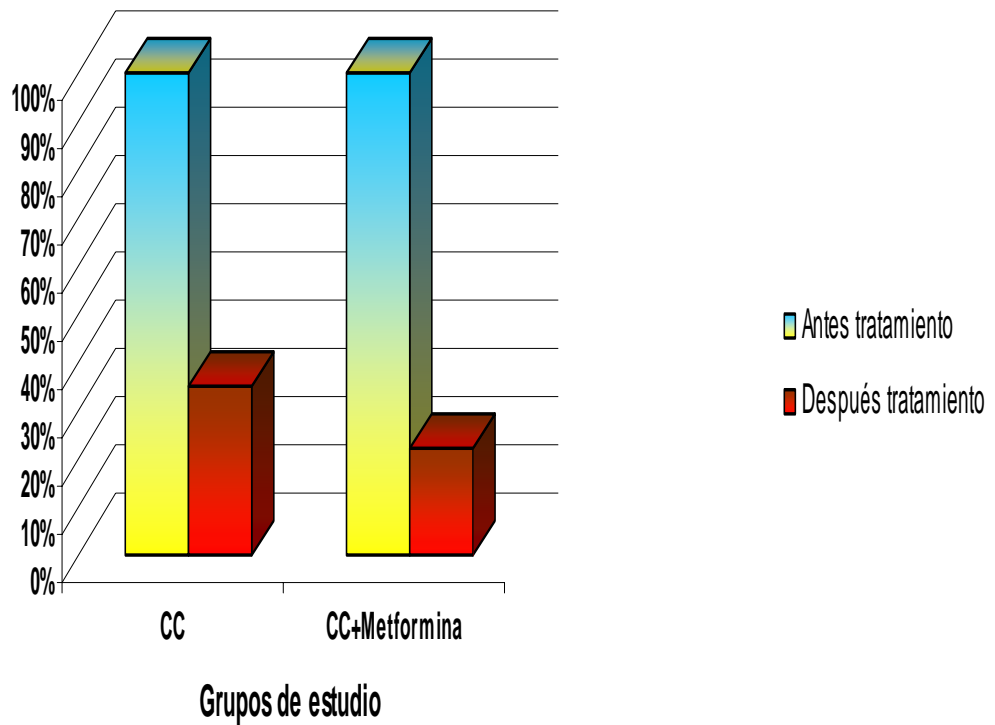


Gráfica 7. Hiperandrogenismo.

Fuente: Hospital de la Mujer 2007.

El 100% de las pacientes de ambos grupos presentaba trastornos menstruales caracterizados por oligo o amenorrea, secundarios a ciclos anovulatorios; posterior al tratamiento, un 35% (10/35) de las pacientes del grupo 1 persistieron con alguna alteración menstrual (amenorrea, opsomenorrea, oligomenorrea o hipermenorrea) y en el grupo 2 la persistencia de estos trastornos fue de un 22% (13/64) (Gráfica 8). Observando una mejoría de los mismos con el uso de la combinación de citrato de clomifeno y metformina.

## TRASTORNOS MENSTRUALES

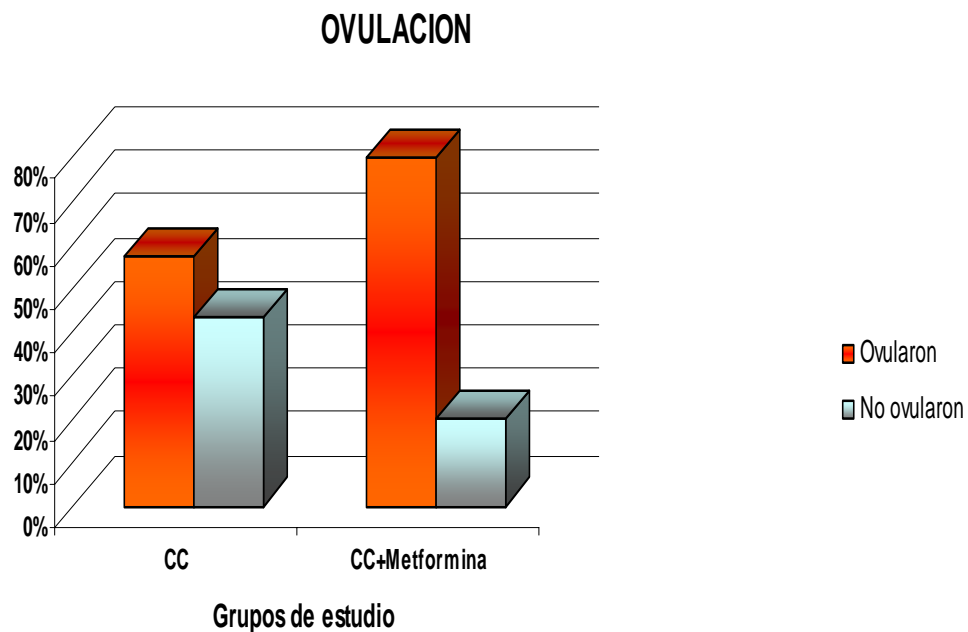


Gráfica 8. Trastornos menstruales.

Fuente: Hospital de la Mujer 2007.

La presencia de ciclos ovulatorios posterior al tratamiento, se evaluó mediante la determinación de progesterona sérica en el día 21 del ciclo menstrual; observando que posterior al tratamiento, en el grupo 1 el porcentaje de ovulación fue del 57% (20/35) siendo en el grupo 2 del 80% (51/64), existiendo una relación directa con los niveles de progesterona > 2ng/mL obtenidos en ambos grupos (Gráfica 10). Obteniendo mayores porcentajes de ovulación con la combinación de citrato de clomifeno con metformina.





Gráfica 9. Ovulación.

Fuente: Hospital de la Mujer 2007.

### TABLA DE CORRELACION CITRATO DE CLOMIFENO

Citrato de Clomifeno	Pre Tratamiento	Post Tratamiento
Correlación IMC y Progesterona	-0.17486371	-0.25863746
Correlación IMC e Índice Glucosa/Insulina	-0.32215946	-0.19914503
Correlación IMC y Testosterona libre	0.18297616	-0.09142875

De acuerdo a la correlación de Spearman, en el grupo 1 se observa que existe una correlación inversamente proporcional entre el IMC y progesterona, pre-tratamiento y post-tratamiento, es decir, que el aumento o disminución del IMC afectará de forma inversa los niveles de progesterona sérica; existe la misma correlación entre el IMC e índice glucosa/insulina, sin embargo no existe correlación entre el IMC y testosterona libre.

## TABLA DE CORRELACION CITRATO DE CLOMIFENO + METFORMINA

Citrato de Clomifeno + Metformina	Pre Tratamiento	Post Tratamiento
Correlación IMC y Progesterona	-0.32660617	-0.42801882
Correlación IMC e Índice Glucosa/Insulina	-0.40721461	-0.52371548
Correlación IMC y Testosterona libre	-0.07267494	-0.11058937

En cuanto al grupo 2, el cual recibió citrato de clomifeno y metformina, se observó pre-tratamiento y post-tratamiento, una correlación inversamente proporcional entre el IMC y progesterona; así como, con el IMC e índice glucosa/insulina, nuevamente se da que cambios en el IMC afectará inversamente los niveles de progesterona y el índice glucosa/insulina. No existe correlación entre el IMC y testosterona libre.

En resumen, en estos puntos vistos, da la impresión de que no existe diferencia entre tratar a las mujeres con SOP con citrato de clomifeno y tratarlas con su combinación con metformina; sin embargo, la correlación sólo muestra una ligera relación indirecta entre estos fármacos.

**CUADRO RESUMEN DE CITRATO DE CLOMIFENO VS  
METFORMINA + CITRATO DE CLOMIFENO**

<b>Citrato de Clomifeno</b>	<b>Chi</b>	<b>P</b>	<b>Y</b>	<b>P</b>
IMC	1.51	0.2194	1.03	0.3091
Progesterona	5.67	0.0173	4.61	0.0317
Indice				
Glucosa/Insulina	4.62	0.0316	3.76	0.0526
Testosterona libre	2.55	0.1106	1.51	0.2187
<b>Citrato de Clomifeno + Metformina</b>	<b>Chi</b>	<b>P</b>	<b>Y</b>	<b>P</b>
IMC	1.51	0.2194	1.03	0.3091
Progesterona	0.26	0.6073	0.08	0.7791
Indice				
Glucosa/Insulina	0.99	0.3206	0.6	0.4385
Testosterona libre	2.55	0.1106	1.51	0.2187

Estadísticamente, el citrato de clomifeno no tiene ningún efecto sobre el IMC ( $\text{Chi}^2=1.51/\text{p}=0.2194$ ) así como sobre los niveles de andrógenos (testosterona libre) ( $\text{Chi}^2=2.55/\text{p}=0.1106$ ); pero sí tiene un efecto sobre los niveles séricos de progesterona estadísticamente significativo ( $\text{Chi}^2=5.67/\text{p}=0.0173$ ); así como sobre el índice glucosa/insulina ( $\text{Chi}^2=4.62/\text{p}=0.0316$ ).

En cuanto a la combinación de citrato de clomifeno + metformina, éstos medicamentos no tuvieron ningún efecto estadístico significativo sobre el IMC ( $\text{Chi}^2=1.51/\text{p}=0.2194$ ), progesterona sérica ( $\text{Chi}^2=0.26/\text{p}=0.6073$ ), Índice glucosa/insulina ( $\text{Chi}^2=0.99/\text{p}=0.3206$ ) y testosterona libre ( $\text{Chi}^2=2.55/\text{p}=0.1106$ ).

En cuanto a las dosis utilizadas de citrato de clomifeno (50-200mgs) resultaron ser estadísticamente significativas sobre los niveles de progesterona sérica ( $\text{Chi}^2=5.35/\text{p}=0.0208$ ) e IMC ( $\text{Chi}^2=6.27/\text{p}=0.0122$ ) no siendo así sobre

el índice glucosa/insulina ( $\text{Chi}^2=1.95/p=0.1621$ ) y testosterona libre ( $\text{Chi}^2=1.44/p=0.2309$ ).

En cuanto al uso de la combinación de citrato de clomifeno + metformina a dosis de 500 – 1700 mgs día no resultaron tener ningún efecto significativo sobre el IMC ( $\text{Chi}^2=0.00/p=0.9684$ ), progesterona ( $\text{Chi}^2=0.54/p=0.4607$ ), índice glucosa/insulina ( $\text{Chi}^2=0.77/p=0.3801$ ) y testosterona libre ( $\text{Chi}^2=0.12/p=0.7330$ ).

Al obtener asociaciones encontramos que el citrato de clomifeno es 2.1 veces más eficaz para tratar la anovulación ( $p$  de 0.03, IC 95% de 1.3 a 3.9) que su combinación con metformina ( $p$  de 0.7, IC 95% de 0.44 a 1.5) en base a la medición de progesterona.

En base al índice glucosa/insulina se encontró una asociación de 1.6 veces más del citrato de clomifeno solo ( $p$  0.05, IC 95% 1.05 a 2.42) que su combinación con metformina ( $p$  0.4, IC 95% de 0.45 a 1.28).

En relación a la dosis, el grupo de citrato de clomifeno muestra que existe una mejor respuesta de hasta 2.9 veces sobre la progesterona ( $p$  0.04, IC 95% 1.46 a 5.7) con dosis de 200mg y más que con dosis de 50 a 150mg.

## V. DISCUSIÓN

Existen muchos estudios realizados que nos informan acerca de los beneficios obtenidos y altos índices de ovulación y embarazo con el uso combinado de metformina y citrato de clomifeno a consecuencia de una disminución de los niveles de andrógenos y LH, secundario a la disminución de niveles de insulina por la metformina.

Nestler y cols. realizaron un estudio (15) donde los índices de ovulación fueron superiores en el grupo que utilizó metformina y citrato de clomifeno en comparación con el grupo que sólo utilizó citrato de clomifeno (90% vs 8%).

En el presente estudio se encontró que el citrato de clomifeno tiene un mayor impacto sobre los niveles de progesterona sérica, resultando ser mejor inductor de la ovulación en comparación con su combinación con metformina, estos datos fueron estadísticamente significativos mediante la prueba de Chi<sup>2</sup> (Chi<sup>2</sup>=5.67/p=0.0173) y cruces 2x2 de asociación. Lo que sugiere una diferencia en los estilos de vida de la población estudiada.

Estadísticamente la combinación de citrato de clomifeno y metformina resultó no ser eficaz para inducir la ovulación pero clínicamente sí tiene funcionalidad ya que en nuestro análisis descriptivo, se observó un mayor porcentaje de ovulación (80%-51/64), disminución del índice de masa corporal (20.3%-13/64) y mejoría de la resistencia a la insulina (65.6%-42/64) en este grupo de pacientes.

Es importante mencionar que estos resultados se obtuvieron sobretodo con dosis de 200mg o más (p 0.04, IC 95% 1.46 a 5.7). Heard et al.(15) en un estudio realizado en 2002 requirió de dosis similares (150 – 200mg día por 5 días) para lograr ovulación.

Asimismo, se observó que en el grupo 1 (citrato de clomifeno) hubo estadísticamente una mejoría del índice glucosa/insulina (Chi<sup>2</sup>=4.62/p=0.0316), esto probablemente secundario a otros mecanismos independientes de nuestras variables estudiadas.

Estadísticamente, en ninguno de los grupos, posterior al tratamiento, ni el citrato de clomifeno ni su combinación con metformina tuvieron repercusión sobre el índice de masa corporal (Chi<sup>2</sup>=1.51/p=0.2194 y Chi<sup>2</sup>=1.51/p=0.2194 respectivamente) así como con los niveles de andrógenos (testosterona libre);

esto probablemente secundario al tipo de población en que se realizó nuestro estudio, es importante mencionar la raza, estilos de vida (como falta de una adecuada alimentación o ejercicio), ocupación o factor genético; recordando que la obesidad se acompaña de resistencia a la insulina y con ello de hiperandrogenismo y consecuente anovulación.

En esta diferencia encontrada de nuestro estudio en relación a la literatura hay que tomar en cuenta el tamaño de muestra, los estilos de vida de nuestra población en estudio, dosis, la forma en que se administraron dichos medicamentos en algunos de los estudios mencionados (primero metformina por un lapso de tiempo y posteriormente se agregó citrato de clomifeno) y la probable falta de una toma adecuada del medicamento.

En relación a la presencia de hiperandrogenismo y trastornos menstruales; de acuerdo al análisis descriptivo, en ambos grupos de estudio se observó mejoría de los mismos posterior al tratamiento; con una disminución del 29% a un 6% de mejoría del hiperandrogenismo en el grupo 1 vs una mejoría del 42% al 22% en el grupo 2. Los trastornos menstruales se presentaron sólo en un 38% en el grupo 1 y en un 22% en el grupo 2; posterior al tratamiento.

## VI. CONCLUSIONES

- Estadísticamente, no hay mayor efectividad con el uso de la combinación de citrato de clomifeno y metformina para inducir la ovulación ya que el citrato de clomifeno resultó ser más eficaz como inductor de ovulación en la población usuaria del hospital de la mujer; sin embargo, clínicamente en base al análisis descriptivo, la combinación de citrato de clomifeno y metformina si tiene un impacto sobre la ovulación (80%-51/64), disminución del índice de masa corporal (20.3%-13/64) y mejoría de la resistencia a la insulina (65.6%-42/64) en este grupo de pacientes.
- El citrato de clomifeno resultó ser por sí sólo estadísticamente significativo para incrementar los niveles séricos de progesterona (inducir la ovulación); así mismo, las pacientes que recibieron dicho medicamento mostraron una disminución del índice glucosa/insulina; recordando que el 60% (21/35) de las pacientes del grupo 1 presentaron mejoría de la resistencia a la insulina; esto probablemente secundario a factores externos que influyen sobre la misma como es el tipo de alimentación, ejercicio u ocupación, independientemente del medicamento utilizado.
- Lo anterior, nos habla de la importancia de intervenir en el estilo de vida de las pacientes usuarias de la clínica de esterilidad del Hospital de la Mujer, iniciando con un programa de dieta y ejercicio en aquellas con vida sedentaria.
- El presente estudio nos da la pauta para realizar más estudios prospectivos encaminados a correlacionar y estudiar más sobre el impacto que tiene el estilo de vida de nuestra población sobre la resistencia a la insulina y el índice de masa corporal, así como los factores que influyen en ellos. Asimismo, investigar algún efecto del citrato de clomifeno a nivel genético o molecular sobre la resistencia a la insulina (efecto farmacológico).

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Checa, Espinos, Matorral. Síndrome del ovario poliquístico. 2006. Editorial Panamericana.
2. Samuel S. C. Yen. Endocrinología de la reproducción. Capítulo 17. págs 465-505.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Fertility and Sterility. Vol. 81 No.1, January 2004
4. Shrita M. Patel, MD, John E. Nestler, MD. Fertility in Polycystic Ovary Síndrome. Endocrinol Metab Clin N Am 35 (2006) 137-155
5. Danielle E. Lane, MD. Polycystic Ovary síndrome and Its Differential Diagnosis
6. Miguel A. Vargas Carrillo, Gabriel Sánchez-Buenfil. Síndrome de ovarios poliquísticos: abordaje diagnóstico y terapéutico. Rev Biomed 2003; 14:191-2003.
7. Tasoula Tsilchorozidou, Carolina Overton and Gerad S. Conway. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology (2004) 60, 1-17
8. Robert L. Barbieri, MD. Induction of ovulation in infertile women with hyperandrogenism and insulin resistance. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1412-8)
9. The practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Use of insulin sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility Vol 86, November 2006
10. Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin
11. Nathalie Neveu, MD. Luois Granger, MD., Pierre St-Michel, MD., Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome Fertility and Sterility Vol 87, No. 1, January 2007
12. Stefano Polomba, M.D., Francesco Orio, M.D.. Fulvio Zullo, M.D. ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome Fertility and Sterility Vol 86 Suppl 1 July 2006
13. John E. Nestler, M.D. Dale Stovall, M.D. Nausheen Akhter B.S. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility Vol 77 No2 Feb 2002
14. Thomas I Siebert M.D. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. Fertility and Sterility Vol 86 No.5 Nov 2006
15. David T. Vandermolen, M.D. Valerie S. Ratts M.D. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. Fertility and Sterility Vol 75 No 2 february 2001
16. Derek A. Haas, M.D. Bruce R. Carr, M.D. George R. Attia, M.D. Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility Vol 79 No 3 March 2003



17. Edward E Wallach M.D. A systematic review of reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome .Fertility and Sterility Vol 79 No 1 Jan 2003
18. Omid Khorram M.D. Jason P. Halliwell M.D., Simone Katz M.D. Colleen M. Bonpane M.D. Two weeks of metformin improves clomiphene citrate-induced ovulation and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility Vol 85 No 5 May 2006
19. Muberra Kocak M.D. Eray Caliskan M.D. Coskun Simsir M.D. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate- resistant women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility Vol 77 No 1 Jan 2002
20. Morales AJ Laughlin GA, Butzow T, et al. Insulin, somatotopic and LH axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 82:3728,1997
21. Dunaif A, segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance J Clin Endocrinol Metab 72:83,1991
22. Dunaif a, Finegood DT. Beta cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome J Clin Endocrinol Metab 81:942,1996
23. Ehrmann DAByrne MM et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non insulin-dependent diabetes Mellitus Clin Endocrinol Metab 96:520,1995
24. Rosenbaum D, Haber Rs Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes Am J Physiol 264:E197,1993
25. Ciraldi TP, Morales AJ cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity J. Clin Endocrinol Metab 82:1421, 1997
26. Dunaif A., Xia J Book CB, et al Excessive insulin receptor serinephosphorylation in culture fibroblast. A potential mechanism for insulin resistance in polycystic ovary syndrome. J Clin Inv 96:801 1995
27. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies, Gynaecol Endocrinol 1987.
28. Nestler JE Effects of Metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2001; 144:619-28
29. José Alfredo Vite Vargas, Dámaris A. Ortiz Nuñez, Imelda hernandez Marín. Análisis epidemiológico de la infertilidad en población mexicana. Ginecol Obstet Mex 2005; 73: 360-4.
30. Susan L. Polo, M.D. Definitions and Demographics of Obesity: Diagnosis and Risk Factors

## VIII. ANEXOS

### VIII.1 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Citrato de clomifeno</b>	Inductor de ovulación Dosis 50-200mgs	Cuantitativa	Dosis
<b>Metformina</b>	Hipoglucemiante Dosis 500-1700mgs	Cuantitativa	Dosis
<b>Progesterona sérica</b>	Hormona indicadora de ovulación día 21 de ciclo menstrual	Cuantitativa	Ovulación > 2ng/dl No ovulación < 2ng/dl
<b>Hiperandrogenismo</b>	Exceso de andrógenos	Cuantitativa	Testosterona libre > 1 ng/dl
<b>Trastornos menstruales (Oligo o anovulación)</b>	Ausencia de menstruación o menos de 9 ciclos menstruales anuales.	Cualitativa	Opsomenorrea
<b>IMC</b>	Es el resultado de peso/ talla <sup>2</sup>	Cuantitativa	Normal 18.5 – 24.9 Sobrepeso 25 – 29.9 Obesidad > 30
<b>Hiperinsulinismo</b>	Exceso de los niveles séricos de insulina.	Cuantitativa	Insulina sérica en ayunas > 17 UI/ml Indice Glucosa/Insulina < 4.5