



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN - MANAGUA

**FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
LICENCIADA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**TÍTULO: Actualización del estudio del año 2015 Reacciones  
Adversas Medicamentosas de Metformina Tableta de 500 mg en el  
Tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) en  
pacientes de 15 a 30 años atendidas en consulta externa Hospital  
“Alemán Nicaragüense” Managua, Nicaragua 2018- 2019**

**Autores:**

Br (a). Andrea Valezka Espinoza Obando

Br (a). Dilanys Briseyda González Granados

Br (a). Sughey Elizabeth Sandino Luna

**Tutor:**

PhD. Yanet de la Concepción Mora Vargas

Managua, 2019

# Contenido

Dedicatoria

Agradecimientos

## CAPÍTULO I

1.1. Introducción.....	4
1.2. Planteamiento del problema.....	5
1.3. Justificación .....	6
1.4. Objetivos.....	7
1.4.1. Objetivo General.....	7
1.4.2. Objetivos Específicos .....	7

## CAPÍTULO II

2.1. Marco Teórico .....	9
2.1.1. Farmacovigilancia.....	9
2.1.1.1. Objetivos de la Farmacovigilancia. ....	9
2.1.1.2. Métodos de Farmacovigilancia.....	10
2.1.2. Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) .....	12
2.1.2.1. Clasificación de las Reacciones Adversas. ....	13
2.1.2.2. Factores Asociados a la aparición de Reacciones Adversas .....	15
2.1.3. Síndrome Ovarios Poliquísticos.....	17
2.1.3.1. Criterios de diagnóstico del Síndrome de Ovarios Poliquísticos .....	18
2.1.3.2. Patologías asociadas al Síndrome de Ovarios Poliquísticos.....	19
2.1.3.3. Signos y Síntomas del Síndrome de Ovarios Poliquísticos .....	20
2.1.3.4. Causas del Síndrome de Ovario Poliquístico.....	21
2.1.3.5. Tratamiento del Síndrome de Ovarios Poliquísticos .....	22
2.1.4. Metformina .....	25
2.1.4.1. Estructura y nombre químico .....	26
2.1.4.2. Farmacocinética de la Metformina.....	26
2.1.4.3. Farmacodinamia de la Metformina .....	27
2.1.4.4. Indicaciones para el uso de Metformina .....	28
2.1.4.5. Contraindicaciones y Precauciones de Metformina .....	28
2.1.4.6. Interacciones .....	29
2.1.4.7. Dosificación de Metformina.....	30

2.1.4.8.	<b>Efectos adversos de la Metformina</b> .....	30
2.2.	<b>Antecedentes</b> .....	31
2.3.	<b>Preguntas directrices</b> .....	33
<b>CAPÍTULO III</b>		
3.1.	<b>Diseño Metodológico</b> .....	35
3.1.1.	<b>Diseño del ámbito de estudio</b> .....	35
3.1.2.	<b>Tipo de estudio</b> .....	35
3.1.3.	<b>Población y muestra</b> .....	35
3.1.3.1.	<b>Población</b> .....	36
3.1.3.2.	<b>Muestra</b> .....	36
3.1.4.	<b>Criterios de inclusión</b> .....	36
3.1.5.	<b>Criterios de exclusión</b> .....	36
3.2.	<b>Identificación de Variables</b> .....	37
3.2.1.	<b>Variables Independientes</b> .....	37
3.2.2.	<b>Variable Dependientes</b> .....	37
3.3.	<b>Materiales y Métodos</b> .....	38
3.3.1.	<b>Materiales para recolectar información</b> .....	38
3.3.2.	<b>Materiales para procesar la información.</b> .....	38
3.3.3.	<b>Método</b> .....	38
<b>CAPÍTULO IV</b>		
4.1.	<b>Análisis de resultados</b> .....	40
<b>CAPÍTULO V</b>		
5.1.	<b>Conclusiones</b> .....	52
5.2.	<b>Recomendaciones</b> .....	54
5.3.	<b>Bibliografía</b> .....	55
5.4.	<b>Anexos</b> .....	57

## **Dedicatoria**

El siguiente trabajo investigativo está dedicado en primer lugar a Dios, que nos ha llevado de su mano, guiado nuestro camino y cuidado de nosotras, a Él que nos ha dado la sabiduría y el entendimiento para poder atravesar los más duros obstáculos.

A nuestros padres, pilares fundamentales de nuestra vida, consejeros y amigos, quienes han puesto su confianza en nosotras y que hoy pueden estar orgullosos de poder ver el fruto de todo su esfuerzo, ya que gracias a ellos hemos cumplido una meta más.

A nuestros amigos, los cuales estuvieron en todo momento con nosotras, apoyándonos y motivándonos a seguir adelante aun cuando todo parecía imposible, porque nos han permitido aprender más de la vida a su lado y nos han brindado todo su cariño.

A todos nuestros maestros, los cuales nos acompañaron y guiaron durante todo este arduo viaje, por ser una fuente de inspiración y sembrar en nosotros los valores de la responsabilidad y deseos de superación, gracias por diseminar en nosotras los ideales que pondremos en práctica en el ámbito profesional.

*Andrea Espinoza, Dilanys González, Sugey Sandino.*

## **Agradecimientos**

Primeramente, agradecemos a Dios, nuestro padre celestial por habernos dado la vida y crear todo cuanto existe, por darnos la sabiduría e inteligencia, la paciencia y sobre todo la fortaleza para atravesar las dificultades que se presentaron durante la realización de nuestro trabajo documental.

A nuestros familiares, por creer en nosotros y ser nuestro mayor apoyo, porque sus consejos, palabras de aliento y amor incondicional fueron el motor para que este sueño se hiciera realidad. Gracias por todos los sacrificios, ya que sin sus esfuerzos no hubiésemos logrado salir adelante.

A nuestra tutora PhD. Yanet Mora, por su apoyo y guía a lo largo del desarrollo del presente trabajo, por todas las observaciones y consejos, por regalarnos un poco de su tiempo y ser tan entregada en su labor como docente.

A nuestros amigos, Katriel Martínez y Henry Méndez, porque con el apoyo y tiempo brindado logramos concluir nuestra tesis, gracias, porque sin su ayuda, jamás hubiésemos logrado abrir esas puertas que nos llevan hoy a la culminación de todo nuestro esfuerzo.

A todos, gracias.

*Andrea Espinoza, Dilanys González, Sugey Sandino.*

# **CAPÍTULO I**

## **1.1. Introducción**

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos, es uno de los desórdenes endocrinos más común de la mujer en edad reproductiva y representa la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria y perdida precoz de embarazos, asimismo, es una entidad clínica caracterizada principalmente por la anovulación crónica, hiperandrogenismo ovárico funcional e insulino dependiente y ovario poliquístico en la ultrasonografía.

La Metformina, es una biguanida utilizada en el manejo de pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente, capaz de aumentar la sensibilidad insulínica, normalizando las glicemias sin riesgo de hipoglicemia, es debido a este efecto y conociendo la importancia de la insulino resistencia en la génesis del Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) que, según estudios, la Metformina es capaz de disminuir el hiperandrogenismo ovárico, mejorando así los parámetros metabólicos endocrinos y reproductivos de las pacientes tratadas con este fármaco.

Las reacciones adversas medicamentosas, es cualquier efecto grave o perjudicial que se produce en dosis consideradas habituales con fines terapéuticos, profilácticos o para el diagnóstico de una enfermedad y que, de presentarse, se deberá evaluar la disminución de la dosis, la interrupción del tratamiento o la retirada permanente del fármaco. Las principales reacciones adversas de la Metformina van desde molestias gastrointestinales, hasta la disminución en la absorción de Vitamina B<sub>12</sub>, lo que se traduce a corto o largo plazo en el padecimiento de anemia.

La presente investigación aborda lo referente a la actualización del estudio de Reacciones Adversas Medicamentosas de Metformina Tableta de 500 mg en el Tratamiento del Síndrome de Ovarios Poliquísticos, en pacientes diagnosticadas y tratadas en el Hospital Aleman Nicaragüense. Siendo este un estudio dentro de la rama de la farmacovigilancia se centrará en la búsqueda de reacciones adversas, cambios en los esquemas de tratamiento o incidencia de la patología.

## **1.2. Planteamiento del problema**

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es una de las alteraciones endocrinas más comunes en la mujer ya que afecta entre el 5% - 10% de estas en edad reproductiva, siendo un motivo frecuente de consulta ginecológica en el país. Este síndrome tiene un gran impacto en la vida cotidiana de la mujer, ya que afecta no solo el aspecto físico con un sin número de síntomas, sino también la vida emocional de la mujer.

La Metformina es un medicamento que ha demostrado poseer beneficios en el tratamiento de las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), mejorando tanto el perfil metabólico y glucémico, así como, las irregularidades menstruales, pero con un beneficio limitado en el tratamiento del hirsutismo y del acné, este a su vez, ha llegado a considerarse como el medicamento de primera elección para iniciar el tratamiento de la paciente con diabetes gestacional.

Por tal motivo, y por ser uno de los fármacos más utilizados para el tratamiento de este síndrome, es necesario que los profesionales de la salud que atienden a mujeres en edad reproductiva cuenten con información actualizada acerca de las reacciones adversas por el uso de este fármaco y realizar la vigilancia de este medicamento, tomando en cuenta la seguridad de los pacientes en relación al uso de Metformina y todas las intervenciones médicas dirigidas a mejorar la salud reproductiva.

¿Cuáles son las Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Metformina Tableta 500 mg en pacientes de 15 a 30 años en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos atendidas en el Hospital Alemán Nicaragüense en el período Octubre 2018 – Marzo 2019?



### **1.3. Justificación**

En el año 2011 surgió la Norma 063 “Norma y Guía de Notificación Obligatoria de Reacciones Adversas Asociadas a Insumos Médicos” aprobada por el MINSA, la cual fue destinada a la identificación, evaluación, comprensión y prevención de riesgos asociados a los medicamentos; retomando el enfoque de las perspectivas políticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre medicamentos, planteadas en el año 2004.

A pesar de la existencia de esta norma y de haberse desarrollado un plan de sensibilización y capacitación sobre esta, durante los años 2011 – 2016, el porcentaje de formatos de notificación de sospechas de reacciones adversas fue muy bajo y se continúa comprobando que la Farmacovigilancia continua es necesaria en nuestro país debido a que persiste como una actividad poco desarrollada por los profesionales de la salud.

Debido a esto, en el año 2017 se publicó una actualización de la Norma 063 como “Norma de Farmacovigilancia y guía para la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos”, la cual tiene como objetivo la implementación estandarizada de la Farmacovigilancia a través de la notificación de eventos o reacciones adversas a medicamentos en los pacientes atendidos en los servicios de salud y cuenta con una guía de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas asociadas a medicamentos con la cual se espera fomentar la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos.

Con el presente estudio se pretende contribuir a fortalecer el sistema de Farmacovigilancia del Hospital Alemán Nicaragüense, ya que proporcionaremos información actualizada acerca de las reacciones adversas asociadas al uso de Metformina en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos y este, a su vez, servirá de antecedente a futuras investigaciones en el área de Farmacovigilancia relacionados al uso de este fármaco.

## **1.4. Objetivos**

### **1.4.1. Objetivo General**

Actualizar los datos del estudio de Reacciones Adversas Medicamentosas, llevado a cabo en el año 2015 en relación a Metformina Tableta de 500 mg en el Tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos en pacientes de 15 a 30 años atendidas en consulta externa Hospital "Aleman Nicaragüense" Managua, Nicaragua Octubre 2018 – Marzo 2019.

### **1.4.2. Objetivos Específicos**

- 1.4.2.1. Caracterizar por edad y peso a la población en estudio.
- 1.4.2.2. Identificar cambios en los esquemas de tratamientos de Metformina utilizada en el manejo terapéutico de las pacientes que presentan dicho síndrome.
- 1.4.2.3. Detectar las reacciones adversas relacionadas a Metformina tableta de 500 mg y la frecuencia de reacciones adversas que se producen a corto y a largo plazo en pacientes de 15 a 30 años que presentan Síndrome de Ovarios Poliquísticos.
- 1.4.2.4. Comparar los resultados proporcionados por el estudio realizado en el año 2015 en referencia a reacciones adversas de Metformina Tableta de 500 mg en el Tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos en pacientes de 15 a 30 años atendidas en consulta externa Hospital "Aleman Nicaragüense" con los resultados obtenidos en el presente estudio.

## **CAPÍTULO II**

## **2.1. Marco Teórico**

### **2.1.1. Farmacovigilancia**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define 'Farmacovigilancia' como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. (Organization, 2002).

Los estudios de Farmacovigilancia consisten básicamente en la identificación de las reacciones adversas empleando técnicas de análisis poblacional con bases farmacoepidemiológicas para una evaluación permanente del riesgo-beneficio de los medicamentos consumidos por la población. Es decir, recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información respecto a reacciones adversas de los medicamentos cuando son usados en la etapa de postcomercialización por una población en condiciones naturales. (Valsecia, 2000).

#### **2.1.1.1. Objetivos de la Farmacovigilancia.**

Según las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas los objetivos de la farmacovigilancia son: (Salud O. P., 2010)

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicina y con todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.

- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz (incluida la efectividad en función del costo).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de Farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público.

La implementación de programas de Farmacovigilancia favorece el mejoramiento del uso de los medicamentos al interior de las instituciones asistenciales, en el sentido de que la detección de reacciones adversas permite en algunos casos, de manera indirecta, evaluar las prácticas de prescripción, dispensación y administración/consumo de medicamentos (Ospina & Urbina Bonilla, 2011).

#### **2.1.1.2. Métodos de Farmacovigilancia.**

Las estrategias o métodos de mayor utilización para recolectar información sobre las reacciones adversas son: ( Gil García, Amell Menco, & Manrique Hernández, 2008):

- **Notificación espontánea**

Es el sistema más extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de reacciones adversas medicamentosas (RAM). La información se recoge en un modelo o documento impreso que pudiera variar de un país a otro pero que en esencia incluye datos básicos referidos al paciente, al fármaco y a la posible reacción adversa. Las notificaciones son remitidas a un centro que cubre un territorio importante, generalmente a nivel nacional para establecer relaciones de causalidad entre la supuesta reacción adversa y el medicamento sospechoso de producirla. Es la metodología utilizada por los centros participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

- **Sistemas de vigilancia intensiva**

Son programas basados en una recogida de datos sistemática y detallada de todas las posibles reacciones adversas a los medicamentos que puedan presentarse en grupos muy bien definidos de población. Estos sistemas se dividen en dos grandes grupos:

- Sistemas centrados en los medicamentos: se sigue a todos los pacientes que consumen un determinado medicamento o grupo de medicamentos.
- Sistemas centrados en el paciente: se sigue a todos los pacientes que presenten una condición que sea considerada como factor de riesgo para desarrollar reacción adversa a los medicamentos, ejemplo: pacientes ancianos, embarazadas, niños, insuficientes renales e insuficientes hepáticos.

- **Estudios Epidemiológicos**

Sirven para establecer o confirmar la asociación entre la exposición a un medicamento y la aparición de una determinada enfermedad o efecto perjudicial grave. Empleando toda la metodología epidemiológica, se pueden establecer programas de Farmacovigilancia mediante estudios de cohortes o mediante estudios de casos y controles.

- Reportes de casos: Son los antecedentes de los reportes espontáneos de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM). Comparten la ventaja de ser métodos sencillos y de bajo costo, además de que, en ambos, la sospecha de una posible relación causal entre el medicamento y la reacción adversa, va a depender fundamentalmente de médicos responsables y observadores. El detectar reacciones adversas raras, de baja incidencia de

aparición y las producidas por medicamentos que no se emplean frecuentemente figuran dentro de las principales ventajas del método.

- Estudios de cohortes: Son estudios observacionales en los que se pueden identificar una población de individuos expuestos al fármaco, identificando a otra población de individuos no expuestos por un periodo de tiempo. Se recoge información en ambos grupos sobre la aparición de efectos no deseados. Estos estudios de cohorte son generalmente prospectivos, las personas se estudian según transcurre el tiempo, a diferencia de las investigaciones caso-control que son retrospectivas. En los estudios de cohorte la memoria del paciente no representa un problema, como lo es para los de caso control.
- Estudios de casos y controles: Son estudios observacionales que identifican una enfermedad o el efecto indeseable de interés "casos", y simultáneamente identifican otra población sin la reacción adversa "controles", luego cada población que se distingue por la presencia o la ausencia de la reacción adversa es investigada sobre la exposición previa al fármaco, y se compara la frecuencia del uso del fármaco en uno y otro grupo. Este método fue el empleado para descubrir la relación entre la talidomida y focomelia.

### **2.1.2. Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM)**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1972), se considera reacción adversa de un fármaco a cualquier respuesta nociva y no intencionada que se produzca en dosis que normalmente son utilizadas por el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de las funciones fisiológicas. (Farmacología Basica y Clinica., 2008)

En esta definición se debe de incluir la inefectividad terapéutica, la cual se entiende por la ausencia, disminución o cambios del efecto que aparecen de manera inesperada (respuestas débiles o ausentes, de inicio retardado, de corta duración o que disminuyan o desaparezcan después de un periodo de uso satisfactorio) y a su vez excluir el envenenamiento accidental o intencional (Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos).

Todos los fármacos poseen el efecto potencial de causar reacciones adversas, algunas de ellas pueden ser detectadas en los estudios preclínicos, pero otras, graves e infrecuentes, solo pueden llegar a descubrirse cuando el fármaco es utilizado en una población lo suficientemente grande o cuando se administra de manera crónica.

#### **2.1.2.1. Clasificación de las Reacciones Adversas.**

Dado a las variadas formas en las que los medicamentos producen reacciones adversas, es muy difícil realizar una sola clasificación que abarque todos los posibles mecanismos productores. La clasificación más acertada es la realizada por Rawlins y Thompson en 1977, que las clasifica en dos grandes grupos: Reacciones de tipo A y Reacciones de tipo B. No obstante, existen otras clasificaciones como las Reacciones tipo C y las Reacciones tipo D.

#### **Reacciones Adversas Tipo A (augmented):**

Son reacciones debidas a un efecto exagerado, pero en general esperado dentro del espectro de acciones del fármaco. Su intensidad suele relacionarse con la dosis administrada, siendo su tratamiento, junto a medidas sintomáticas en los casos graves, el ajuste posológico correcto (Farmacologia Basica y Clinica., 2008).



Poseen una incidencia próxima al 80%, una tasa de morbilidad elevada y una tasa de mortalidad relativamente baja. (Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos)

### **Reacciones Adversas Tipo B (bizarre):**

Conocidas también como reacciones de idiosincrasia o de hipersensibilidad, son efectos aberrantes que se presentan a las dosis terapéuticas usualmente empleadas en el hombre, las cuales se caracterizan por:

- No ser predecibles a partir de las acciones farmacológicas del medicamento.
  - Generalmente no ser dependientes de las dosis.
  - Tener una tasa de morbilidad baja y una tasa de mortalidad elevada.
- (Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos)

### **Reacciones Adversas Tipo C (chronic):**

Aparecen como consecuencia de una interacción crónica, intensa y mantenida de un fármaco con los órganos diana. En algunos casos, se trata de fenómenos rebote, como ocurre en los cuadros de abstinencia al suspender ciertos psicofármacos, otro caso sería un conjunto de reacciones adversas que solo se producen si la administración del fármaco es prolongada y en un tercer caso, se producen por fenómenos adaptativos celulares, por ejemplo, las reacciones adversas conocidas con el nombre de farmacodependencia. (Farmacología Basica y Clinica., 2008)

## **Reacciones Adversas Tipo D (delayed):**

Estas reacciones adversas tienen en común el hecho de aparecer de forma retardada tras su actuación. (Farmacología Basica y Clinica., 2008). Entre ellas tenemos la Carcinogénesis y la Teratogénesis.

### **2.1.2.2. Factores Asociados a la aparición de Reacciones Adversas**

Distintos pacientes suelen responder de manera diferente a una determinada pauta de tratamiento, entre los factores asociados a la aparición de reacciones adversas medicamentosas (RAM) tenemos:

- **Edad**

Diversos estudios ponen de manifiesto el hecho que los individuos con una edad mayor a 60 años son más propensos a padecer reacciones adversas. La disminución en la fracción del fármaco eliminado, la posibilidad de un incremento en la sensibilidad de ciertos receptores con determinados fármacos, pueden ser responsables, entre otras cosas, del incremento en la susceptibilidad a padecer reacciones adversas. (Farmacología Basica y Clinica., 2008). Así pues, hay que tener en cuenta que las personas en edad geriátrica, padecen diversas enfermedades, siendo por esto pacientes polimedcados con mayor riesgo de padecer reacciones adversas como consecuencia de una interacción entre dichos fármacos.

En el otro extremo se encuentran los recién nacidos, también con una mayor sensibilidad a padecer reacciones adversas debido, entre otras causas, a un desarrollo incompleto de su sistema metabólico. (Farmacología Basica y Clinica., 2008)

- **Sexo**

Son más frecuentes las reacciones adversas en mujeres que en varones. Se sabe que la cinética de algunos fármacos puede resultar modificada por el sexo. (Farmacología Basica y Clinica., 2008)

- **Enfermedades**

Se consideran fundamentalmente las enfermedades que alteran el metabolismo de los fármacos o su eliminación. Así, las enfermedades que afectan el hígado o el flujo sanguíneo que llega al hígado puede dar lugar a una disminución del aclaramiento de los fármacos que se metabolizan en el hígado y provocar su consiguiente acumulación en el organismo. (Farmacología Basica y Clinica., 2008)

Por otra parte, dado el papel fundamental que ejerce el riñón en la eliminación de los fármacos, resulta evidente que cualquier enfermedad que afecte su funcionamiento posee un efecto considerable en la producción de reacciones adversas, con una disminución de la excreción tanto del fármaco activo como de sus metabolitos. (Farmacología Basica y Clinica., 2008)

- **Factores genéticos**

En este punto se deben de mencionar personas genéticamente determinadas con defectos enzimáticos, otro punto importante es la capacidad que un individuo posee para metabolizar un fármaco, la cual esta genéticamente determinada. (Farmacología Basica y Clinica., 2008)

- **Empleo inapropiado del fármaco**

Se ha estimado que el 0.18% de las ordenes de administración de medicamentos contienen errores potencialmente graves. (Farmacología Basica y Clinica., 2008).

Aquí cabe mencionar también la dispensación incorrecta, el mal uso de fármacos y la sobredosis, por una incorrecta administración del fármaco por parte del paciente.

### **2.1.3. Síndrome Ovarios Poliquísticos**

El Síndrome del Ovarios Poliquísticos (SOP), es una de las enfermedades endocrinas más frecuente entre las mujeres jóvenes. Esta representa un trastorno heterogéneo que se distingue por una combinación de irregularidades menstruales, acné y obesidad, que suele diagnosticarse en la adolescencia. Asimismo, es la causa más común de infertilidad anovulatoria y representa un factor de riesgo mayor de síndrome metabólico y subsecuentemente de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad cardiovascular.

Tanto las mujeres como los hombres fabrican hormonas sexuales, pero en diferentes cantidades. En las mujeres, los ovarios fabrican las hormonas estrógeno y progesterona, así como andrógenos. Estas hormonas regulan el ciclo menstrual, así como la ovulación, siendo este el momento en que se libera el óvulo. Aunque a veces los andrógenos se conocen como "hormonas masculinas", todas las mujeres los fabrican.

En el Síndrome de Ovarios Poliquísticos, los ovarios fabrican cantidades de andrógenos más elevadas de lo normal y esto puede interferir en el desarrollo y la liberación del óvulo. A veces, en vez de la formación y la maduración de óvulos, se desarrollan quistes en los ovarios, que son pequeñas bolsas llenas de líquido que pueden aumentar de tamaño. Puesto que las mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) no ovulan ni liberan un óvulo cada mes, es habitual que tengan periodos irregulares o ausencia de la menstruación. (Ortega González & De la Jara Díaz, 2011)

### **2.1.3.1. Criterios de diagnóstico del Síndrome de Ovarios Poliquísticos**

El abordaje diagnóstico de Síndrome de Ovarios Poliquísticos depende de la causa subyacente que orille a una paciente a solicitar consulta médica. Ya sea que se trate de una adolescente que curse únicamente con irregularidades menstruales y algunos datos de virilización (acné, hirsutismo o ambos) o bien, una mujer joven con amenorrea y obesidad, pasando por la mujer con dificultad para lograr el embarazo, hasta llegar a la mujer con datos francos de síndrome metabólico y resistencia a la insulina, además del hirsutismo y las irregularidades menstruales.

A continuación, se detallan diversos datos clínicos reportados con frecuencia y la manera en que pueden evaluarse tales alteraciones.

- **Irregularidades menstruales**

La mayor parte de las veces las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos refieren oligomenorrea (menos de nueve menstruaciones por año) y, en ocasiones, franca amenorrea (ausencia de menstruación en por lo menos tres meses consecutivos). Es importante investigar con cuidado la duración de los ciclos, ya que en condiciones normales los ciclos menstruales duran entre 25 y 35 días, y en las mujeres con ciclos ovulatorios normales muy rara vez los ciclos varían por más de dos días. (Ortega González & De la Jara Díaz, 2011)

- **Hiperandrogenismo (HA)**

El hiperandrogenismo corresponde a las manifestaciones clínicas por exceso de andrógenos, lo que puede deberse a mayores niveles circulantes de andrógenos (hiperandrogenemia) o a una mayor sensibilidad de los receptores androgénicos a niveles normales de estas hormonas en sangre. El hiperandrogenismo (HA) es el signo cardinal en el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). El hirsutismo, el acné

y la alopecia pueden ser, en ocasiones, causas hiperandrogénicas apenas perceptibles. (Ortega González & De la Jara Díaz, 2011)

- **Morfología de Ovarios Poliquísticos (MOP)**

De acuerdo con el consenso de Rotterdam (Consenso realizado por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM)) , el ultrasonido ovárico puede ser necesario para establecer el diagnóstico de Síndrome de Ovarios Poliquísticos; sin embargo, para poder sustentar su diagnóstico morfológico se requieren, por lo menos, 12 o más folículos en cada ovario, que midan entre 2 y 9 mm de diámetro cada uno de ellos o incremento en el volumen ovárico (< 10 mL). (Ortega González & De la Jara Díaz, 2011) .

- **Resistencia a la insulina - complicaciones metabólicas**

A pesar de que la resistencia a la insulina no es necesaria para establecer el diagnóstico de Síndrome de Ovarios Poliquísticos, muchas de las pacientes con este síndrome tienen un mayor riesgo de intolerancia a los azúcares, diabetes mellitus y síndrome metabólico a edades tempranas. Este riesgo se incrementa también con otros factores de riesgo conocidos, como la obesidad y la carga genética, por ello, es de suma importancia que en mujeres con diagnóstico de Síndrome de Ovarios Poliquísticos ya establecido se busquen dichas alteraciones metabólicas. (Ortega González & De la Jara Díaz, 2011)

### **2.1.3.2. Patologías asociadas al Síndrome de Ovarios Poliquísticos**

Un importante número de pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos presentan frecuentemente insulinoresistencia (IR), obesidad y síndrome metabólico (SM), que son entidades asociadas a Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

Su presencia no debe considerarse para el diagnóstico del síndrome. ( Amaya Ibarra., 2013)

**Insulinorresistencia (IR):** Es definida como la disminución de la utilización de la glucosa mediada por la insulina. En la población general tiene una prevalencia del 10-25%. En mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) se presenta en más del 50% de los casos; tanto en mujeres obesas como no obesas.

**Obesidad:** Se considera un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> como marcador de sobrepeso y un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> como marcador de obesidad. El IMC se calcula mediante la fórmula: peso (Kg) / talla<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>).

**Síndrome Metabólico (SM):** Se caracteriza por la presencia de insulinorresistencia e hiperinsulinismo compensador asociados a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas y obesidad, con un incremento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico.

### 2.1.3.3. Signos y Síntomas del Síndrome de Ovarios Poliquísticos

Un síntoma clave del Síndrome de Ovarios Poliquísticos es tener periodos menstruales irregulares o faltas de la menstruación. Entre los signos que pueden indicar la presencia de este síndrome tenemos (Flores, enero - febrero, 2012) :

- Periodos muy fuertes (o copiosos) o irregulares.
- Aumento de peso, obesidad o dificultad para mantener un peso normal, sobre todo cuando el peso se concentra alrededor de la cintura.
- Una afección denominada hirsutismo, donde la mujer tiene un exceso de vello en el rostro, el pecho, el abdomen, el área del pezón o la espalda.
- Alopecia (Pérdida de cabello en la cabeza).

- Acné y poros obstruidos.
- Acantosis pigmentaria (oscurecimiento y engrosamiento de la piel de alrededor de cuello, las axilas o los senos).
- Hipertensión, colesterol alto o diabetes (concentración elevada de azúcar en sangre).

#### **2.1.3.4. Causas del Síndrome de Ovario Poliquístico**

Aun no se ha identificado algún gen o sustancia en el medio ambiente como causa del Síndrome de Ovarios Poliquísticos, hay evidencias de una agregación familiar y parece seguir un patrón de herencia autosómica dominante; las madres de aproximadamente 50% de las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos también lo padecieron.

En algunos casos existe una alteración en el aumento de la actividad del hipotálamo que produce un mayor número de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo que a su vez aumenta la producción de la hormona luteinizante (LH), cambiando la relación LH/FSH (Hormona Foliculoestimulante) a favor de la primera. Al predominar la LH (Hormona Luteinizante) se sintetizan preferentemente andrógenos en el ovario.

Por otro lado, la resistencia a la insulina puede desempeñar una función central en la causa del síndrome: el músculo esquelético es profundamente resistente, mientras que otros tejidos, como el hipotálamo, la glándula suprarrenal y el ovario, conservan la sensibilidad a la insulina. La hiperinsulinemia compensadora resulta en una disminución en la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG) y simultáneamente sirven como un estímulo trófico en la producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales y el ovario.



La insulina también tiene efectos directos en el hipotálamo, ya que estimula el apetito y la secreción de gonadotropinas. Existen otros dos efectos importantes de la insulina que contribuyen al hiperandrogenismo: inhibición de la producción hepática de esteroides sexuales (SHBG) y de la proteína transportadora tipo de IGF-1 o Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1, lo cual aumenta las concentraciones circulantes de andrógenos libres y produce una mayor actividad ovárica.

Debido a que la medición de la testosterona libre es a menudo inexacta, determinar la Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales (SHBG) resulta de gran utilidad en las mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, ya que su importancia radica en que, si esta proteína está alta o baja, la cantidad de testosterona libre o activa (biodisponible) puede variar ampliamente. De tal manera que resulta muy conveniente determinar la Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales (SHBG), testosterona total y la testosterona biodisponible.

Además, los esteroides sexuales (SHBG) disminuyen en estados de resistencia a la insulina, por lo que también puede utilizarse como indicador de resistencia a la insulina. (Ortega González & De la Jara Díaz, 2011)

#### **2.1.3.5. Tratamiento del Síndrome de Ovarios Poliquísticos**

El tratamiento está orientado a corregir el hiperandrogenismo, los trastornos menstruales, las alteraciones metabólicas asociadas y la ovulación, en los casos en que la mujer desee quedar embarazada. Por ser el Síndrome de Ovarios Poliquísticos una disfunción endocrinometabólica crónica, con un fuerte componente genético, su curación espontánea es dudosa, por lo que los tratamientos deben iniciarse precozmente y ser prolongados.

Es importante recordar que el tratamiento oportuno permite prevenir las graves consecuencias que puede tener el Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) para la salud de las mujeres, tales como: enfermedad cardiovascular e hipertensión,

resistencia insulínica, diabetes, diabetes gestacional, cáncer endometrial, mayor tasa de abortos y preeclampsia.

#### **- Tratamiento no farmacológico**

La modificación del estilo de vida, incluyendo dieta y ejercicio, se considera una piedra angular en el tratamiento de mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, en particular aquellas con obesidad general o abdominal. (Huérfano & Ortiz, 2016)

Basado en la evidencia, en la mayoría de las mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), la disminución del 5-10% del peso corporal les aporta beneficios clínicos importantes, mejorando la esfera psicológica, los trastornos reproductivos (ciclos menstruales, ovulación, fertilidad) y las alteraciones metabólicas (resistencia insulínica, factores de riesgo cardiovascular y Diabetes Mellitus tipo 2) (Huérfano & Ortiz, 2016)

#### **- Tratamiento Farmacológico**

##### **Anticonceptivos hormonales**

Los anticonceptivos hormonales combinados por su composición de estrógenos y progestinas, son sin duda una de las opciones terapéuticas más importantes para las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), aun para aquellas que no requieran anticoncepción, ya que está demostrado sus beneficios en el control de los trastornos menstruales y del hiperandrogenismo, los cuales representan los principales síntomas que afectan a las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico. (Yaremenko, 2016)

Los Anticonceptivos hormonales han demostrado ser útiles en el control de los trastornos menstruales relacionados con la anovulación crónica, así como también

con el control de las manifestaciones clínicas del exceso de andrógenos (acné, seborrea, hirsutismo y alopecia), disminuyendo efectivamente los andrógenos circulantes al suprimir su producción ovárica e incrementar los niveles séricos de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Por estas razones los Anticonceptivos hormonales son considerados la primera línea de tratamiento de los síntomas de exceso de andrógenos.

Las progestinas más recomendables son, la Drospirenona, al ser un derivado de la Espironolactona, tendría un efecto beneficioso sobre la resistencia insulínica y el Dienogest y Acetato de Clormadinona tendrían la capacidad de reducir la actividad de la 5 alfa reductasa a nivel de la piel.

### **Antiandrógenos**

Una de las manifestaciones cardinales del Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es el hiperandrogenismo, bioquímico, clínico, o ambos. El uso de antiandrógenos tiene como propósito tratar este aspecto de la fisiopatología del síndrome. (Marante, 2016)

El exceso de andrógenos en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos tiene manifestaciones fundamentalmente cutáneas: acné, hirsutismo y alopecia androgenética. Estas manifestaciones son las que se convierten en el objetivo del tratamiento con antiandrógenos, particularmente cuando las mismas son controladas inadecuadamente por el resto del tratamiento empleado para corregir los otros aspectos del síndrome. (Marante, 2016)

Algunos Antiandrógenos utilizados en el tratamiento son (Robayo, 2015):

- Espironolactona: antagonista de la aldosterona inhibe el citocromo P-450c17, necesario para la síntesis de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal. Además, inhibe la acción de la dihidrotestosterona (DHT) al ocupar sus receptores. Se utiliza en dosis de 25-100 mg/día.

- Finasterida: fármaco utilizado fundamentalmente en la hipertrofia prostática. Presenta una fuerte actividad inhibitoria de la 5  $\alpha$  reductasa periférica. Puede utilizarse en dosis de 1 a 2,5 mg/día, con buenos resultados y pocos efectos colaterales.
- Flutamida: sustancia no esteroidea que se une con gran afinidad al receptor de andrógenos actuando por competencia del mismo. Si bien es muy efectiva como antiandrógeno, es un fármaco hepatotóxico, por lo que no deben usarse dosis mayores a 250 mg/día, controlando siempre la función hepática.

Todos los antiandrógenos antes mencionados deben ser suspendidos por lo menos 3 meses antes de la búsqueda de embarazo para evitar malformaciones de los genitales externos de fetos masculinos y deben administrarse junto a anticonceptivos. (Robayo, 2015)

#### - **Sensibilizadores a la insulina**

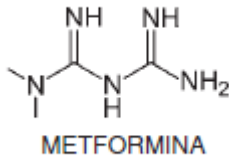
Dada la importancia del hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina en la etiopatogenia del Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), se propuso el uso de fármacos insulino sensibilizantes como la Metformina y las Glitazonas, las cuales mejoran la disfunción metabólica del Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) en su tratamiento. Como la hiperinsulinemia parece desempeñar un papel en la anovulación asociada al Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), el tratamiento con fármacos sensibilizadores a la insulina puede modular el balance endocrino favoreciendo la ovulación y la gestación.

#### **2.1.4. Metformina**

La Metformina es un agente antihiperlicemiente oral de la familia de las biguanidas, derivado de la guanidina. Indicado a pacientes con diabetes mellitus no dependiente

de insulina para disminuir las concentraciones de glucosa en la sangre, aumentar la sensibilidad a la insulina y disminuir la resistencia a esta. (Asociación Española de Pediatría, 2015)

#### 2.1.4.1. Estructura y nombre químico



C<sub>4</sub> H<sub>11</sub>N<sub>5</sub> . HCl

Monoclorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida.

#### 2.1.4.2. Farmacocinética de la Metformina

- **Absorción:** La Metformina se administra por vía oral y se absorbe en un 50 a 60% por el intestino delgado de una manera lenta donde la vida media de absorción estimada es de 0.9 a 2.6 horas.
- **Concentración plasmática:** máxima de 1 a 2 µg por mililitro (aproximadamente 10<sup>-5</sup>m) 1 a 2 horas después de una dosis oral de 500 a 1000 mg, se unen a proteínas plasmáticas.
- **Vida media plasmática:** se estima en 1.5 a 4.9 horas.
- **Metabolismo:** no medible. La Metformina no sufre biotransformación alguna, no es metabolizada en el hígado y no se excreta por bilis.

- **Distribución tisular:** se distribuye en muchos tejidos en concentraciones similares al plasma periférico, altas concentraciones en el hígado y el riñón, en glándulas salivales y pared intestinal.
- **Eliminación:** cerca del 90% se elimina por la orina en 12 horas; 100% en un lapso de 24 horas; su eliminación por filtración glomerular y secreción tubular es multiexponencial.

(David Castro Serna, Septiembre - Octubre, 2016)

#### **2.1.4.3. Farmacodinamia de la Metformina**

- **Mecanismo de acción de Metformina**

La Metformina es una biguanida con efectos antihiperoglucemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

La metformina actúa por medio de mecanismos:

- El primero reduce la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis. La Metformina a su vez, estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa.
- En el segundo actúa en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización.
- En el último mecanismo causa un retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

La Metformina también incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT). En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la Metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios controlados a medio o largo plazo: la Metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos. (Asociación Española de Pediatría, 2015)

#### **2.1.4.4. Indicaciones para el uso de Metformina**

- De primera elección en la diabetes tipo II.
- El uso en caso de Síndrome Ovarios Poliquísticos es controversial. Una revisión Cochrane (2012) revelo que la Metformina usada sola o en asociación con clomífero, no mejoro la tasa de nacimiento en estas mujeres. (Salud M. D., 2014)

#### **2.1.4.5. Contraindicaciones y Precauciones de Metformina**

- Cetoacidosis, antes de cirugías o procedimientos diagnósticos con medios de contraste yodado. (Salud M. D., 2014)
- Historia de acidosis láctica.
- Alteraciones renales: valor de creatinina plasmática  $\geq 1.5$  mg/dL (132  $\mu\text{mol/L}$ ) para hombres y  $\geq 1.4$  mg/dL (124  $\mu\text{mol/L}$ ) para mujeres.
- Insuficiencia cardiaca o respiratoria que produce hipoxia central o que reduce la perfusión periférica.

- Infección grave que puede disminuir la perfusión tisular.
- Enfermedades hepáticas y hepática alcohólica demostrada por una prueba de función hepática anormal.
- Abuso de alcohol (suficiente para provocar toxicidad hepática aguda).
- Uso de agentes intravenosos radiográficos de contraste. (David Castro Serna, Septiembre - Octubre, 2016)

### Precauciones de la Metformina

- Antes de iniciar el tratamiento deberá evaluarse la función renal y luego al menos anualmente, debido al riesgo incrementado de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal. Retirar o interrumpir en los casos de riesgo de hipoxia de los tejidos, como: deshidratación, infección grave, shock, falla cardiaca aguda o falla respiratoria, deficiencia hepática.
- Insuficiencia renal: evitar en lo posible (riesgo aumentado de acidosis láctica).

#### 2.1.4.6. Interacciones

El alcohol puede aumentar el riesgo de acidosis láctica y de hipoglucemia.

- **Embarazo:** se puede usar tanto en diabetes preexistente, como en diabetes gestacional.
- **Lactancia:** se puede usar.



#### **2.1.4.7. Dosificación de Metformina**

En adultos y niños mayores de 10 años: inicialmente 500 mg con el desayuno por al menos 1 semana, luego 500 mg con cada comida, hasta un máximo de 3 g diario. (Salud M. D., 2014).

#### **2.1.4.8. Efectos adversos de la Metformina**

Los más frecuentes son los de carácter gastrointestinal. En la mayoría 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 B12,3 y 6 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. (Herrero García, Molfino Alonso, & Gracia Quero)

## **2.2. Antecedentes**

### **Nacionales:**

Los dos siguientes estudios fueron realizados en el Hospital Alemán Nicaragüense.

Nidia Obregón Bojorge, Yelca Sevilla Bravo (2015) con el tema "Reacciones Adversas Medicamentosas de Metformina tabletas de 500 mg en el tratamiento de Síndrome de Ovario Poliquístico en pacientes de 15 a 30 años atendidas en consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense". Cuyo estudio será el principal antecedente de nuestra investigación, para este se realizó una recopilación de datos con una muestra de estudio de 40 pacientes y mediante un análisis de los mismos concluyeron que dicho síndrome tiene mayor prevalencia en pacientes que se enfrentan a mayores cambios en la pubertad y que tiene mayor incidencia en mujeres con sobrepeso, de igual manera descubrieron que el tratamiento con mayor prescripción fueron los Anticonceptivos Orales Combinados más Metformina y nos exponen que la Reacción Adversa Medicamentosa que causa la Metformina a largo plazo es la anemia, mientras que a corto plazo puede provocar molestias gastrointestinales como diarrea, vómito y anorexia.

Martha Guerrero González (2016), con el tema "Abordaje diagnóstico y terapéutico del Síndrome de Ovario Poli quístico (SOP) en pacientes que acuden a consulta externa de Ginecología del Hospital Alemán Nicaragüense" realizó un análisis de 77 pacientes cuyos resultados fueron presentados en tablas y gráficos con porcentajes exponiendo que las pacientes principalmente son jóvenes de entre 21 a 35 años cuya vida sexual tuvo inicio entre los 16 y 18 años, sin embarazos anteriores en un 60%, sin abortos en un 83%, el 40% recibían planificación familiar (34% planificaban con Enantato de Norestradiona + Valerato de Estradiol y el 30% lo hacía con Levonorgestrel + Etinilestradiol), así mismo, expresa que el patrón menstrual característico encontrado son ciclos de oligoanovulación, finalmente nos expresa

que del 100% de pacientes a las que se les realizó ultrasonido abdominal solo el 5.2% cumplieron con los criterios ultrasonográficos propuestos en Rotterdam. Concluyen que el abordaje de Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) debe mejorar en consulta externa ya que no a todas las pacientes se les ha brindado exámenes físicos, criterios ultrasonográficos y exámenes especiales para completar todos los criterios diagnóstico planteados por Róterdam.

### **Internacionales:**

María Fernanda Salazar Robayo (2015), con el tema "Síndrome de Ovario Poliquístico: importancia de la presentación clínica para el diagnóstico", nos presenta una serie de parámetros, signos y síntomas claves para el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico, así mismo el objetivo del estudio fue revisar la presentación clínica del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) para fortalecer los conocimientos frente al diagnóstico temprano, se concluye con que es de vital importancia la revisión, detección y abordaje temprano para evitar las complicaciones que conlleva esta enfermedad, como lo son la Diabetes Mellitus y riesgo Cardiovascular, por último recomienda el interrogatorio y la exploración física detallado, pues si se lleva a cabo adecuadamente se dará un diagnóstico acertado, ya que se evidencia que la presentación clínica del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es característico de cada mujer.

### **2.3. Preguntas directrices**

- 1) ¿Qué características presentan las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos que se pueda clasificar como un antecedente a esta patología?
- 2) ¿Qué cambios ha tenido el esquema de tratamiento de Metformina utilizado en pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos?
- 3) ¿Cuál es la frecuencia de aparición de reacciones adversas que presentan las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos relacionadas al uso de Metformina tableta de 500mg?
- 4) ¿Cuáles son las diferencias encontradas al comparar los datos proporcionados por el estudio realizado en el año 2015 y el presente estudio?

## **CAPÍTULO III**

## **3.1. Diseño Metodológico**

### **3.1.1. Diseño del ámbito de estudio**

El presente estudio se realizó en el Hospital "Alemán Nicaragüense", ubicado en la ciudad de Managua, carretera Norte de la SIEMENS 2 cuadras al sur, es un Hospital General Departamental, fundado en el año de 1986, con 42 años de funcionamiento. Tiene un área de afluencia poblacional aproximada a 400,000 habitantes. (*Ver Anexo de Imágenes. Imagen 1.1.*)

El Hospital está formado por una Unidad Especiales para adultos y niños, Unidad de Cuidados Mínimos Neonatales y oferta servicios en las especialidades de: Farmacia, Medicina Interna, Medicina Familiar, Pediatría, Gineco-obstetricia, Cirugía General, Ortopedia y Traumatología.

### **3.1.2. Tipo de estudio**

La presente investigación pertenece a la línea de investigación de Farmacovigilancia, siendo de tipo Descriptivo ya que describe los datos y características de la población en estudio, a su vez de Corte Transversal porque permiten medir la prevalencia de exposición y la enfermedad o efecto en una población bien definida en un momento determinado y Retrospectivo debido que se analiza el estudio en el presente, pero con datos del pasado.

### **3.1.3. Población y muestra**

Los datos de población y una muestra se categorizan de forma no probabilística, donde la elección de los expedientes de los pacientes no dependerá de la probabilidad, sino del criterio del investigador o del que toma o delimita la muestra.

### **3.1.3.1. Población**

La población está comprendida por un total de 128 expedientes clínicos revisados de pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos atendidas en consulta externa Hospital "Aleman Nicaragüense" en los meses de Octubre del año 2018 a Marzo del año 2019.

### **3.1.3.2. Muestra**

Un total de 40 expedientes clínicos de pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos con una edad de 15 a 30 años, tratados con Metformina tableta 500 mg atendidas en consulta externa Hospital "Aleman Nicaragüense" en los meses de Octubre del año 2018 a Marzo del año 2019, completos, legible y que cumplan con los criterios de inclusión. No se utilizará fórmula, el número será obtenido por el total de expediente disponible que cumplan con los criterios del diseño del estudio.

### **3.1.4. Criterios de inclusión**

- Pacientes con edades de entre 15 a 30 años.
- Pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos en consulta externa del Hospital Aleman Nicaragüense.
- Pacientes tratadas con Metformina Tableta de 500 mg.
- Expedientes clínicos completos.

### **3.1.5. Criterios de exclusión**

- Pacientes que estén fuera del rango de edad establecido.
- Expedientes clínicos incompletos que no permita recolectar la información de forma adecuada.

## **3.2. Identificación de Variables**

### **3.2.1. Variables Independientes**

- Edad
- Peso
- Tratamiento
- Dosis
- Esquema de tratamiento con Metformina.

### **3.2.2. Variable Dependientes**

- Reacciones Adversas Medicamentosas.
- Frecuencia de Reacciones Adversas Medicamentosas.



### **3.3. Materiales y Métodos**

#### **3.3.1. Materiales para recolectar información.**

- Fichas de recolección de datos.
- Expedientes Clínicos.
- Formulario Nacional de Medicamentos.
- Entrevista.

#### **3.3.2. Materiales para procesar la información.**

- Microsoft Office Word 2010.
- Microsoft Excel 2010.

#### **3.3.3. Método**

Se realizaron visitas al Hospital "Alemán Nicaragüense" en el mes de mayo del año 2019, de lunes a viernes en horario de 7:00 am – 4:00 pm en el área de estadística donde se encontraban los expedientes clínicos de los meses de octubre 2018 – marzo 2019; con la información obtenida se realizó el llenado de fichas de recolección de datos previamente elaboradas por el equipo de investigación del Seminario. Posteriormente, se realizaron entrevistas a las pacientes en estudio con autorización del hospital para obtener información adicional acerca de las reacciones adversas presentadas por el consumo de Metformina. Se elaboró el documento utilizando Microsoft Office Word 2010, para la redacción del estudio. A su vez se diseñó una base de datos con la información adquirida de los expedientes y entrevistas, para lo cual se utilizó Microsoft Excel 2010 para filtrar y obtener resultados estadísticos de las fichas de recolección de datos de la población en estudio.

# CAPÍTULO IV

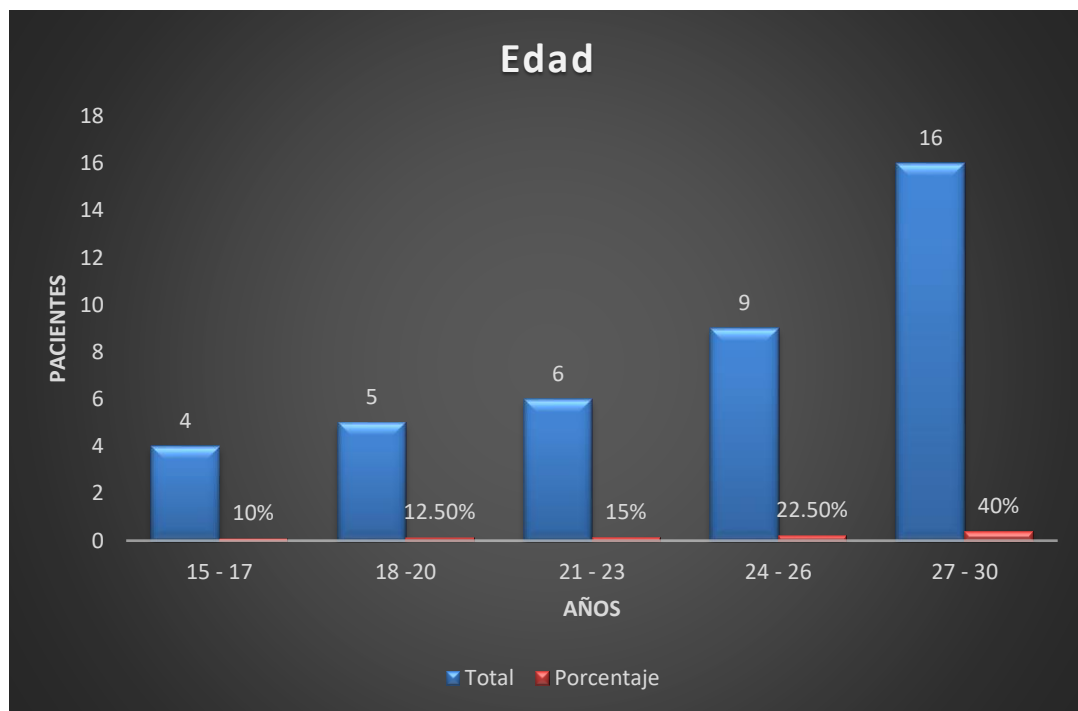
## 4.1. Análisis de resultados

Los resultados obtenidos del estudio están basados en una muestra de 40 expedientes clínicos de pacientes que presentan Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), las cuales son prescritas con Metformina tableta de 500 mg, en el periodo comprendido entre los meses de octubre 2018 y marzo 2019 en el Hospital Alemán Nicaragüense.

- **Caracterización del Paciente**

### Caracterización del paciente por edad

**Gráfica N°1:** Rango de edad de pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.



**Fuente de información:** Ficha de recolección de datos, expedientes clínicos.

En la caracterización del paciente, las edades con mayor frecuencia que presentan Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) están entre el rango de 27 a 30 años, siendo un total de 16 pacientes (40% de la muestra), edades de 24 a 26 años, con un total de 9 pacientes (23% de la muestra), edades de 21 a 23 años, siendo un total de 6 pacientes (15% de la muestra), entre 18 a 20 años con un total de 5 pacientes (12% de la muestra) y por último y en menor frecuencia se presentó el rango de entre 15 a 17 años con un total de 4 pacientes, (10% de la muestra).

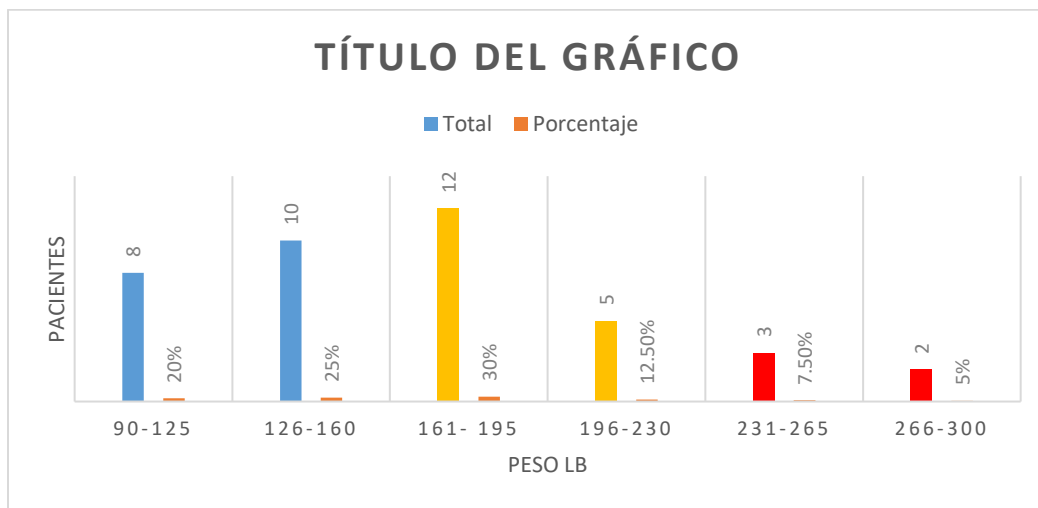
En los resultados se da un predominio de las pacientes entre la edad de 27 a 30 años, esto puede propiciarse a ciertas alteraciones metabólicas como el aumento de peso, ya que la obesidad aumenta el hiperandrogenismo y el hirsutismo. Asimismo, en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos, la obesidad empeora la resistencia a la insulina y exacerba los cuadros reproductivos y metabólicos.

Una más de las razones principales de padecer síntomas del Síndrome de Ovarios Poliquísticos durante este rango de edad es la pubarquia precoz (presencia de vello grueso y rizado en el pubis sin otros caracteres sexuales secundarios, en las niñas antes de los 8 años) ya que las mujeres que presentan pubarquia prematura, en particular con antecedente de bajo peso al nacer, tienen mayor riesgo de presentar, en la etapa puberal y postpuberal, hirsutismo y alteraciones menstruales, manifestaciones clínicas del Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) debido al hiperandrogenismo.

Los síntomas del Síndrome de Ovarios Poliquísticos usualmente comienzan alrededor de la menarquia debido a alteraciones reproductivas, sin embargo, en la población en estudio se observó que, el rango de edad de 15 a 17 años presenta un bajo porcentaje de incidencia en el reporte de expedientes clínicos de consulta externa del Hospital.

## Caracterización del paciente por peso

**Gráfica N°2:** Rango de peso en pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.



**Fuente de Información:** Ficha de recolección de datos, expedientes clínicos.

Con respecto al peso de las pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), se encuentra en primer lugar el rango de peso de entre 161 a 195 libras con una frecuencia de 12 pacientes (30% de la muestra), de 126 a 160 libras con un total de pacientes de 10 (25% de la muestra), de 90 a 125 libras con una frecuencia de 8 pacientes (20% de la muestra), de 196 a 230 libras con una frecuencia de 5 pacientes (12.5% de la muestra), de 231 a 265 libras con una frecuencia de 3 pacientes (7.5% de la muestra) y finalmente y en menor frecuencia se colocó el rango de peso de entre 266 a 300 libras con un total de 2 pacientes (5 % de la muestra).

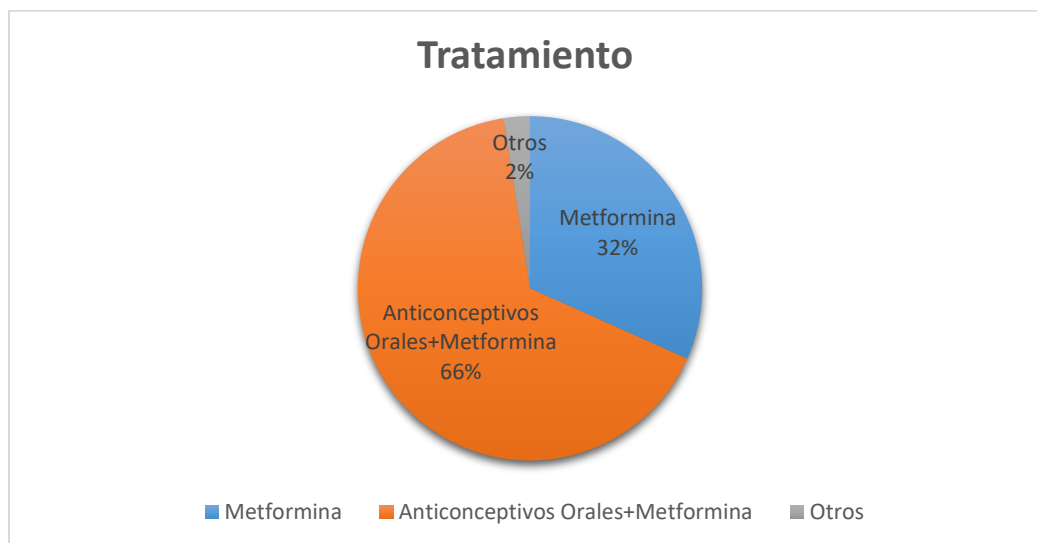
Los resultados obtenidos nos indican que el 55% de los casos, con un total de 22 pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) presentaron un peso de entre las 161-300 libras; todas ellas posicionadas entre el sobrepeso y la obesidad.

Estos datos son un claro indicativo de que el sobrepeso y la obesidad están directamente conectados con dicha patología, así mismo, se puede expresar que, existe una prevalencia de obesidad en este tipo de pacientes debida a una dieta incorrecta, factores genéticos, malos hábitos de salud y a una vida sedentaria.

Por otro lado, el aumento de tejido graso, particularmente abdominal, en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos, exacerba en estas pacientes, el hiperandrogenismo, los trastornos menstruales y las comorbilidades asociadas, es así que, aumenta el riesgo cardiovascular, el riesgo de síndrome metabólico, la diabetes y la dislipemia.

- **Esquema de Tratamiento utilizado en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos**

**Gráfica N°3:** Esquema de tratamiento utilizado en pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.



**Fuente de información:** Ficha de recolección de datos, expedientes clínicos.

Entre los esquemas de tratamiento utilizados en el manejo terapéutico de las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) la prescripción más frecuente es: Anticonceptivos Orales + Metformina con un 66% y una prevalencia de 25 pacientes, seguido de la prescripción de solo Metformina de 500 mg con un 32% y una prevalencia de 13 pacientes y finalmente 1 paciente prescrito con Metformina + FEM (Suplemento alimenticio, prescrito por el Nutricionista para ayudar a regular los trastornos menstruales), el cual representa el 2%.

Los resultados obtenidos nos indican que el mayor porcentaje de prescripción la poseen los Anticonceptivos Orales + Metformina representando el 66% con un total 25 pacientes.

Las pacientes responden mejor al tratamiento con Anticonceptivos Orales + Metformina, debido a que la carga de progesteronas y estrógenos presentes en estas píldoras frenan la hormona luteinizante y como resultado se tendrá una menor producción de andrógenos por una disminución del estímulo sobre las células tecales, lo que en una paciente se traduce a la presencia de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y en algunos casos alopecia) y de igual manera los anticonceptivos hacen frente a otros síntomas característicos del Síndrome de Ovarios Poliquísticos como la irregularidad menstrual.

Por su parte, la Metformina ayuda a combatir la resistencia a la insulina que es tan característico de pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, mediante la reducción de la absorción a través de los intestinos de los carbohidratos de la dieta diaria, la reducción de la producción de glucosa por el hígado y el incremento de la sensibilidad de las células musculares a la insulina, siendo esto de vital importancia, ya que la disminución de la insulina se asocia con una significativa disminución del nivel sérico de testosterona, así mismo, beneficia a las pacientes con sobrepeso u obesidad en la pérdida peso, la Metformina también, controla otros síntomas de este síndrome como la infertilidad, disminuye los niveles de andrógenos y promueve la ovulación.

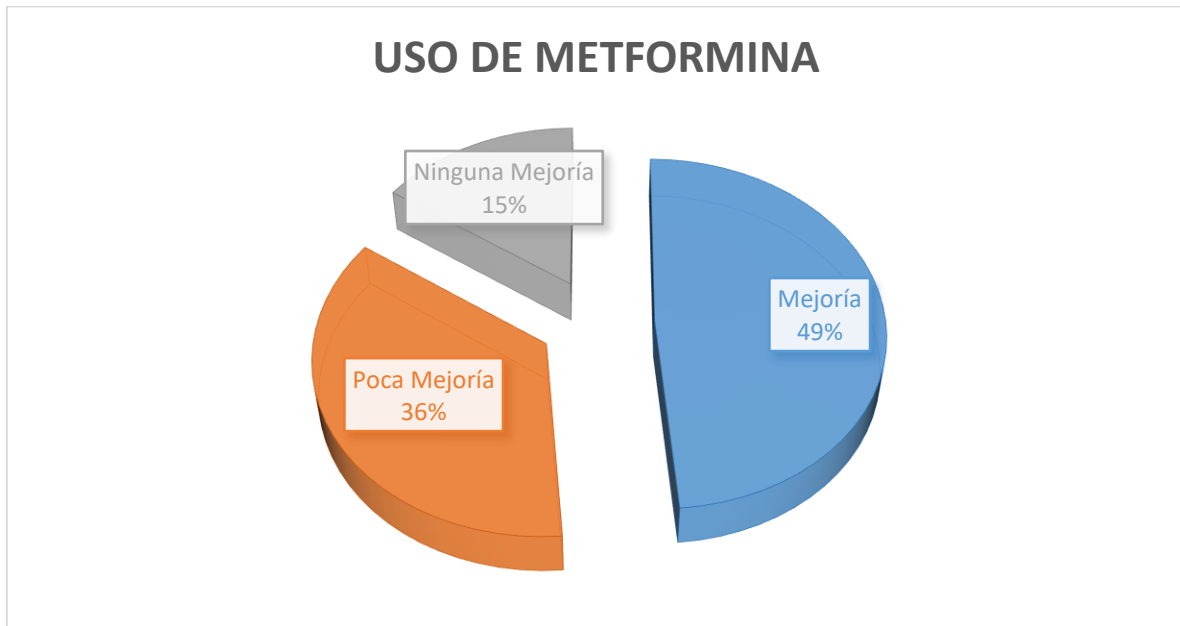
**Tabla N°4.** Dosificación de Metformina utilizado en pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

<b>Dosificación de Metformina en pacientes tratadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos</b>			
<b>Medicamento</b>	<b>Cantidad de pacientes</b>	<b>Dosis y Administración</b>	<b>%Cantidad de pacientes</b>
Metformina Tableta	3	250 mg c/12h	7.5
	19	500 mg id	47.5
	2	500 mg c/12h	5
	12	500 mg c/8h	30
	3	750 mg c/12	7.5
	1	1000 mg c/8h	2.5
<b>Total</b>	<b>40</b>		<b>100</b>

Por otro lado, la dosificaciones que se presentan en la prescripción de Metformina como monoterapia son: en mayor frecuencia la prescripción de 500 mg una vez al día con un 47.5% (19 pacientes), la prescripción de 500 mg cada 8 horas con el 30% y un total de (12 pacientes), la prescripción de 750 mg cada 12 horas con el 7.50% y (3 pacientes), la prescripción de 250 mg cada 12 horas con el 7.5% (3 pacientes), la prescripción de 500 mg cada 12 horas con un 5% (2 pacientes) y finalmente la prescripción de 1000 mg cada 8 horas con el 2.5% (1 paciente). También se pudo observar que las pacientes tratadas con Metformina como monoterapia estuvieron sujetas a cambios en la dosificación, siendo así que se aumentara la frecuencia diaria de tomas o el aumento de la cantidad que empezaba con la prescripción de 500 mg y luego se aumentara a 750 mg y en algunos casos hasta 1000 mg diarios.



**Gráfica N°4:** Mejoría de pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos relacionado al uso de Metformina tableta de 500 mg.

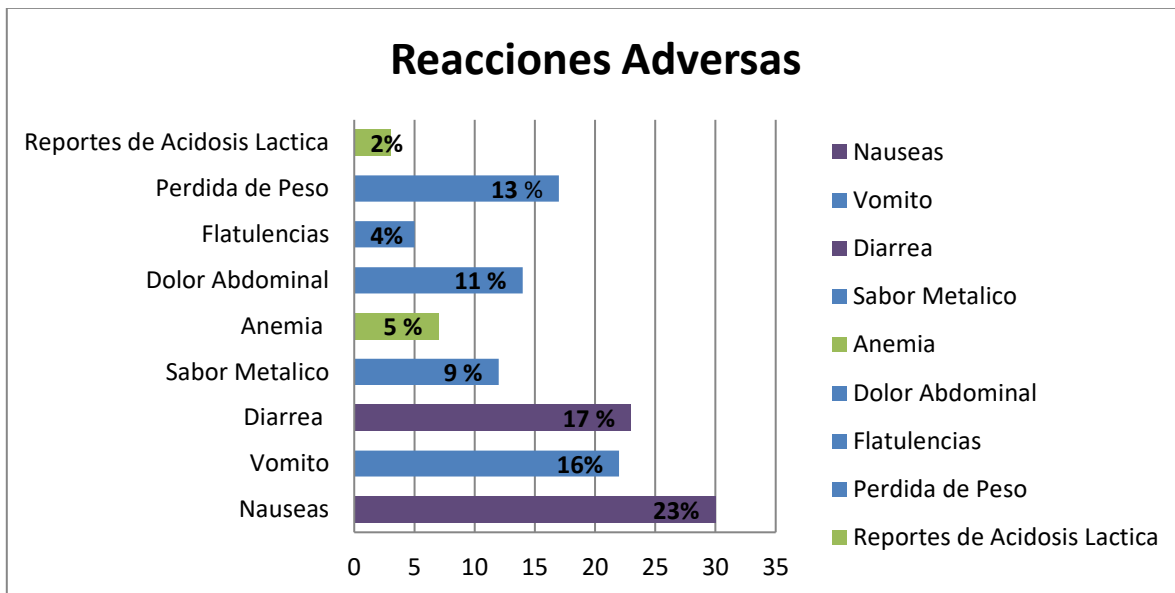


**Fuente de información:** Entrevista realizada a pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

A través de la entrevista realizada a las pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos, en cuanto a la relación entre la mejoría y el uso de Metformina tableta de 500 mg como monodosis, tenemos que: el 49% (19 pacientes) dicen tener mejoría, el 36% (14 pacientes) dicen presentar poca mejoría y el 15% (6 pacientes) dijeron no presentar mejoría alguna.

- **Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM)**

**Gráfica N°5:** Reacciones Adversas Medicamentosas que presentaron las pacientes al consumir Metformina tableta de 500 mg.



**Fuente de información:** Entrevista realizada a pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

Las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que manifestaron las pacientes durante el tratamiento con Metformina tableta de 500 mg, según los datos obtenidos por medio de entrevista son: nauseas con un 23%, refiriéndose a un total de 30 pacientes, diarrea con un 17%, refiriéndose a un total de 23 pacientes, vomito con un 16%, refiriéndose a un total de 22 pacientes; perdida excesiva de peso con un 13%, con un total de 17 pacientes; dolor abdominal con un 11% y un total de 14 pacientes; sabor metálico con un 9% y un total de 12 pacientes; anemia con un 5% con un total de 7 pacientes; flatulencias con un 4% con un total de 5 pacientes y finalmente 3 pacientes con reportes de acidosis láctica representando un 2%.

Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes que se presentan durante el tratamiento de Metformina son: náuseas con un 23%, representado con un total de 30 pacientes; diarrea con un 17%, refiriéndose a un total de 23 pacientes y en menor porcentaje se muestran las flatulencias con un 4% y un total de 5 pacientes.

La mayoría de pacientes presentan una mucosa gástrica sensible, por lo tanto las reacciones adversas son a nivel gastrointestinal, debido a que la Metformina a largo plazo se vuelve un inhibidor de la bomba de protones (IBP) actuando como supresor de la secreción gástrica que actúan mediante la inhibición de  $H^+ K^+ -ATPasa$  (ATPasa de intercambio Hidrógeno-Potasio) en las células parietales del cuerpo y el fondo gástrico, presentando así, malestar abdominal, sensación de llenura, náuseas, vómitos, diarrea y sabor metálico o amargo; estas reacciones se observan con frecuencia al inicio del tratamiento.

Por otro lado, las pacientes en estudio prescritas con Metformina de un año a más presentaron acidosis láctica como reacción adversa de mayor incidencia, la cual es una complicación metabólica muy rara pero grave, caracterizada por presencia de vómito, náuseas, dolor abdominal, dificultad respiratoria, cansancio y mala circulación sanguínea, que puede presentarse en caso de acumulación de Metformina a largo plazo en el organismo. La acidosis láctica se caracteriza por presentar niveles de lactato sanguíneos ( $> 5 \text{ mmol / L}$ ) por lo que el pH sanguíneo se altera volviéndose muy ácido, por lo tanto existen alteraciones de los electrolitos con claro incremento de los aniones, y un incremento en la relación lactato/piruvato es decir se altera la depuración de lactato en el hígado por inhibición de la cadena mitocondrial, produciéndose una disminución de la enzima piruvato deshidrogenasa y del transporte mitocondrial de electrones. Lo que favorece al metabolismo anaeróbico, incrementando el paso de piruvato a lactato.

A través de los resultados obtenidos se comprobó que las pacientes que consumen Metformina de un año a más también presentan como reacción adversa anemia, debido a que la Metformina impide a largo plazo la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) y ácido fólico, por lo que desencadena anemias macrocíticas-megaloblásticas, producidas por un defecto en la síntesis de ADN, por lo cual es recomendable el empleo de suplementos vitamínicos en estas pacientes.

Las primeras manifestaciones de reacciones adversas inician a notarse en el periodo puberal de las pacientes cerca de la menarca, donde se empieza a dar una serie de cambios bioquímicos esto generado por la activación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovarios; por eso, también se dice que la sintomatología varía según la edad de la paciente, ya que el cuadro aumenta su complejidad de acuerdo al factor tiempo que la esté consumiendo, es decir a corto o a largo plazo y esto puede presentar desde formas leves hasta cuadros muy severos de la enfermedad.

- **Comparación de resultados**

**Tabla N°7:** Comparación de resultados del año 2015 con los resultados del año 2019.

<i>Resultados Obtenidos en el estudio realizado en el año 2015</i>	<i>Resultados obtenidos en el presente estudio realizado en el año 2019</i>
El rango de edad 15-17 años (35%) tenía mayor prevalencia y problemas de sobrepeso y obesidad en un 68%.	El rango de edad 27-30 años (40%) tenía mayor prevalencia y problemas de sobrepeso y obesidad (55%)
El tratamiento más utilizado fue: Anticonceptivos Orales Combinados más Metformina con un 52%	El tratamiento más utilizado fue: Anticonceptivos Orales más Metformina con un 66%

La reacción adversa a largo plazo fue la anemia con un 27% y a corto plazo fueron: diarrea (23%), nauseas (12%) y anorexia (12%)	La reacción adversa a largo plazo fue la Acidosis Láctica con un 2% y a corto plazo fueron: diarrea (17%) y nauseas (23%)
--	---

Con los resultados obtenidos en el presente estudio se observaron diferencias significativas únicamente con respecto al rango de edad de mayor prevalencia y las reacciones adversas producidas por uso de Metformina a largo plazo; ya que en el estudio realizado en el año 2015 tuvo mayor prevalencia el rango de edad entre 15 – 17 años y en el presente estudio el rango de edad de mayor prevalencia fue entre 27 – 30 años. Con respecto a las reacciones adversas producidas a largo plazo se obtuvo que acidosis láctica es una de las reacciones adversas más frecuentes a largo plazo, dicha complicación no se presenta en el estudio anterior.

Por otro parte se encontraron similitudes en cuanto a los problemas de sobrepeso en los rangos de edades así también en el esquema de tratamiento ya que sigue siendo la prescripción de Anticonceptivos Combinados + Metformina la más utilizada y efectiva para las pacientes. Con respecto a las reacciones adversas producidas a corto plazo se sigue presentado las náuseas y la diarrea.

# **CAPÍTULO V**

## **5.1. Conclusiones**

Después de analizar los resultados obtenidos del estudio de "Reacciones Adversas Medicamentosas de Metformina Tableta de 500 mg en el Tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) en pacientes de 15 a 30 años atendidas en consulta externa Hospital "Aleman Nicaragüense" Managua, Nicaragua 2018- 2019" se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- El Síndrome de Ovarios Poliquísticos tuvo mayor prevalencia en las mujeres después de la pubertad en edades de 27 – 30 años, con un total de 16 pacientes (40%), debido a problemas de sobrepeso y obesidad, con un total de 22 pacientes (55%), siendo esta una de las patologías asociadas a la enfermedad más frecuente en la población en estudio.
- El esquema de tratamiento no ha tenido cambios ya que la prescripción más utilizada en el manejo terapéutico del Síndrome de Ovarios Poliquísticos es: Anticonceptivos Orales Combinados + Metformina con un total de 25 pacientes (66%), así mismo con el uso de Metformina tableta de 500 mg como monoterapia, un total de 19 pacientes (49%) presentaron mejoría, 40 pacientes (36%) presentaron poca mejoría y solo 6 pacientes (15%) dijeron no presentar mejoría alguna.
- La reacción adversa a largo plazo que produce la Metformina es la acidosis láctica, la cual es causada por acumulación de Metformina en el organismo y anemia debido a tratamientos prolongados con altas dosis. Entre las reacciones adversas más frecuentes a corto plazo se presentaron: náuseas con un total de 30 pacientes (23%) y diarrea con un total de 23 pacientes (17%).

- Las diferencias encontradas entre ambos estudios fueron el rango de edad de mayor prevalencia, siendo en el estudio del año 2015 el rango de 15-17 años con un 35% y en el actual estudio el rango de 27-30 años con un 40% y finalmente, la presencia de acidosis láctica como una de las reacciones adversas más frecuentes producida a largo plazo, que no se presenta en el estudio del año 2015.



## **5.2. Recomendaciones**

- Acudir al ginecólogo de manera rutinaria para llevar un control adecuado de las comorbilidades del síndrome, utilizando el tratamiento específico y a su vez, concientizar a las pacientes de que la primera estrategia del tratamiento es modificar el estilo de vida con buenos hábitos alimenticios y ejercicio físico, ya que la pérdida de peso ayuda en la mejora de los síntomas cardinales de este síndrome, así mismo, se les recomienda a los profesionales de la salud a hacer un seguimiento para velar por el total cumplimiento del tratamiento.
- Informar a las pacientes acerca de las posibles reacciones adversas que pueden presentar por el uso de Metformina y comunicar oportunamente cualquier hallazgo o reacción adversa medicamentosa no moderadas durante el tratamiento, para lo cual se recomienda evaluar la disminución de la dosis y seguir el esquema de tratamiento a como lo indica el médico.
- Evitar el exceso de alcohol y evaluar la función renal de las pacientes durante el tratamiento con Metformina, ya que esto incrementa la posibilidad de presentar acidosis láctica como una de las reacciones adversas a largo plazo, así mismo, se recomienda el uso de suplementos vitamínicos desde el inicio del tratamiento para evitar la disminución de la absorción de vitamina B12 que da como resultado anemia, por el uso de Metformina.
- Promover campañas de farmacovigilancia en el hospital Alemán Nicaragüense, con el fin de que tanto estudiantes de la carrera de Química Farmacéutica como trabajadores del área de Farmacia, puedan obtener información actualizada acerca de las reacciones adversas medicamentosas de Metformina tableta de 500 mg y que dicha información pueda ser utilizada a su vez por el cuerpo médico y demás trabajadores de la salud del hospital.

### **5.3. Bibliografía**

- Amaya Ibarra., D. L. (2013). Abordaje diagnóstico y terapéutico del Síndrome de Ovario Poliquístico. Managua - Nicaragua.
- Gil García, P. A., Amell Menco, A., & Manrique Hernández, D. D. (2008). La Farmacología: Aspectos Generales Y Metodológicos. Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística, 34 - 39.
- (MINSA), M. D. (2017). Norma 063 "Norma de Farmacovigilancia y Guía de Notificación de sospechas de Reacciones Adversas asociadas a Medicamentos". Managua: Segunda Edición.
- Asociación Española de Pediatría, C. d. (2015). "Pediamécum Metformina". España: Edición 2015.
- David Castro Serna, M. G. (Septiembre - Octubre, 2016). " Biguanidas". Medicina Interna de México, volumen 22, número 5.
- Farmacología Básica y Clínica. (2008). Editorial Medica Panamericana .
- Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. (s.f.). Medigraphic .
- Flores, M. R. (enero - febrero, 2012). "Síndrome de Ovario Poliquístico: El enfoque del Internista". Medicina Interna de México, volumen 28, número 1.
- Herrero García, J., Molfino Alonso, F., & Gracia Quero, M. (s.f.). Insulinosensibilizantes. En Síndrome de Ovario Poliquístico (pág. Capítulo 8). Editorial Medica Panamericana.
- Huérfano, D., & Ortiz, D. (2016). Tratamiento no farmacológico del SOP: Modificación del estilo de vida: ejercicio y nutrición. En Consenso Venezolano de Síndrome de Ovario Poliquístico (pág. Capítulo 11).
- Marante, D. D. (2016). Antiandrógenos. En Consenso Venezolano del Síndrome de Ovario Poliquístico.
- Organization, W. H. (2002). The importance of pharmacovigilance.

- Ortega González, C., & De la Jara Díaz, J. F. (2011). "Síndrome de Ovario Poliquístico". *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción*, volumen 4, número 2.
- Ospina, C. A., & Urbina Bonilla, A. d. (2011). La Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. . *Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de santander*, 61.
- Robayo, M. F. (2015). *Síndrome de Ovario Poliquístico: Importancia de la presentación Clínica para el Diagnóstico* . Bogota .
- Salud, M. D. (2014). "Formulario Nacional de Medicamentos". Managua - Nicaragua: edición 7.
- Salud, O. P. (2010). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de las Américas*. 4.
- Valsecía, M. (2000). *Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos*. Capítulo 13. Obtenido de *Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos*: [https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13\\_farmacovigi.pdf](https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13_farmacovigi.pdf)
- Yaremenko, D. F. (2016). Anticonceptivos hormonales. En *Consenso Venezolano de Síndrome de Ovario Poliquístico*.

## 5.4. Anexos

### Anexo 1. Imágenes

Imagen N°1: Ubicación del Hospital Alemán Nicaragüense.



### Anexo 2. Tablas de gráficas.

Tabla 1 de Gráfica N°1. Rango de edad de pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

Edad de Pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos		
Edad	Total	Porcentaje
15 – 17	4	10%
18 -20	5	12.50%
21 – 23	6	15%
24 – 26	9	22.50%
27 – 30	16	40%
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>

**Tabla 2 de Gráfica N°2.** Rango de peso de pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

<b>Peso de pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos</b>		
<b>Peso</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
90-125	8	20%
126-160	10	25%
161- 195	12	30%
196-230	5	12.50%
231-265	3	7.50%
266-300	2	5%
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>

**Tabla 3 de Gráfica N°3.** Esquema de tratamiento utilizado en pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos

<b>Tratamientos utilizados en pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos</b>			
<b>Tratamiento</b>	<b>Metformina</b>	<b>Anticonceptivos Orales + Metformina</b>	<b>Otros</b>
<b>Total</b>	13	27	1
<b>Porcentaje</b>	<b>32%</b>	<b>66%</b>	<b>2%</b>

**Tabla 5 de Gráfica N°4.** Mejoría de pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos relacionado al uso de Metformina tableta de 500 mg.

	<b>Uso de Metformina</b>		
	<b>Mejoría</b>	<b>Poca Mejoría</b>	<b>Ninguna Mejoría</b>
<b>Total</b>	19	14	6
<b>Porcentaje</b>	<b>49%</b>	<b>36%</b>	<b>15%</b>

**Tabla 6 de Gráfica N°5:** Reacciones Adversas Medicamentosas que presentaron las pacientes al consumir Metformina tableta de 500 mg.

<b>Reacciones Adversas Medicamentosas al consumir Metformina tableta de 500 mg</b>									
<b>Reacción Adversa</b>	<b>Nauseas</b>	<b>Vomito</b>	<b>Diarrea</b>	<b>Sabor Metálico</b>	<b>Anemia</b>	<b>Dolor Abdominal</b>	<b>Flatulencias</b>	<b>Pérdida de Peso</b>	<b>Reportes de Acidosis Láctica</b>
<b>Total</b>	30	22	23	12	7	14	5	17	3
<b>Porcentaje</b>	<b>23%</b>	<b>16%</b>	<b>17%</b>	<b>9%</b>	<b>5%</b>	<b>11%</b>	<b>4%</b>	<b>13%</b>	<b>2%</b>

### **Anexo 3: Formato de Expedientes Clínicos.**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, UNAN –MANAGUA**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

#### **FORMATO DE EXPEDIENTES CLINICOS**

*Reacciones Adversas Medicamentosas de Metformina Tableta de 500 mg en el Tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) en pacientes de 15 a 30 años atendidas en consulta externa.*

#### **I. Datos de población en estudio**

**Nombre y apellido:** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_ **Peso:** \_\_\_\_\_ **Talla:** \_\_\_\_\_

**N° de Expediente:** \_\_\_\_\_

#### **II. Manifestaciones clínicas del síndrome de ovarios poliquísticos**

Hirsutismo: \_\_\_\_\_

Dolor pélvico: \_\_\_\_\_

Acné: \_\_\_\_\_

Amenorrea: \_\_\_\_\_

Alopecia: \_\_\_\_\_

Oligoamenorrea: \_\_\_\_\_

Acantosis Pigmentaria: \_\_\_\_\_

Infertilidad: \_\_\_\_\_

#### **III. Patologías Asociadas**

Insulinorresistencia (IR): \_\_\_\_\_

Diabetes Mellitus: \_\_\_\_\_

Obesidad: \_\_\_\_\_

Riesgo Cardiovascular: \_\_\_\_\_

Anemia: \_\_\_\_\_

Hipertensión Arterial: \_\_\_\_\_

#### **IV. Tratamiento**

Anticonceptivos Orales: \_\_\_\_\_ Anticonceptivos Orales + Metformina: \_\_\_\_\_

Metformina: \_\_\_\_\_ Otros: \_\_\_\_\_

## V. Dosis

	<b>Cantidad y Frecuencia diaria de tomas</b>	<b>Tiempo indicado de tratamiento</b>
<b>Tratamiento</b>	<b>X Mg/ X h</b>	<b>Ciclos/ Meses</b>
<b>Anticonceptivos Orales (Monodosis)</b>		
<b>Anticonceptivos Orales + Metformina</b>		
<b>Metformina (Monodosis)</b>		
<b>Otros</b>		



**Anexo 4: Formato de entrevistas.**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, UNAN-MANAGUA**

**DEPARTAMENTO DE QUIMICA**

**ENTREVISTA**

*Reacciones Adversas Medicamentosas de Metformina Tableta de 500 mg en el Tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) en pacientes de 15 a 30 años atendidas en consulta externa.*

**Edad**\_\_\_\_\_

Marque con una X, pueden ser más de una opción

**1. ¿Usa o ha usado Metformina tabletas de 500 mg para tratamiento de Síndrome de Ovario Poliquístico?**

**SI**\_\_\_\_\_

**NO**\_\_\_\_\_

**2. ¿Por cuánto tiempo ha tomado Metformina tabletas de 500 mg?**

**1 mes**\_\_\_\_\_

**1 año**\_\_\_\_\_

**3 meses**\_\_\_\_\_

**2 años**\_\_\_\_\_

**6 meses**\_\_\_\_\_

**Más de 2 años**\_\_\_\_\_

**3. ¿Ha presentado reacciones adversas con el uso de Metformina tabletas de 500 mg?**

**Nauseas**\_\_\_\_\_

**Anemia**\_\_\_\_\_

**Vomito**\_\_\_\_\_

**Dolor abdominal**\_\_\_\_\_

**Diarrea**\_\_\_\_\_

**Flatulencias**\_\_\_\_\_

**Sabor metálico**\_\_\_\_\_

**Anorexia**

**4. Con el uso de Metformina tabletas de 500 mg como tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos usted ha notado:**

**Mejoría**\_\_\_\_\_

**Ninguna mejoría**\_\_\_\_\_

**Poca mejoría**\_\_\_\_\_

**5. ¿Utiliza otro medicamento para el tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos?**

**SI** \_\_\_\_\_

**NO** \_\_\_\_\_

**Si marcó SI, especifique** \_\_\_\_\_