

11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

79



FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

29/01/00

EFFECTO COMPARATIVO ENTRE PIOGLITAZONA Y
METFORMINA SOBRE LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y
EL PERFIL ANDROGENICO EN UN GRUPO DE MUJERES
CON SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



RBA

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIZACION
DIRECCION DE ENSEÑANZA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :
ABRAHAM MARTINEZ RUIZ

TUTOR: CARLOS ORTEGA GONZALEZ



MEXICO, D. F.

FEBRERO, 2000

~~DR. ROBERTO ARREDondo~~
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Página
Introducción.	1
Historia.	2
Marco Teórico.	5
Justificación.	7
Hipótesis y Objetivos.	13
Material y Métodos.	14
Resultados.	21
Bibliografía.	22

INTRODUCCION.

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es probablemente la alteración endócrina más frecuente en mujeres en edad reproductiva y está caracterizado básicamente por anovulación crónica e hiperandrogenismo¹. Las mujeres con esta alteración se distinguen además, por presentar disfunción de las células beta del páncreas, así como grados variables de resistencia a la insulina, siendo la mayoría de las veces severa, de tal manera que, la hiperinsulinemia resultante juega un papel preponderante en la patogénesis de las alteraciones reproductivas propias de este síndrome¹.

Estudios recientes han demostrado que el uso de fármacos sensibilizadores a la insulina, tales como la metformina y la troglitazona, son útiles para corregir muchas de las anomalías metabólicas asociadas con SOP²⁻¹¹

Esta corrección da como resultado la reaparición de la ovulación, la disminución de la resistencia a la insulina y por ende, una mejoría en la sensibilidad a la insulina, como resultado de un mejor funcionamiento de las células beta del páncreas. Sin embargo, debido a las alteraciones hepáticas reportadas con el uso de la troglitazona¹²⁻¹⁴, éste fármaco fue retirado del mercado y a la fecha no se han reportado estudios realizados con algún otro fármaco perteneciente al grupo de las tiazolidinedionas, en mujeres con SOP y resistencia a la insulina

HISTORIA

Síndrome de Ovarios Poliquísticos

El SOP es una alteración extremadamente común que se presenta aproximadamente entre el 5 y 10% de todas las mujeres en edad reproductiva^{1,15} y está caracterizada básicamente por hiperandrogenismo y anovulación crónica. No obstante que durante mucho tiempo el SOP se ha relacionado principalmente con alteraciones reproductivas¹⁶, además de riesgo incrementado de cáncer de endometrio, en la actualidad los estudios más importantes se han enfocado básicamente en las alteraciones metabólicas así como en el riesgo cardiovascular incrementado de las mujeres que lo presentan, existiendo una fuerte asociación de estas alteraciones con la resistencia a la insulina¹⁶.

La asociación entre la hiperandrogenemia del SOP y la resistencia a la insulina, está bien documentada. La resistencia a la insulina y las concentraciones circulantes elevadas de insulina plasmática, han sido señaladas como las responsables de las altas concentraciones de andrógenos circulantes en las mujeres con SOP. Existe evidencia de que la insulina estimula la secreción ovárica de estrógenos, andrógenos y progesterona *in vitro*¹⁷. Asimismo, la insulina inhibe la secreción hepática de globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG), incrementando con ello la disponibilidad de los andrógenos¹⁸ y además puede inhibir la síntesis hepática de la proteína transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGFBP1) dando como resultado un incremento en la disponibilidad de IGF-1 a nivel ovárico¹⁹ y consecuentemente, una sobrestimulación en la producción de andrógenos en este órgano.

De igual manera se ha demostrado que la hiperinsulinemia en mujeres con SOP afecta la producción de andrógenos suprarrenales, ya que mujeres hiperinsulinémicas muestran una mayor respuesta de androstenediona y de 17α -hidroxiprogesterona (17α -OHP), al estímulo con hormona adrenocorticotrópica (ACTH), en relación a lo que sucede en mujeres normoinsulinémicas²⁰.

Las mujeres con SOP tienen un riesgo incrementado de alteraciones en la tolerancia de los azúcares de grados variables, hasta franca diabetes mellitus, así como de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, dislipidemia y fibrinólisis alterada¹⁵, por lo que es justificable el escrutinio, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas alteraciones, con la finalidad de disminuir la morbilidad

Los primeros reportes sobre la relación entre hiperandrogenismo y secreción alterada de insulina datan de 1921, tal y como se señala en las referencias 1 y 15; sin embargo, los principales estudios sobre la coexistencia de hiperandrogenismo y resistencia a la insulina se realizaron hacia finales de los años 70's y principios de los 80's²¹⁻²⁴

La resistencia a la insulina se define como un efecto biológico anormalmente disminuido en respuesta a una cantidad dada de insulina. La definición anterior incluye la acción biológica de la insulina, sin embargo en la práctica, el término de resistencia a la insulina se aplica a la acción de la misma en cuanto al metabolismo de la glucosa se refiere

Desde el punto de vista clínico esta entidad se refiere al decremento en la utilización periférica de glucosa y a una falla en la inhibición de la producción hepática de glucosa

Existen síndromes clínicos en asociación con resistencia a la insulina dentro de los cuales se encuentra el SOP, habiéndose identificado, en esta entidad, el mecanismo molecular de resistencia a la insulina, presentando como defecto principal la alteración en la transmisión de la señal en la cascada de fosforilación²⁵

Las mujeres con SOP presentan una importante resistencia a la insulina a nivel periférico en magnitud similar a lo observado en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2).

La resistencia a la insulina en estas pacientes es independiente de la obesidad; sin embargo, el impacto sinérgico de estas dos entidades, es deletéreo en cuanto a la tolerancia a la glucosa se refiere. Aún más, se considera que el 20% de las pacientes con SOP más obesidad presentarán alteración en la tolerancia a la glucosa o bien presentarán DM tipo 2 para la tercera o cuarta década de la vida^{1,15}.

En cuanto a condiciones cardiovasculares asociadas al SOP se ha demostrado que estas pacientes presentan riesgo elevado de padecer enfermedades cardiovasculares.

La presencia de hiperandrogenismo es una secuela frecuente en estados de resistencia a la insulina en mujeres premenopaúsicas. Se ha propuesto que la hiperinsulinemia causa hiperandrogenismo, esto por la presencia de anticuerpos que bloquean la unión de insulina a su receptor, dando como resultado una disminución en la función del receptor¹

La insulina puede estimular la secreción de estrógenos ováricos, de andrógenos suprarrenales y ováricos y de progesterona *in vivo*. Igualmente se ha demostrado que la insulina puede estimular la secreción de gonadotropinas en células hipofisarias de rata, sin embargo esto no ha podido ser reproducido en estudios realizados a humanos

Se sabe que existe una predisposición familiar en el desarrollo del SOP. Se ha reportado el hallazgo ultrasonográfico de poliquistosis ovárica en madres y hermanas de pacientes con SOP, principalmente en mujeres hispanas y del Caribe. Igualmente se han realizado estudios en indias Pima, las cuales se sabe presentan una prevalencia elevada de resistencia a la insulina. Al examinarse la historia reproductiva y niveles de andrógenos en

estas mujeres, se encontró que aquellas que presentaban resistencia a la insulina manifestaron irregularidades menstruales, mientras que las mujeres con sensibilidad normal a la insulina no presentaron irregularidades menstruales, siendo significativamente menos obesas que las que presentaban resistencia a la insulina. Asimismo, los niveles de andrógenos correlacionaron significativamente con la presencia de irregularidades menstruales.

MARCO TEÓRICO.

El proyecto es un estudio piloto, ciego, prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorio, cuyo objetivo principal es evaluar el efecto de dos fármacos conocidos, la metformina y la pioglitazona, que se sabe actúan aumentando la sensibilidad a la insulina, en un grupo de mujeres con diagnóstico probado de síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y resistencia a la insulina

El estudio tendrá una duración de 6 meses y en él se incluirá a un grupo de mujeres con diagnóstico bioquímico de SOP, provenientes de las consultas de la Clínica de Esterilidad y del Servicio de Endocrinología del INPer. Dichas mujeres se distribuirán en forma aleatoria en 2 grupos. el primer grupo recibirá tratamiento con metformina y el segundo grupo recibirá tratamiento con pioglitazona.

Todas las mujeres recibirán información precisa sobre este estudio y aquellas que acepten intervenir, deberán otorgar su consentimiento informado por escrito, para su inclusión

estas mujeres, se encontró que aquellas que presentaban resistencia a la insulina manifestaron irregularidades menstruales, mientras que las mujeres con sensibilidad normal a la insulina no presentaron irregularidades menstruales, siendo significativamente menos obesas que las que presentaban resistencia a la insulina. Asimismo, los niveles de andrógenos correlacionaron significativamente con la presencia de irregularidades menstruales.

MARCO TEÓRICO.

El proyecto es un estudio piloto, ciego, prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorio, cuyo objetivo principal es evaluar el efecto de dos fármacos conocidos, la metformina y la pioglitazona, que se sabe actúan aumentando la sensibilidad a la insulina, en un grupo de mujeres con diagnóstico probado de síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y resistencia a la insulina.

El estudio tendrá una duración de 6 meses y en él se incluirá a un grupo de mujeres con diagnóstico bioquímico de SOP, provenientes de las consultas de la Clínica de Esterilidad y del Servicio de Endocrinología del INPer. Dichas mujeres se distribuirán en forma aleatoria en 2 grupos. el primer grupo recibirá tratamiento con metformina y el segundo grupo recibirá tratamiento con pioglitazona.

Todas las mujeres recibirán información precisa sobre este estudio y aquellas que acepten intervenir, deberán otorgar su consentimiento informado por escrito, para su inclusión

Al inicio del estudio, en cada una de las pacientes se recabarán los principales datos demográficos y, durante los días 3 al 5 de un ciclo menstrual inducido con clormadinona se realizará una curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas (CTOG-2h). En la muestra basal, se determinarán en duplicado las concentraciones séricas de Hormona Luteinizante (LH), Hormona Folículoestimulante (FSH), Estradiol (E2), Cortisol (F), Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-s), 17-alfa-hidroxiprogesterona (17 α OHP), Testosterona Libre (TL), Insulina, Androstenediona (A), Triyodotironina Total (T3T), Tiroxina Libre (T4L) y Tirotropina (TSH), así como de Progesterona (P) y Prolactina (PRL) en los días 18 a 22 de dicho ciclo menstrual. De igual manera, durante los días 3 a 5 del mismo ciclo menstrual se determinarán las concentraciones séricas basales de Glucosa, Colesterol Total (CT), Triglicéridos (Tg), Lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), Lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), Hemoglobina glucosilada (HbA1c) y Leptinas, así como pruebas de funcionamiento hepático que incluyan Aspartato-aminotransferasa (AST), Alanino-aminotransferasa (ALT) y Fosfatasa alcalina (FA)

Con la CTOG-2h además de descartar la posibilidad de algún grado de alteración en la tolerancia de los azúcares o incluso de diabetes mellitus, se podrá determinar el área bajo la curva (ABC) tanto de glucosa como de insulina. Asimismo, la determinación basal tanto de insulina como de glucosa durante la CTOG-2h, permitirá evaluar la sensibilidad a la insulina, por medio de un índice recientemente descrito, que se determina obteniendo el valor recíproco del logaritmo de la concentración de insulina en ayuno más el logaritmo de la concentración de glucosa en ayuno. De igual manera, la presencia o ausencia de hiperinsulinemia se evaluará mediante la relación glucosa/insulina en condiciones basales, así como con las determinaciones del ABC para insulina, durante la CTOG-2h

Al final del tercero y del sexto mes de tratamiento se realizarán de nueva cuenta las mismas determinaciones, con excepción del perfil tiroideo, PRL, DHEA-s, 17α OHP y Cortisol.

La respuesta terapéutica se evaluará mediante la mejoría en los índices para valorar la sensibilidad a la insulina, la hiperinsulinemia, la regularización espontánea de los ciclos menstruales ovulatorios, la mejoría en cuanto a los signos clínicos propios del SOP y probablemente, mediante la mejoría en la función reproductiva, es decir, mediante la posibilidad de que ocurra un embarazo espontáneo.

Con lo anterior, se pretende demostrar que la pioglitazona puede utilizarse de manera eficaz y en forma segura en mujeres con SOP y sensibilidad disminuida a la insulina, tal y como sucede con la metformina, cuya utilidad terapéutica en este tipo de pacientes, ha sido ampliamente probada en estudios previos

JUSTIFICACION.

Dada la frecuente asociación de resistencia a la insulina e hiperandrogenismo, aunado al papel que desempeña la hiperinsulinemia en la producción excesiva de andrógenos, se ha sugerido un vínculo genético importante entre estas dos alteraciones²⁶

Otro punto importante es el hecho de que entre las mujeres con SOP, existe un grupo importante con riesgo para desarrollar DM tipo 2 en etapas tempranas de la vida²⁷.

Asimismo, es importante considerar el hecho de que el SOP no es una condición benigna y que las pacientes que lo padecen tienen una mayor morbilidad en cuanto a las complicaciones metabólicas propias de esta entidad^{28,29}

Al final del tercero y del sexto mes de tratamiento se realizarán de nueva cuenta las mismas determinaciones, con excepción del perfil tiroideo, PRL, DHEA-s, 17 α OHP y Cortisol

La respuesta terapéutica se evaluará mediante la mejoría en los índices para valorar la sensibilidad a la insulina, la hiperinsulinemia, la regularización espontánea de los ciclos menstruales ovulatorios, la mejoría en cuanto a los signos clínicos propios del SOP y probablemente, mediante la mejoría en la función reproductiva, es decir, mediante la posibilidad de que ocurra un embarazo espontáneo.

Con lo anterior, se pretende demostrar que la pioglitazona puede utilizarse de manera eficaz y en forma segura en mujeres con SOP y sensibilidad disminuida a la insulina, tal y como sucede con la metformina, cuya utilidad terapéutica en este tipo de pacientes, ha sido ampliamente probada en estudios previos.

JUSTIFICACION.

Dada la frecuente asociación de resistencia a la insulina e hiperandrogenismo, aunado al papel que desempeña la hiperinsulinemia en la producción excesiva de andrógenos, se ha sugerido un vínculo genético importante entre estas dos alteraciones²⁶.

Otro punto importante es el hecho de que entre las mujeres con SOP, existe un grupo importante con riesgo para desarrollar DM tipo 2 en etapas tempranas de la vida²⁷

Asimismo, es importante considerar el hecho de que el SOP no es una condición benigna y que las pacientes que lo padecen tienen una mayor morbilidad en cuanto a las complicaciones metabólicas propias de esta entidad^{28,29}

Diversos estudios sobre las concentraciones de leptinas en mujeres con SOP han sido reportados en fechas recientes³⁰⁻³³. La leptina es una hormona producida en el tejido adiposo, cuyas concentraciones séricas se correlacionan con la cantidad de grasa corporal, resultando controversial el papel de otros factores tales como el patrón de distribución de la grasa corporal, así como las concentraciones de varias hormonas tales como la insulina, las hormonas sexuales y los glucocorticoides, en la regulación de los niveles circulantes de leptinas³⁰⁻³³. Debido a que las mujeres con SOP cursan con hiperandrogenismo y la mayoría de ellas presenta también hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y obesidad (particularmente visceral) resulta un grupo adecuado para el estudio del papel que probablemente estas hormonas tienen, en la regulación de las concentraciones séricas de leptinas.

Con el paso del tiempo se ha visto que la reducción de peso en mujeres con SOP disminuye las concentraciones de andrógenos, reanudándose con ello la ovulación. Incluso pequeñas reducciones en el peso, del orden del 7%, pueden restaurar la fertilidad en mujeres obesas¹. Aparentemente la reducción en las concentraciones circulantes de insulina es el mecanismo por el cual, la disminución ponderal se refleja en efectos benéficos sobre la reproducción.

Basados en estas consideraciones, las modalidades terapéuticas actuales que utilizan agentes sensibilizantes de insulina han mostrado resultados favorables en mujeres con SOP. Uno de los fármacos mayormente utilizados es la metformina la cual actúa principalmente suprimiendo la producción hepática de glucosa y sus acciones sensibilizantes a la insulina están primariamente mediadas por la pérdida de peso que se observa frecuentemente con su uso. Sin embargo, los estudios realizados con metformina resultan contrastantes ya que algunos de ellos reportan disminución de peso en las pacientes, así como decremento de las

concentraciones de andrógenos circulantes, como efectos principales; otros no observaron cambios significativos en estos dos parámetros.

Existe evidencia sustancial que indica que la resistencia a la insulina, con hiperinsulinemia compensatoria, no sólo contribuye a la hiperglucemia en pacientes con DM tipo 2, sino que también juega un papel primordial en la fisiopatología de otras alteraciones metabólicas. Dado que las tiazolidinedionas actúan mejorando directamente la resistencia a la insulina, se han propuesto como medicamentos útiles para corregir otras anomalías del síndrome de resistencia a la insulina, además de su uso en estados de hiperglucemia

Recientemente se ha reportado el uso de las tiazolidinedionas en las mujeres con SOP y resistencia a la insulina³⁴. El efecto hipoglucemiante de las tiazolidinedionas está mediado principalmente por el decremento de resistencia a la insulina a nivel muscular aumentando así el aprovechamiento de glucosa³⁴. Igualmente el decremento de resistencia a la insulina a nivel hepático provoca una disminución en la producción hepática de glucosa³⁴.

Con los reportes de las complicaciones hepáticas graves asociadas al uso de troglitazona¹²⁻¹⁴, que motivaron su salida del mercado, los estudios con tiazolidinedionas sobre la resistencia a la insulina en mujeres con SOP, se vieron frenados temporalmente. Recientemente dos nuevos fármacos pertenecientes a este grupo de agentes sensibilizadores de insulina, la rosiglitazona y la pioglitazona han sido utilizados con buenos resultados en pacientes con DM tipo 2³⁵⁻³⁶. Sin embargo en la actualidad no se dispone de información sobre estudios realizados con alguno de estos medicamentos en mujeres con SOP y mucho menos en comparación con metformina, cuyos resultados han sido ampliamente probados

La metformina es un agente sensibilizante de insulina, perteneciente al grupo de las biguanidas, el cual normalmente se utiliza en el manejo de los pacientes con DM tipo 2. Sus múltiples mecanismos de acción incluyen inhibición de la gluconeogénesis hepática e incremento en la sensibilidad periférica a la acción de la insulina, resultando en una reducción de la hiperinsulinemia^{8,37}. La metformina promueve además la pérdida ponderal de aproximadamente 1 a 3 Kg, durante el primer año de tratamiento³⁷.

La pioglitazona pertenece a una nueva clase de compuestos utilizados en el tratamiento de la DM tipo 2³⁴. Se encuentra disponible desde 1999 y ha sido aprobada como monoterapia, o bien, en combinación con otros hipoglucemiantes orales o con insulina. Sus efectos hipoglucémicos están mediados primariamente por una disminución de la resistencia a la insulina a nivel muscular (y por lo tanto, incremento en la captación de glucosa) y en menor grado, disminución en la producción hepática de glucosa. Sus mecanismos de acción están aún en investigación³⁴, sin embargo, algunas de sus acciones son mediadas a través de la unión y activación del receptor- γ proliferador-activado de peroxisomas (PPAR- γ), el cual es un receptor nuclear que tiene un papel regulador en la diferenciación de células, particularmente de los adipositos³⁸. Este receptor se expresa también en otros tejidos, incluyendo el tejido vascular³⁸. Asimismo, las tiazolidinedionas disminuyen las concentraciones de ácidos grasos libres, con lo cual indirectamente, mejoran la sensibilidad a la insulina³⁴.

Después de su administración oral, la pioglitazona se absorbe rápidamente, reportándose concentraciones en suero 30 minutos después de su ingestión. La concentración pico en plasma se alcanza a las 2 h y la vida media promedio es de 3 a 7 horas. La pioglitazona se metaboliza a 5 metabolitos principales activos en el humano, por

medio de hidroxilación y oxidación, transformándose en conjugados de glucurónido o sulfato, siendo las principales isoenzimas del CYP involucradas la CYP2C8 y la CYP3A4³⁹. La pioglitazona se une en forma importante a la albúmina (99%) y el 15 a 30% del fármaco se excreta por orina en forma de metabolitos inactivos. La mayor parte del fármaco se elimina sin cambios por la bilis, o bien en forma de metabolitos³⁹.

La troglitazona se introdujo en el mercado en el año de 1997; sin embargo, su uso se restringió en 1999 y se discontinuó en el 2000, debido a que se asoció con el 75% de los casos de falla hepática fatal o requieren de trasplante. Se ha sugerido que el metabolito quinona de la troglitazona es el responsable de la hepatotoxicidad, debido a que dicho metabolito es el mismo que se asocia con la hepatotoxicidad causada por el acetaminofen.

Ni la pioglitazona ni la rosiglitazona, dan origen a dicho metabolito, por lo que se excretan prácticamente intactas y por consiguiente, no se han asociado, hasta el momento, con daño hepatocelular³⁶. En ensayos clínicos no se ha encontrado un incremento en el riesgo de alteración de las pruebas de función hepática y, la elevación de alaninotransferasa (ALT) más de 3 veces por arriba del límite considerado como normal, se ha presentado en el 0.25% de pacientes tratados con rosiglitazona y en el 0.26% de pacientes tratados con pioglitazona, en el 0.24% tratados con sulfonilureas o metformina y del 0.18 al 0.25% de los pacientes tratados con placebo. No obstante, se ha sugerido monitorizar estrechamente las concentraciones séricas de ALT, debiendo encontrarse los niveles pretratamiento en cifras no mayores de 2.5 veces lo normal y debiendo suspenderse el fármaco cuando se eleven dichas concentraciones más de 3 veces el rango normal³⁶.

Si bien, la pioglitazona es considerada por la FDA como un fármaco categoría C en relación a su uso durante el embarazo, debido a que no existen estudios adecuados ni bien

controlados en mujeres embarazadas, su utilización está justificada sólo cuando los beneficios potenciales son mayores que el riesgo potencial sobre el feto.

La pioglitazona no fue teratogena en ratas a dosis oral hasta 80 mg/Kg o en conejos a dosis hasta de 160 mg/Kg durante el período de organogénesis (aproximadamente 17 y 40 veces la dosis oral máxima en mg/m² recomendada en humanos, respectivamente). Se observaron retraso del parto y embriotoxicidad (según lo evidenció el incremento de pérdidas por implantación posterior, retraso en el desarrollo y pesos corporales bajos) en ratas a dosis oral de 40 mg/Kg/día y superiores (aproximadamente 10 veces la dosis la dosis oral máxima en mg/m² recomendada en humanos). Se apreció retraso en el desarrollo postnatal atribuido a disminución del peso corporal, en la descendencia de ratas bajo dosis oral de 10 mg/Kg y superiores durante los períodos de gestación tardía y lactancia (aproximadamente 2 veces la dosis oral máxima en mg/m² recomendada en humanos)³⁹.

Por otro lado, recientemente se reportó un grupo de mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) que recibieron tratamiento con metformina y que al embarazarse, no solamente no presentaron datos en relación a teratogenicidad, sino que además la metformina disminuyó la incidencia de abortos espontáneos comúnmente vistos en mujeres con SOP⁴⁰

Es por ello que nuestro objetivo es evaluar la respuesta terapéutica a la pioglitazona en un grupo de mujeres con SOP y resistencia a la insulina y comparar dicha respuesta con la obtenida en otro grupo de mujeres manejadas con metformina

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Hipótesis Nula: La pioglitazona es tan eficaz como la metformina para disminuir la resistencia a la insulina, así como el estado de hiperandrogenismo presente en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos.

Hipótesis Alternativa: La pioglitazona es más eficaz que la metformina para disminuir la resistencia a la insulina, así como el estado de hiperandrogenismo presente en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos.

Objetivos: Comparar la respuesta al tratamiento establecido a base de pioglitazona y metformina en dos grupos de pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de Investigación

Experimental: Sí.

Cuasi-experimental: No

Observacional: No

Tipo de Diseños

Ensayo clínico Si

Evaluación de una prueba diagnóstica No

Estudio de cohorte No

Estudio de casos y controles No

Estudio Transversal No

Características del Estudio.

Analítico	Sí.	Longitudinal	Sí
Prospectivo	Sí.	Descriptivo:	No.
Transversal	No.	Retrospectivo:	No

MATERIAL Y METODOS.

Lugar y Duración

Se realizará en el Instituto Nacional de Perinatología, ubicado en la Ciudad de México, con una duración aproximada de 12 meses, que abarcará un periodo de reclutamiento de aproximadamente 4 meses, un período de 6 meses de tratamiento y finalmente, un período de observación y análisis final de aproximadamente 2 meses

4.2 Universo, Unidades de observación, métodos de muestreo y tamaño de la muestra.

Para este estudio piloto se calculó una muestra de 50 pacientes provenientes de la consulta externa de los servicios de Endocrinología y Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología, que tengan el diagnóstico clínico y bioquímico de SOP (anovulación crónica, irregularidades menstruales, hirsutismo, hiperandrogenismo, además de concentraciones séricas elevadas de testosterona libre y androstenediona) con datos de resistencia a la insulina (fundamentalmente *acantosis nigricans* e hiperinsulinemia) y con antecedentes de esterilidad atribuible al SOP, habiéndose descartado previamente otras alteraciones endócrinas condicionantes de esterilidad, tales como Hipotiroidismo, Hiperprolactinemia, Síndrome de Cushing, Hiperplasia Suprarrenal Congenita y Diabetes Mellitus. En síntesis que tengan anovulación crónica e hiperandrogenismo funcional ovárico

Características del Estudio

Analítico.	Sí.	Longitudinal:	Sí
Prospectivo.	Sí.	Descriptivo:	No.
Transversal	No.	Retrospectivo:	No.

MATERIAL Y METODOS.

Lugar y Duración:

Se realizará en el Instituto Nacional de Perinatología, ubicado en la Ciudad de México, con una duración aproximada de 12 meses, que abarcará un período de reclutamiento de aproximadamente 4 meses, un período de 6 meses de tratamiento y finalmente, un período de observación y análisis final de aproximadamente 2 meses

4.2 Universo, Unidades de observación, métodos de muestreo y tamaño de la muestra

Para este estudio piloto se calculó una muestra de 50 pacientes provenientes de la consulta externa de los servicios de Endocrinología y Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología, que tengan el diagnóstico clínico y bioquímico de SOP (anovulación crónica, irregularidades menstruales, hirsutismo, hiperandrogenismo, además de concentraciones séricas elevadas de testosterona libre y androstenediona) con datos de resistencia a la insulina (fundamentalmente *acantosis nigricans* e hiperinsulinemia) y con antecedentes de esterilidad atribuible al SOP, habiéndose descartado previamente otras alteraciones endocrinas condicionantes de esterilidad, tales como Hipotiroidismo, Hiperprolactinemia, Síndrome de Cushing, Hiperplasia Suprarrenal Congénita y Diabetes Mellitus. En síntesis que tengan anovulación crónica e hiperandrogenismo funcional ovarico

El estudio fue revisado y evaluado por el Comité de Investigación y Bioética, del Instituto Nacional de Perinatología previo a su inicio. A todas las pacientes se les informó la naturaleza del estudio y una vez aceptada su participación, otorgaron su consentimiento firmado para poder ser incluidas en el mismo (Anexo 1). El estudio se condujo acorde a lo estipulado en la declaración de Helsinki de 1964, corregida de acuerdo a la 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.

Las pacientes fueron distribuidas en forma aleatoria (cada paciente recibió en un sobre cerrado el número correspondiente, previamente asignado por una persona ajena al estudio) para cada uno de los siguientes grupos.

Grupo 1: 25 pacientes que recibieron tratamiento con 15 mg/día de pioglitazona (Zactos®, Ely Lilly de México) en una sola toma al día durante una semana y posteriormente 30 mg/día durante 11 semanas, hasta completar 12 semanas de tratamiento. Las pacientes no tuvieron ninguna restricción en su ingestión calórica diaria

Grupo 2: 25 pacientes que recibirán tratamiento con 850 mg 1 vez al día de metformina (Dimefor®, Ely Lilly de México, S.A de C V) durante la primera semana y posteriormente 850 mg 2 veces al día durante 11 semanas, hasta completar 12 semanas de tratamiento. Las pacientes no tuvieron ninguna restricción en su ingestión calórica diaria.

Las dosis a utilizar tanto de metformina como de pioglitazona, se determinaron en base a estudios previos en mujeres con SOP y resistencia a la insulina, donde las dosis de metformina utilizadas fueron similares a las utilizadas en otros grupos de pacientes con síndrome de resistencia a la insulina, oscilando entre 500 mg y 2.55 g/día en dosis fraccionadas, por lo general en 2 a 3 tomas al día. No existen reportes sobre el uso de pioglitazona en mujeres con SOP, pero en estudios realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 las dosis utilizadas de pioglitazona como monoterapia, oscilaron entre 15 y

hasta 45 mg/día en una sola toma. De tal manera que, las dosis que nosotros pretendemos utilizar en nuestro estudio se encuentran dentro de los márgenes establecidos (30 mg/día de pioglitazona y 1.75 g/día de metformina)

Una vez hecha la distribución de las pacientes y previo al inicio del tratamiento se realizó una historia clínica completa que incluía los siguientes datos demográficos: Edad, Peso, Talla, Índice de masa corporal (IMC), relación cintura/cadera, así como antecedentes heredofamiliares y personales patológicos. Asimismo, se tomaron los exámenes basales de la siguiente manera:

Posterior a un ayuno nocturno de 12 horas se determinarán las concentraciones séricas basales, mediante un método radioinmunométrico (IRMA), por duplicado de las siguientes hormonas: Hormona Luteinizante (LH), Hormona Folículoestimulante (FSH), Estradiol (E2), Cortisol (F), Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-s), 17-alfa-hidroxiprogesterona (17 α OHP), Testosterona Libre (TL), Insulina, Androstenediona (A), Triyodotironina Total (T3T), Tiroxina Libre (T4L) y Tirotropina (TSH), durante los días 3 al 5 de un ciclo menstrual inducido con clormadinona, así como de Progesterona (P) y Prolactina (PRL) en los días 18 a 22 del mismo ciclo menstrual.

De igual manera, se determinarán las concentraciones séricas basales de Glucosa, Colesterol Total (CT), Triglicéridos (Tg), Lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), Lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), Hemoglobina glucosilada (HbA1c) y Leptina, así como pruebas de funcionamiento hepático que incluyan Aspartatoaminotransferasa (AST), Alaninoaminotransferasa (ALT) y Fosfatasa alcalina (FA). Inmediatamente se administrará una carga oral de 75 g de glucosa anhidra diluida en 200 ml de agua, que la paciente deberá ingerir en un lapso no mayor de 5 minutos y de ahí se tomarán muestras de sangre no heparinizada de 3 ml c/u, a los 30, 60, 90 y 120 minutos. En cada una de estas muestras se

determinarán las concentraciones de glucosa e insulina séricas, las cuales se utilizarán para el cálculo del área bajo la curva (ABC) tanto de glucosa como de insulina y se calculará el índice de glucosa-insulina basal (G/I)⁴¹ así como el índice de sensibilidad basal a la insulina (QUICKI)⁴²⁻⁴³ mediante la siguiente fórmula:

$$\text{INDICE QUICKI} = \frac{1}{(\log \text{Ins}_0) + \log \text{Gluc}_0}$$

donde, Ins_0 = Concentración basal de insulina.
 Gluc_0 = Concentración basal de glucosa

Todos los datos clínicos así como los exámenes de laboratorio de cada una de las pacientes se coleccionarán en una hoja elaborada para tal fin (Anexo 2)

Al final del tercero y del sexto mes de tratamiento se realizarán de nueva cuenta las mismas determinaciones séricas, con excepción del perfil tiroideo, PRL, DHEA-s, 17 α OHP y F.

Las pacientes fueron revisadas en la consulta externa del servicio de Endocrinología al momento de su reclutamiento, en donde se realizó la historia clínica completa, se instruyó a las pacientes sobre el plan de tratamiento a seguir y se entregaron el medicamento que deberán tomar hasta su siguiente consulta

El régimen de alimentación de cada una de las pacientes (grupos 1 y 2) no fue manipulado, con la finalidad de evitar cambios importantes (de incremento o disminución)

en el peso corporal y eliminar sesgos en cuanto a la apreciación de los resultados obtenidos durante y al final del estudio

Posteriormente, las pacientes serán citadas al inicio del segundo mes del estudio en donde se evaluará la respuesta clínica (disminución del hirsutismo, del acné y regularización del ciclo menstrual), se obtendrán datos sobre efectos colaterales posibles y se realizará conteo de tabletas para evaluar el apego al tratamiento, entregándoles de nueva cuenta la cantidad necesaria de medicamento, suficiente hasta su próxima consulta. Al final del tercer mes se realizarán nuevamente los exámenes de laboratorio ya descritos y en el cuarto mes volverán a ser revisadas en la consulta externa de Endocrinología en forma similar a lo descrito para el segundo mes. Finalmente en el sexto y último mes de tratamiento, las pacientes serán evaluadas clínicamente y volverán a someterse a los exámenes de laboratorio tal y como se realizaron en el tercer mes del estudio

Las pacientes que resulten embarazadas, causarán baja del estudio inmediatamente y seguirán su control del embarazo por parte de los servicios de Ginecología y Obstetricia y Endocrinología, considerándose a estas pacientes al momento del análisis final como pacientes con un tipo de respuesta favorable al tratamiento

Las pacientes que presenten efectos colaterales indeseables (que se sabe se asocian al tratamiento tanto con metformina como con tiazolidinedionas, tales como náusea, vómito, diarrea, distensión abdominal severa o elevación de las transaminasas séricas), que les impida continuar con el tratamiento, así como las pacientes que abandonen el mismo voluntariamente, serán excluidas del estudio, sin embargo, sí se tomarán en consideración para el análisis final

Al final del estudio se considerará como una respuesta adecuada al tratamiento, cambios significativos en los parámetros clínicos y bioquímicos de resistencia y

sensibilidad a la insulina, así como en los datos clínicos y el perfil androgénico de las pacientes durante y al final del estudio en relación a los obtenidos al inicio del mismo, dentro de los dos grupos, así como entre ambos grupos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes entre 18 y 35 años de edad.
- Con diagnóstico de SOP (Anovulación crónica e hiperandrogenismo funcional ovárico) y resistencia o disminución en la sensibilidad a la insulina.
- Con $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$.
- Con historia de infertilidad.
- Sin evidencia clínica y de laboratorio de algún grado de intolerancia a los azúcares o diabetes mellitus franca
- Que no se encuentren recibiendo algún tratamiento (citrate de clomifeno, anticonceptivos orales, antiandrogénos, anorexígenos) que pueda alterar el curso clínico del estudio o que interfiera con el uso de los medicamentos a estudiar
- Que otorguen su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Que se encuentren embarazadas

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que deserten del estudio
- Pacientes que muestren elevación de las transaminasas séricas

- Pacientes que rehusen continuar en el estudio

VARIABLES EN ESTUDIO

- Variables dependientes: hiperinsulinismo endógeno (insulina basal sérica ≥ 17 uUI/mL, o ABC de insulina durante la CTOG-2h ≥ 386 uUI/mL, que corresponden al promedio ± 3 DE de lo normal), sensibilidad a la insulina (índice de insulina/glucosa < 4.5), anovulación crónica.
- Variables independientes: Tipo de tratamiento (metformina y pioglitazona).

RECOLECCION DE DATOS

- Ver cronograma de actividades
- PRUEBA PILOTO
- No requiere ya que en si el estudio se considera como prueba piloto, dado el tamaño de la muestra y el período de observación de sólo 12 semanas

PLAN DE ANÁLISIS

Se obtendrá el promedio \pm DE para cada uno de los datos clínicos así como de los parámetros bioquímicos basales. Las diferencias intragrupos e intergrupos se analizarán por medio de la prueba de t de Student para muestras independientes pareadas y no pareadas, respectivamente. El ABC de insulina y glucosa se calculará por medio del método descrito por Tai⁴⁴, en tanto que el índice de sensibilidad a la insulina se estimará por medio del índice QUICKI $(1/[\log(I_0) + \log(G_0)])$ ⁴³

Todas las pacientes se analizarán dentro del grupo al cual fueron asignadas originalmente. Se evaluará el porcentaje de adherencia al tratamiento, así como el número de "pérdidas" en cada grupo. En caso de que éstas sean pocas y prácticamente iguales en ambos grupos, se evaluará la diferencia de proporciones de presentación de los resultados con cada fármaco, mediante la prueba exacta de Fisher.

ASPECTOS ETICOS

- | | | |
|-----|--|-------------|
| I. | Investigación sin riesgo | _____ |
| II | Investigación con riesgo mínimo | _____ |
| III | Investigación con riesgo mayor al mínimo | <u>XXXX</u> |

RESULTADOS.

Al momento el proyecto se encuentra en desarrollo en la fase inicial del mismo, iniciándose la selección de pacientes, para posteriormente realizar la separación de las mismas en los dos grupos antes mencionados de tratamiento

De la misma manera se encuentran listos tanto los recursos humanos como técnicos para el desarrollo del estudio

Contamos con un primer grupo de mujeres que cumplen los criterios de inclusión y están en fase de toma de muestras y en espera de resultados para realizar la separación por grupos

Todas las pacientes se analizarán dentro del grupo al cual fueron asignadas originalmente. Se evaluará el porcentaje de adherencia al tratamiento, así como el número de "pérdidas" en cada grupo. En caso de que éstas sean pocas y prácticamente iguales en ambos grupos, se evaluará la diferencia de proporciones de presentación de los resultados con cada fármaco, mediante la prueba exacta de Fisher.

ASPECTOS ETICOS

- | | | |
|------|--|--------------|
| I. | Investigación sin riesgo | _____ |
| II. | Investigación con riesgo mínimo | _____ |
| III. | Investigación con riesgo mayor al mínimo | <u>XXXXX</u> |

RESULTADOS.

Al momento el proyecto se encuentra en desarrollo en la fase inicial del mismo, iniciándose la selección de pacientes, para posteriormente realizar la separación de las mismas en los dos grupos antes mencionados de tratamiento

De la misma manera se encuentran listos tanto los recursos humanos como técnicos para el desarrollo del estudio.

Contamos con un primer grupo de mujeres que cumplen los criterios de inclusión y están en fase de toma de muestras y en espera de resultados para realizar la separación por grupos

BIBLIOGRAFIA :

- 1 Dunaif A. **Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome. Mechanism and implications for pathogenesis.** *Endocr Rev.* 1997;18.774-800.
2. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, et al **Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy.** *Metabolism* 1994,43 647
- 3 Nestler JE, Jakubowicz DJ. **Increases in ovarian cytochrome P450c17-alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome** *N Engl J Med* 1996,335 617.
- 4 Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Withcomb R. **The Insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome** *J Clin Endocrinol Metab* 1996,81.3299-3306.
- 5 Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. **Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome** *N Engl J Med* 1998,338 1876-1880
- 6 Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, et al **Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian**

steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome J

Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2108-2116

7. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, et al. **Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril.* 1999;71:323-327.
8. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. **Effect of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in woman with polycystic ovary syndrome** *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:524-530.
9. La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V **Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2000;72:985-989.
10. Elkind KE, McWilliams RB. **Pregnancy after treatment with the insulin-sensitizing agent troglitazone in an obese women with the hyperandrogenic, insulin-resistant acanthosis nigricans syndrome** *Fertil Steril* 1999;71:943-47
- 11 Mitwally MFM, Kuscu NK, Yalcinkaya TM **High ovulatory rates with use of troglitazone in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome** *Hum Reprod* 1999;14 2700-2703

12. Shibuya A, Watanabe M, Fujita Y, Saigenji K, Kuwao S, Takahashi H, et al. **An autopsy case of troglitazone-induced fulminant hepatitis.** *Diabetes Care.* 1998;21:2140-2143.
13. Neuschwander-Tetri BA, Isley WL, Oki JC, Ramrakhiani S, Quiason SG, Phillips NJ, et al **Troglitazone-induced hepatic failure leading to liver transplantation. A case report** *Ann Intern Med.* 1998;129:38-41.
14. Gidin N, Julie NL, Spurr CL, Lim KN, Juarbe HM. **Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone.** *Ann Intern Med.* 1998;129:36-38
15. Lobo RA, Carmina E **The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome** *Ann Intern Med* 2000,132:989-993
16. Stein IF, Leventhal ML **Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries** *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191
17. Dunaif A **Insulin resistance and ovarian hyperandrogenism.** *The Endocrinologist* 1992,2:248-260
18. Nestler JF, Powers I.P, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al **A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin**

- levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:83-89.
19. Leroith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT Jr. **Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor.** *Endocr Rev* 1995;16:143-163.
20. Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, Fortini A, Caruso A, Mancuso S. **Differential androgen response to adrenocorticotropic hormone stimulation in polycystic ovary syndrome: relationship with insulin secretion.** *Fertil Steril* 1992;58:296-301
21. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J **The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans.** *N Engl J Med* 1976;294:739-745
22. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, Matteson D, Rowe JW **Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistance state distinct from the type A and B syndromes.** *Diabetes* 1985;34:101-107
23. Poretzky L, Kalin MF **The gonadotropic function of insulin.** *Endocr Rev* 1987;8:132-141

24. Poretzky L. **On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistance states.** *Endocr Rev* 1991,12:3-13

25. Zhang L, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. **Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20 lyase activity:implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1995,92:1322-1326.

26. Legro RS **The genetics of polycystic ovary syndrome.** *Am J Med* 1995;98:9S-16S

27. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A **Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia.** *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65 499-507

28. Wild RA. **Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess.** *Am J Med* 1995,98:27S-32S

29. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L. **Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome.** *Arter Throm Vas Biol* 1995,15:821-826

30. Vicennati V, Gambineri A, Calzoni F, Casimirri F, Macor C, Vettor R, Pasquali R **Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated**

- with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels.**
Metabolism 1998;47:988-992.
31. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubinska E, Kaplinski A, Roguski K, Plonowski A. **Neuropeptide Y, leptin, galanin and insulin in women with polycystic ovary syndrome.** Gynecol Endocrinol 1999;13:344-351.
32. Panarotto D, Ardilouze JL, Tessier D, Maheux P. **The degree of hyperinsulinemia and impaired glucose tolerance predicts plasma leptin concentrations in women only: a new exploratory paradigm.** Metabolism 2000;49 1055-1062
33. Girard J. **Is leptin the link between obesity and insulin resistance?** Diabetes Metab 1997;23:16-24
34. Akhil AP, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. **Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones.** Ann Intern Med. 2001;134 61-71
35. Nolan JJ, Jones NP, Patwardhan R, Deacon LF. **Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus.** Diabet Med 2000;17 287-294
36. Bloomgarden ZT. **Thiazolidinediones, obesity, and related topics.** American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, 2000 Diabetes Care 2001;24 162-166

37. Bailey CJ, Turner RC. **Metformin drug therapy.** N Engl J Med 1996;334:574-579
38. Auwerx J. **PPAR γ , the ultimate thrifty gene.** Diabetologia 1999;42:1033-1049.
39. U.S. Food and Drug Administration's **Pregnancy Category C (Prod Info Pioglitazone (ActosTM), 1999**
40. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P **Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study.** Fertil Steril 2001;75:46-52
41. Parra A, Ramírez A, Espinosa de los Monteros A. **Fasting glucose/insulin ratio. An index to differentiate normo from hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome.** Rev Invest Clin 1994;46:363-368.
42. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ **Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans.** J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2402-2410

- 43 Radziuk J. **Insulin sensitivity and its measurement: Structural Commonalities among the methods.** J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4426-4433.

44. Tai MM. **A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves.** Diabetes Care 1994;17:152-154.

Carta de consentimiento informado del paciente sobre su participación en el estudio:

"Efecto comparativo entre pioglitazona y metformina sobre la sensibilidad a la insulina y el perfil androgénico en un grupo de mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. Estudio piloto"

Le estamos invitando a participar en este proyecto de investigación, en el cual se busca comparar el efecto terapéutico de dos medicamentos ampliamente conocidos y de uso rutinario, la **Pioglitazona y la Metformina**, sobre la resistencia a la insulina, que es una alteración que a menudo se presenta en mujeres que como usted tienen Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP).

Recientemente se ha documentado el papel importante que la resistencia a la insulina tiene en el SOP y que la gran mayoría de las veces es la causa del exceso de andrógenos (u hormonas masculinas) circulantes que a su vez serán los causantes de algunos de los datos clínicos que usted presenta, tales como vello facial y corporal excesivo (hirsutismo), irregularidades menstruales y obesidad, asimismo, la resistencia a la insulina por sí sola es la causante de los cambios en la coloración de la piel, así como de la textura rugosa de la misma, en algunas zonas de su cuerpo tales como el cuello, los pliegues axilares, inguinales, abdominales y submamaros, siendo conocida esta alteración como *acantosis nigricans*.

De igual manera, la resistencia a la insulina puede condicionar diabetes mellitus, o bien, asociarse con riesgo cardiovascular (enfermedades del corazón) aumentado. Es por ello que en la actualidad, gran parte del tratamiento de las mujeres con SOP está encaminado a corregir ese estado de resistencia a la insulina, mediante el uso de éstos fármacos conocidos como "sensibilizadores" a los efectos de la insulina producida en el páncreas.

BENEFICIOS. Dado que Usted tiene el diagnóstico de Síndrome de Ovarios Poliquísticos, consideramos que puede ser incluida como paciente en este estudio en el cual sería manejada en alguno de los dos grupos de tratamiento. Este hecho le permitiría a Usted beneficiarse al *disminuir parte de los síntomas y signos asociados a su padecimiento, con lo que el riesgo* anteriormente mencionado, disminuiría también. Un probable efecto benéfico secundario sería la posibilidad de lograr el restablecimiento de sus ciclos menstruales, con la probabilidad de que estos fueran ciclos ovulatorios y poder lograr así un embarazo, en caso de no existir alguna otra causa que lo impidiera.

Los responsables de éste estudio son Médicos Especialistas en las ramas de Endocrinología y Ginecología del Instituto Nacional de Perinatología y del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición, los cuales intentan evaluar si la respuesta terapéutica a estos dos medicamentos es igual, o existen diferencias importantes que coloquen a alguno de los dos fármacos como el idóneo para el manejo de la resistencia a la insulina en mujeres con SOP.

Cabe mencionar que este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Perinatología y que los recursos financieros para la realización del mismo, fueron proporcionados por ambas Instituciones de Salud, mientras que ambos fármacos fueron proporcionados por Ely Lilly de México, S A de C V.

La participación de Usted en este estudio es **absolutamente voluntaria** y, en el caso de que no acepte participar, la atención que normalmente Usted recibe en este Hospital no se verá afectada por este hecho. Asimismo, Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento, si así lo deseará, sin que esto altere de igual manera su atención hospitalaria.

Dado que se trata de un proyecto de investigación, los gastos que se generen por concepto de consultas médicas en el servicio de Endocrinología y los exámenes de laboratorio relacionados con este proyecto, serán cubiertos en su totalidad por las Instituciones participantes, durante el tiempo que dure el estudio, en tanto que el medicamento que se le suministre será aportado por el Laboratorio mencionado, desde el inicio del estudio y hasta su culminación, de tal manera que usted no realizará gasto alguno por estos conceptos.

El estudio tendrá una duración aproximada de un año, tomando en consideración el tiempo que lleve reunir a todas las pacientes participantes, el tiempo de tratamiento y, finalmente el tiempo para el análisis de los datos clínicos y de laboratorio, sin embargo, su participación en el estudio será sólo de 6 meses.

Una vez firmada la carta de consentimiento informado, las pacientes participantes serán distribuidas en forma aleatoria (al azar) en dos grupos de acuerdo al tratamiento asignado: el grupo 1 incluirá a las pacientes bajo tratamiento con pioglitazona (Zactos®) 15 mg/día en una sola toma durante la primera semana y posteriormente 15 mg c/12 h durante 11 semanas hasta completar las 12 semanas de tratamiento; el grupo 2 incluirá a las pacientes bajo tratamiento con metformina (Dimefor®) 850 mg/día en una sola toma durante la primera semana y posteriormente 850 mg c/12 h durante 11 semanas hasta completar las 12 semanas de tratamiento. Las pacientes de ambos grupos no tendrán ninguna restricción en su alimentación diaria.

La distribución de las pacientes se realizará por medio de sobres cerrados que contendrán un número previamente asignado a cada grupo y este sobre le será entregado por una persona completamente ajena al estudio, que será la única persona que sepa en que grupo quedó usted incluida, ya que tanto usted como los médicos investigadores podrán conocer este dato sólo hasta el final del estudio.

Al inicio del estudio se realizará una historia clínica completa y se programarán los estudios de laboratorio iniciales que consisten en que, después de un ayuno nocturno de por lo menos 8 h, le será realizada una curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas (CTOG-2 h), con una carga oral de 75 g de glucosa, diluida en 250 ml de agua que usted deberá tomar en un lapso de 5 minutos. Las muestras de sangre se tomarán en los tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 minutos. En cada uno de esos tiempos se tomarán 3 ml de sangre, o sea que en total se tomarán 15 ml de sangre durante toda la prueba. En la toma de ayuno (tiempo 0) se realizarán las determinaciones hormonales completas, así como determinaciones de glucosa, perfil de lípidos y pruebas de función hepática, mientras que en los otros tiempos se determinará únicamente glucosa e insulina. Posteriormente le será suministrado el medicamento de acuerdo al grupo asignado, en cantidad suficiente hasta la siguiente consulta en donde usted será revisada clínicamente e interrogada sobre apego al tratamiento y posibles efectos secundarios al uso del medicamento. Esta segunda revisión se realizará 2 meses después y aquí se programará una nueva CTOG-2 h que se realizará de manera similar a la CTOG-2 h de inicio. Las consultas de Endocrinología se repetirán en los meses 4° y 6° (final del estudio), mientras que una nueva CTOG-2 h se realizará al final del estudio (6° mes).

Toda la información que usted proporcione, así como los resultados de las pruebas de laboratorio serán estrictamente confidenciales. Cualquier información del proyecto que sea publicada en revistas científicas no revelará la identidad de las participantes en el estudio. En caso de ser requerido, toda la información podrá ser revisada por las instancias federales reguladoras, así como por los comités científicos.

RIESGOS. Como todos los medicamentos, tanto la pioglitazona como la metformina pueden llegar a condicionar efectos adversos que limitan su uso en algunas personas. La metformina se asocia frecuentemente con alteraciones gastrointestinales, tales como disminución del apetito, náuseas, vómito, distensión abdominal, sabor metálico y pérdida de peso, mareos, dolor

de cabeza y en raras ocasiones puede condicionar bajas de azúcar (hipoglucemia) o anemia debido a que puede llegar a interferir con la absorción de vitamina B12. Los efectos colaterales asociados con pioglitazona son similares a los reportados con metformina, sin embargo la pioglitazona puede además condicionar hinchazón (edema) de extremidades inferiores. En caso de que usted llegue a presentar alguna de estas alteraciones durante el tiempo que dure el estudio, deberá avisar inmediatamente al Dr. Carlos Ortega González, responsable del proyecto, al teléfono 5520-9900 extensiones 307 o 299 de Lunes a Viernes de 8:00 a 14:00 horas, o bien, enviarle un mensaje al radiolocalizador 5227-7979 pin (clave) 624-7686 y él se comunicará con usted sin importar la hora y el día.

A la fecha no existen reportes de daño hepático severo con el uso de pioglitazona. A pesar de ello, durante el periodo de estudio se realizarán determinaciones de pruebas de función hepática con la finalidad de detectar alguna elevación de las transaminasas, lo cual condicionaría la suspensión inmediata del tratamiento.

En caso de que usted resulte embarazada durante el periodo de estudio, deberá informar de ello inmediatamente al Dr. Carlos Ortega González para que él tome las medidas pertinentes

Para mayor información, por favor diríjase con el Dr. Carlos Ortega González, quien es el encargado del proyecto, al servicio de Endocrinología localizado en el 5º piso del Instituto Nacional de Perinatología, o bien al teléfono 5520-9900 extensiones 307 y 299

Firma de la paciente Fecha (día/mes/año)

Nombre y firma del testigo Fecha (día/mes/año)

Nombre y firma del testigo Fecha (día/mes/año)

Persona que solicita el consentimiento informado

Yo certifico que los requerimientos para la carta de consentimiento informado para el proyecto descrito en esta forma se han cumplido, que he discutido el proyecto con la paciente y que le he explicado en términos sencillos toda la información contenida en esta forma, incluyendo los riesgos y los efectos adversos que puedan ocurrir. También certifico que he motivado a la paciente a preguntarme sus dudas y que he respondido a todas las preguntas hechas hasta el momento

Nombre y firma de la persona que solicita el consentimiento Fecha (día/mes/año)

Nota: Usted recibirá una copia de esta carta de consentimiento informado

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____ REGISTRO: _____ / ____ / ____

EDAD: _____ DOMICILIO: _____

TELEFONO: _____ OCUPACIÓN: _____

ESCOLARIDAD: _____ EDO. CIVIL: _____

AHF:(PADRES Y HERMANOS):

DIABETES: ____ QUIENES: _____

OBESIDAD: ____ QUIENES: _____

HAS: ____ QUIENES: _____

DISLIPIDEMIA: ____ QUIENES: _____

SOP: ____ QUIENES: _____

OTROS: ____ ESPECIFICAR: _____

ANT. PERSONALES:

AGO: MENARCA: ____ CICLOS: _____ ESPONTÁNEOS: _____

INDUCIDOS: _____ IVSA: ____ G: ____ P: ____ C: ____ A: ____ FUR: _____

EDAD AL DX DE SOP: ____ FORMA DE DX: _____

TX RECIBIDOS PARA EL SOP: _____

TRATAMIENTO ACTUAL:

EXPLORACIÓN FÍSICA:

PESO: _____ Kg. **TALLA:** _____ m **IMC:** _____ Kg/m² **RELACION**

CINTURA/CADERA: _____. **PESO IDEAL:** _____ Kg **% SP:** _____ %

PESO MÁXIMO ALCANZADO: _____ Kg **FECHA :** _____.

TA: _____ mmHg **FC:** _____ x'.

Acantosis nigricans: _____ **sitios:** _____

Hirsutismo: clasificación de FG: _____.

Acné: _____ **sitios:** _____

Otros:

Fecha: _____

Nombre y firma del médico: _____.

Anexo 2
(3/4)

LABORATORIO	RESULTADO INICIAL	RESULTADO INTERMEDIO	RESULTADO FINAL
HORMONAS:			
LH (mUI/ml)			
FSH (mUI/ml)			
Estradiol (pg/ml)			
Testosterona libre (pg/ml)			
Androstenediona (ng/ml)			
Progesterona (ng/ml)			
T3T (ng/dl)			
T4L (ng/dl)			
TSH (uUI/ml)			
Prolactina (ng/ml)			
DHEA-S (ug/dl)			
17αOHP (ng/ml)			
Cortisol (ng/ml)			
Insulina ((uUI/ml)			
Otros:			
Glucosa (mg/dl)			
HbA1c (%)			
Col-total (mg/dl)			
Tg (mg/dl)			
HDL-C (mg/dl)			
LDL-C (mg/dl)			
ALP (U/L)			
ALT (U/L)			
FA (U/L)			

tiempo	AUC-Ins Inicial	AUC-Ins Intermedia	AUC-Ins Final	AUC-gluc Inicial	AUC-gluc Intermedia	AUC-gluc Final
0'						
30'						
60'						
90'						
120'						

QUICKI INICIAL	QUICKI INTERMEDIO	QUICKI FINAL

ESCALA DE NIVEL DE HIRSUTISMO:

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha: _____

Sitio Grado y Definición (Anotar grado numérico en el recuadro)

	1	2	3	4
Llabio superior	<input type="checkbox"/> Un poco de vello terminal exterior o esbozo en labio superior.	<input type="checkbox"/> Bigote pequeño en margen externo o cubriendo menos de la mitad del labio superior.	<input type="checkbox"/> Bigote extendido desde el margen externo hasta la mitad o cubriendo medio lab. sup.	<input type="checkbox"/> Bigote extendido hasta la línea media y cubriendo la mayor parte del labio superior.
Área lateral	<input type="checkbox"/> Un poco de vello terminal disperso.	<input type="checkbox"/> Vello terminal distribuido en concentraciones pequeñas.	<input type="checkbox"/> Cubierta tenue en toda el área.	<input type="checkbox"/> Cobertura densa de toda el área.
Mentón	<input type="checkbox"/> Un poco de vello terminal disperso.	<input type="checkbox"/> Vello terminal distribuido en concentraciones pequeñas.	<input type="checkbox"/> Completo pero cubierto en forma tenue.	<input type="checkbox"/> Completo y densamente cubierto.
Región submaxilar y tercio superior de cuello	<input type="checkbox"/> Un esbozo de vellos dispersos.	<input type="checkbox"/> Vellos escasos distribuidos en pequeñas concentraciones.	<input type="checkbox"/> Cubierta tenue en toda el área.	<input type="checkbox"/> Área completamente cubierta en forma densa.
Tercio superior de dorso	<input type="checkbox"/> Un poco de vello terminal disperso.	<input type="checkbox"/> Un poco más de vello terminal pero aún disperso.	<input type="checkbox"/> Completo pero cubierto en forma tenue.	<input type="checkbox"/> Completo y densamente cubierto.
Espalda baja	<input type="checkbox"/> Algo de vello en región sacra (área de cobertura < de 4 cm).	<input type="checkbox"/> Con mayor extensión lateral.	<input type="checkbox"/> 3/4 partes cubiertas.	<input type="checkbox"/> Cobertura completa.
Brazo	<input type="checkbox"/> Crecimiento esparcido afectando 1/4 de la superficie de la extremidad.	<input type="checkbox"/> Afección un poco mayor pero aún con cobertura parcial.	<input type="checkbox"/> Completo pero cubierto en forma tenue.	<input type="checkbox"/> Completo y densamente cubierto.
Muslo	<input type="checkbox"/> Crecimiento esparcido afectando 1/4 de la superficie de la extremidad.	<input type="checkbox"/> Afección un poco mayor pero aún con cobertura parcial.	<input type="checkbox"/> Completo pero cubierto en forma tenue.	<input type="checkbox"/> Completo y densamente cubierto.
Tórax anterior	<input type="checkbox"/> Vellos terminales periareolares o vello en la línea media.	<input type="checkbox"/> Vello terminal tanto periareolar como en la línea media.	<input type="checkbox"/> 3/4 partes cubiertas.	<input type="checkbox"/> Cubierto completamente.
Abdomen superior	<input type="checkbox"/> Unos cuantos vellos terminales en la línea media.	<input type="checkbox"/> Más vellos terminales, pero aún en la línea media.	<input type="checkbox"/> Cobertura media.	<input type="checkbox"/> Cobertura total.
Abdomen bajo	<input type="checkbox"/> Un poco de vello terminal en la línea media junto a la línea alba.	<input type="checkbox"/> Línea de vello terminal, bien definida a nivel de la línea media.	<input type="checkbox"/> Banda de vello terminal en la línea media menos ancha que la base del vello púbico.	<input type="checkbox"/> Crecimiento del vello púbico en la base en forma de V invertida.
Periné	<input type="checkbox"/> Vello terminal perianal.	<input type="checkbox"/> Extensión lateral del vello terminal hacia la orilla del pliegue glúteo.	<input type="checkbox"/> Nalgas cubiertas en 3/4 partes.	<input type="checkbox"/> Nalgas cubiertas en su totalidad.
Subtotales de Columnas:				

FINANCIAMIENTO

PROTOCOLO No. _____ INVESTIGADOR: _____
 TITULO: _____

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: _____
 MONTO: _____ FECHA DE INICIO: _____
 FECHA DE TERMINACION: _____

RECURSOS MATERIALES:

HORMONA	No. de kits	Costo por kit	Bolsas de tubos	Total
LH	2	2,284.00	286.00 x 8 = 2,288.00	\$ 6,856.00
FSH	2	2,284.00	286.00 x 8 = 2,288.00	6,856.00
ESTRADIOL	2	2,600.00	325.00 x 8 = 2,600.00	7,800.00
TESTOSTERON A	2	5,050.00	375.00 x 8 = 3,000.00	13,100.00
ANDROSTE NEDIONA	2	2,900.00	363.00 x 8 = 2,904.00	8,704.00
PROGESTE RONA	2	2,300.00	288.00 x 8 = 2,304.00	6,904.00
INSULINA	8	1,300.00	163.00 x 32 = 5,216.00	15,616.00
T3T	1	2,900.00	182.00 x 4 = 728.00	3,628.00
T4L	1	1,600.00	200.00 x 4 = 800.00	2,400.00
TSH	1	2,200.00	275.00 x 4 = 1,100.00	3,300.00
PROLACTINA	1	2,585.00	263.00 x 4 = 1,052.00	3,637.00
DHEA-S	1	2,600.00	325.00 x 4 = 1,300.00	3,900.00
17 α OHP	1	2,600.00	325.00 x 4 = 1,300.00	3,900.00
CORTISOL	1	2,100.00	263.00 x 4 = 1,052.00	3,152.00
LEPTINAS	3	10,050.00		10,050.00
GLUCOSA	1	500.00		500.00
Total =				\$ 100,303.00

