



2 12  
11227  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"TRATAMIENTO COMBINADO CON METFORMIN Y  
ROSIGLITAZONA EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS TIPO 2."**

**TESIS PROFESIONAL**

2002 600 0055

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA:

**MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**DRA. REYNA GABRIELA CARRASCO TRINIDAD**

ASESOR:

**DR. JOSE CARLOS RANGEL PORTILLA**

MEXICO D.F.

FEBRERO 2003.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

3

la Dirección General de Bibliotecas  
a difundir en formato electrónico e imp  
contenido de mi trabajo recépci

NOMBRE: Reyna Gabriela Carrasco Trinidad

GRUPO: Endocrinología

FECHA: 01/10/2011

**TRATAMIENTO COMBINADO CON METFORMIN Y ROSIGLITAZONA EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

**PRESENTA: DRA REYNA GABRIELA CARRASCO TRINIDAD.  
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA HECMNR**

**ASESOR: DR. JOSÉ CARLOS RANGEL PORTILLA  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
HECMNR**

**LUGAR DE REALIZACIÓN: DEPARTAMENTO CLÍNICO DE MEDICINA  
INTERNA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO  
NACIONAL "LA RAZA", INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

**TEXTO CON  
FALLA DE ORIGEN**



DR. JESUS ARENAS OSUNA  
JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICAS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
I.M.S.S.

DR. C. RAUL ARIZA ANDRACA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
I.M.S.S.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

DRA. REYNA GABRIELA CARRASCO TRINIDAD  
TESISTA  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

5

TESIS CON  
FALSA ORIGIN

~~J. C. R. P.~~

DR. JOSÉ CARLOS RANGEL PORTILLA  
ASESOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
I.M.S.S.



**MI AGRADECIMIENTO A:**

**MI MADRE:**

*Por su eterno amor incondicional, por su fortaleza y pasión por la vida.  
Gracias por acompañarme en el camino.*

**MIS HERMANOS:**

*Arturo, Lupita, Laura e Iván: Gracias por su amor, respeto y confianza.*

**MI ESPOSO:**

*Eje fundamental de mi vida, cuya paciencia y cariño me han dado la  
fortaleza para seguir siempre adelante.*

**MI HIJA ADRIANA:**

*Gracias por la espera. Te amo*

**A MIS MAESTROS:**

*Por sus consejos y enseñanza, gracias por su amistad.*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*"En 1893, William Osler escribió: " Los factores hereditarios juegan un papel muy importante... Es una enfermedad de la edad adulta, la mayoría de los casos ocurre durante la tercera década de la vida... En una considerable proporción de los casos, los sujetos con Diabetes Mellitus han sido obesos antes del inicio de la enfermedad..la combinación de la indulgencia en la alimentación y la bebida y una vida sedentaria parecen provocar la enfermedad".*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

8

INDICE	PAGINA
RESUMEN.....	9
ABSTRACT.....	10
INTRODUCCIÓN.....	11
SUJETOS, MEDICIONES E INTERVENCIONES.....	14
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	20
ANEXOS.....	21

**TESIS CON  
FALLA EN ORIGEN****RESUMEN****Tratamiento combinado con Metformin y Rosiglitazona en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.**

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con metformin y rosiglitazona en el control de la glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2).

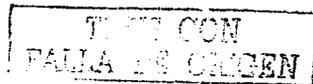
**Sujetos, Mediciones e Intervenciones:** Se incluyeron 15 pacientes entre 18 y 60 años, con diagnóstico de DM-2, índice de masa corporal  $\geq 30 \text{m/kg}^2$ , glucemia inicial de ayuno  $\geq 200 \text{mg/dl}$  y sin respuesta satisfactoria al tratamiento dietético y sulfonilureas. Se asignaron aleatoriamente en 3 grupos: 1) Metformin 2550 mg, 2) Rosiglitazona 8 mg 3). Tratamiento combinado. Se evaluó la eficacia mediante la reducción de la glucosa en ayuno a 16 semanas de tratamiento, se midió colesterol total, c-LDL, c-HDL, peso al inicio y en forma mensual. La seguridad se evaluó mediante la presencia de efectos adversos.

**Resultados:** La edad promedio fue de  $52.2 \pm 12.2$  años, tiempo de evolución de  $6.9 \pm 6.8$  años, se asignaron 5 pacientes por cada grupo. La glucosa inicial promedio entre los 3 grupos fue de  $243 \pm 53.24$ . La glucosa final en el grupo 1 fue  $146.4 \pm 45.29$ , disminuyendo  $87.8 \pm 73.6 \text{mg/dl}$ , en el grupo 2  $199.8 \pm 107.47 \text{mg/dl}$  disminuyendo  $59.2 \pm 143.67 \text{mg/dl}$ , el grupo 3 fue de  $173.8 \pm 61.85$  disminuyendo  $97.4 \pm 41.54 \text{mg/dl}$ , ( $p=0.607$ ). No existió diferencia estadísticamente significativa. El colesterol disminuyó  $69.6 \pm 77.2 \text{mg/dl}$  en el grupo 3, ( $p=0.157$ ). No se encontró modificaciones en el peso, el hematocrito, hemoglobina ni aminotransferasas.

**Conclusiones:** El tratamiento combinado metformin-rosiglitazona mejora el control glucémico en pacientes con DM-2 y falla primaria a sulfonilureas, sin embargo se requieren series más grandes y seguimientos prolongados posteriores.

**Palabras Clave:** Diabetes mellitus tipo 2; metformin; rosiglitazona, glucosa.

## ABSTRACT

**Treatment combined with Metformin and Rosiglitazone in patients with type 2 Diabetes Mellitus.**

**Objective:** To evaluate efficacy and safety of the treatment with metformin and Rosiglitazone in the control of glycemia in patients with type 2 Diabetes Mellitus (DM-2).

**Subjects, Measurements and Interventions:** 15 patients between 18 and 60 years-old, with diagnosis of DM-2, a mean body mass index of  $\geq 30$  m/kg<sup>2</sup>, fasting glycemia of  $> 200$  mg/dl and treatment failure to sulfonylureas and diet. They were assigned randomly in 3 groups: 1). Metformin 2550 mg, 2). Rosiglitazone 8 mg 3). Combined treatment. The efficacy was evaluated measuring the reduction of the fasting glycemia at 16 weeks of treatment. Also we measured total cholesterol, c-LDL, c-HDL, body weight at the beginning of the study and then monthly. The safety was evaluated with the presence of adverse effects.

**Results:** The average age was  $52.2 \pm 12.2$  years-old, time of evolution was  $6.9 \pm 6.8$  years, 5 patients were assigned to each group. The initial fasting glycemia average between the 3 groups was of  $243 \pm 53.24$ . The final fasting glycemia in group 1 was  $146.4 \pm 45.29$  decreasing  $87.8 \pm 73.6$  mg/dl, in group 2  $199.8 \pm 107.47$  mg/dl decreasing  $59.2 \pm 143.67$  mg/dl, group 3 was of  $173.8 \pm 61.85$  decreasing  $97.4 \pm 41.54$  mg/dl, ( $p=0.607$ ). Statistically significant difference did not exist. The cholesterol decreased  $69.6 \pm 77.2$  mg/dl in group 3, ( $p=0.157$ ). No modifications were founded in: body weight, hematocrit, hemoglobin, aminotransferases.

**Conclusions:** The combined treatment metformin-rosiglitazone improves the glycemic control in patients with DM-2 and primary failure to treatment with sulfonylureas, nevertheless greater series and longer follow-up are require.

**Key words:** Type 2 Diabetes Mellitus, fasting glycemia, metformin, rosiglitazone

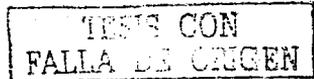
TRABAJO CON  
FALLA DE CALIBRE

## INTRODUCCIÓN.

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2) es la enfermedad metabólica más frecuente en el mundo; en la República Mexicana afecta aproximadamente al 7.03% de la población. Tiene varias formas clínicas, cada una con distinta etiología, presentación clínica y evolución.<sup>1</sup>

La DM-2 es asociada con tres anomalías fisiopatológicas básicas: deterioro en la secreción de insulina, producción excesiva de glucosa hepática y la resistencia a la Insulina (RI) en músculo esquelético, hígado y tejido adiposo.<sup>2</sup> Actualmente, más del 80% de los diabéticos tipo 2 mueren a causa de enfermedades cardiovasculares;<sup>3</sup> este incremento en la incidencia de enfermedades ateroscleróticas está íntimamente asociado con RI, la cual es la mayor anomalía fisiopatológica de la DM-2, por lo tanto, la reducción de la RI puede ser ampliamente aplicada como tratamiento útil para la DM-2.

En general, existen tres modalidades terapéuticas relevantes en la DM-2. La primera modalidad es la modificación en el estilo de vida, mejorando la sensibilidad a la insulina endógena o el efecto insulínico; la segunda incluye el aumento en la disponibilidad de la insulina, por medio de la administración de insulina exógena, análogos de insulina o fármacos secretagogos como las sulfonilureas y las metiglinidas. La tercera modalidad consiste en agentes que eleven la sensibilidad a la insulina tal como las biguanidas (metformin) y las tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona), o agentes que disminuyan los requerimientos como los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas (acarbosea y miglitol).<sup>4,5</sup>



tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona), o agentes que disminuyan los requerimientos como los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas (acarbosa y miglitol).<sup>4,5</sup>

Aproximadamente el 30% de los pacientes que son inicialmente tratados con sulfonilureas, tienen falla primaria y el 70% restante tiene falla secundaria al tratamiento en los próximos 5 años.<sup>6</sup> La falla es atribuida a la evolución de la enfermedad por lo que el tratamiento con monoterapia va perdiendo su eficacia y dada la heterogeneidad en la fisiopatología de la DM-2, la combinación de agentes con diferentes mecanismos de acción permiten un mejor control de la glucemia.<sup>7</sup>

En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 29 semanas de duración, donde se incluyeron sujetos obesos con DM-2, la glucosa plasmática en ayuno se redujo en promedio 58 mg/dl, mientras que la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) se redujo en promedio 1.8% en los pacientes tratados con metformin comparado con los pacientes tratados con dieta y placebo.<sup>8</sup> Otro estudio monoterapéutico evaluó la respuesta con relación a la dosis (500-2500 mg) reportando un mayor efecto de reducción a dosis de 2000 mg al día; en este estudio, la glucosa plasmática en ayuno se redujo 86 mg/dl y la HbA<sub>1c</sub> en 0.8% comparado con la basal.<sup>9</sup>

Debido a que la RI frecuentemente contribuye a la hiperglucemia en pacientes con DM-2, la combinación de metformin y una droga que reduzca la RI presenta una alternativa racional al tratamiento hipoglucemiante.

Existen actualmente estudios que han demostrado la eficacia y la seguridad de la Rosiglitazona en el control de la DM-2. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, se evaluó la eficacia de la Rosiglitazona en 959

rosiglitazona a pacientes tratados con insulina y control inadecuado de la glucemia, a las 26 semanas de tratamiento se observó en el grupo de insulina y rosiglitazona una disminución de la HbA1c de  $\leq 0.7\%$  a  $1\%$  y una reducción en el requerimiento de insulina desde  $0.6\%$  hasta  $5.6\%$  de la dosis basal.<sup>11</sup> Recientemente, se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que comparó el efecto del metformin combinado con rosiglitazona en pacientes con control inadecuado de la DM-2 y se encontró una reducción de la HbA1c de  $1$  a  $1.2\%$  y de la glucosa plasmática de ayuno de  $39.8$  a  $52.9$  mg/dL.<sup>11</sup>

13

Existe actualmente una gran evidencia de que el control intensivo en la glucosa puede reducir significativamente y retardar las complicaciones tardías, por lo que el empleo de más de un fármaco en el tratamiento de la DM-2 lo consideramos plenamente justificado.

El objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con metformin y rosiglitazona en el control de la glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**SUJETOS, MEDICIONES E INTERVENCIONES.**

Es un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, prolectivo y ciego simple que se llevó a cabo en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, Centro Médico " La Raza", del Instituto Mexicano del Seguro Social; se incluyeron hombres y mujeres con una edad entre 18 y 60 años y diagnóstico de DM-2 de acuerdo a los criterios de la Academia Americana de Diabetes (anexo 1), un índice de masa corporal  $\geq 30 \text{m/kg}^2$ , sin respuesta satisfactoria al tratamiento dietético y sulfonilureas, con glucosa plasmática de ayuno  $\geq 200 \text{mg/dL}$ . No se incluyeron a pacientes con evidencia de daño renal definido como creatinina  $\geq 1.4 \text{ mg/dl}$  para los hombres y  $\geq 1.5$  en mujeres, evidencia de insuficiencia hepática crónica clase B o C de Child-Pugh (anexo 2) o una elevación de aminotransferasas  $\geq 2.5$  veces sobre el límite superior normal, pacientes con concentraciones séricas de hemoglobina  $\leq 11 \text{g/dl}$  en hombres y  $\leq 10 \text{ g/dl}$  en mujeres, pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clase funcional III o IV según la clasificación de la New York Heart Association (anexo 3). Se excluyeron a los pacientes que no cumplieran por lo menos con el 80% de las citas (3 visitas), aquellos que requieran hospitalización por cualquier otra condición médica no relacionada a la DM-2, y que justificara la suspensión de los fármacos orales en estudio.

1.7.7 CON  
FALLA DE CIECEN

Los pacientes elegibles fueron asignados en forma aleatoria a uno de los siguientes grupos: Grupo 1, tratamiento con metformin a una dosis inicial de 850 mg al día con incremento progresivo de acuerdo al grado de hiperglucemia, hasta un total de 2550 mg dividida en tres dosis; Grupo 2, tratamiento con rosiglitazona a una dosis de 8 mg al día; Grupo 3, tratamiento combinado con ambos fármacos a las dosis antes descritas. Se registró el peso corporal, el índice de masa corporal, glucosa sérica en ayuno, colesterol total, c-LDL, C-HDL, triglicéridos en forma inicial y después cada cuatro semanas hasta completar 16 semanas. Asimismo, se registró la presencia de reacciones adversas y los efectos secundarios se midieron por medio de la biometría hemática y las pruebas de funcionalidad hepática. Se realizó un análisis exploratorio de datos para la distribución de las variables, así como las medidas de tendencia central, ANOVA, pruebas de Tukey, Bonferroni y Kruskal-Wallis para las diferencias entre grupos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Se incluyeron 15 pacientes, 5 por cada grupo de tratamiento; cuatro hombres y 11 mujeres con una edad promedio de  $52.2 \pm 12.2$  años (intervalo 29-71 años); el tiempo promedio de evolución de la DM-2 fue de  $6.9 \pm 6.8$  años (intervalo 1-26 años). El peso inicial en el grupo universo fue de  $80.5 \pm 17.7$  kg (intervalo 55-113 kg) y el índice de masa corporal inicial fue de 32.4%; la glucosa inicial fue de  $243 \pm 53.24$  mg/dl (intervalo 165-347 mg/dl); las otras características demográficas se muestran en el cuadro no. 1.

De los pacientes que recibieron metformin, la glucosa inicial fue de  $234.2 \pm 55.1$  mg/dl (165-316mg/dl); en el grupo de rosiglitazona la glucosa inicial fue de  $259 \pm 57.2$  mg/dl (197-347 mg/dl); en grupo de tratamiento combinado, la glucosa inicial fue de  $271.2 \pm 52.15$ mg/dl (210-318 mg/dl); sin existir diferencia estadística significativa entre los tres grupos.

La glucosa al final del estudio en el grupo 1, fue de  $146.4 \pm 45.29$  mg/dl (106-223 mg/dl); en el grupo 2 fue de  $199.8 \pm 107.47$  mg/dl (74-333 mg/dl); en el grupo 3, la glucosa final fue de  $173.8 \pm 61.86$  mg/dl (93-266 mg/dl).

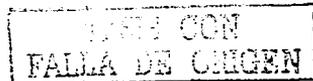
**Eficacia.** La disminución promedio de la glucosa sérica en ayuno en los pacientes del grupo 1 fue de  $87.8 \pm 73.6$  mg/dl (20-195 mg/dl, amplitud promedio 8.2); en el grupo 2 fue de  $59.2$  mg/dl  $\pm 143.67$  (-136-239 mg/dl, amplitud promedio 7); en el grupo 3 la disminución de la glucosa promedio fue de  $97.4 \pm 41.53$  mg/dl (52-132 mg/dl, amplitud promedio 8.8). Al realizar una comparación entre los 3 grupos no se observó una diferencia estadística significativa ( $p = 0.81$ ) (cuadro no. 2)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Seguridad.** En promedio, los pacientes del grupo 1 tuvieron una ganancia de peso de  $1.42 \text{ kg} \pm 1.13 \text{ kg}$  (-2.10 a 1 kg, amplitud promedio 6.7); los pacientes del grupo 2 tuvieron una pérdida ponderal de  $3.5 \pm 15.14 \text{ kg}$ . (-10.8-29 kg, amplitud promedio 7.8) y los pacientes que recibieron tratamiento combinado perdieron  $1.4 \pm 4.33 \text{ kg}$  (-5-5 kg, amplitud 9.5) ( $p = 0.607$ ). No se encontró significancia estadística. Se observó un incremento en el colesterol sérico de  $4.8 \pm 28.5 \text{ mg/dl}$  (-32 a 30 mg/dl, amplitud promedio 7.3) en el grupo tratado con metformin; en el grupo 2 hubo un incremento de  $22.4 \pm 44.32 \text{ mg/dl}$  (-82 a 38 m/dl, amplitud promedio 5.7) y en el grupo de tratamiento combinado encontramos una disminución de  $69.6 \pm 77.2 \text{ mg/dl}$  (-14 a 145 mg/dl, intervalo promedio de 11) siendo este último de significancia clínica, aunque estadísticamente no hubo diferencia significativa ( $p=0.157$ ); así mismo, se observó una mayor disminución en el c-LDL en el grupo 3. No hubo diferencias en las mediciones del c-HDL ni triglicéridos.

No se encontró diferencias en cuanto a la hemoglobina y el hematocrito entre los tres grupos de tratamiento, ni datos sugestivos de hepatotoxicidad, ya que no hubo elevación en las mediciones de aminotransferas (cuadro no. 2).

Sólo un paciente del grupo de metformin presentó síntomas gastrointestinales al inicio del tratamiento caracterizado por dolor abdominal y flatulencia en forma transitoria; ningún paciente presentó edema y el resto de los parámetros de laboratorio evaluados no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

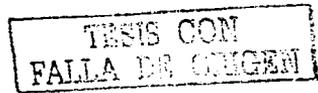


## DISCUSIÓN.

El control apropiado a largo plazo de la hiperglucemia es de suma importancia para mantener una calidad de vida normal y prevenir el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas en sujetos con Diabetes Mellitus. Contra esta emergente epidemia, han surgido numerosos estudios clínicos en búsqueda de mejores opciones terapéuticas y menos efectos secundarios. De los estudios realizados con metformin-rosiglitazona, sobresale el de Fonseca y col. quienes compararon metformin-rosiglitazona como monoterapia y terapia combinada, reportando una disminución de la glucosa de 39.8 a 52.9 mg/dl en los tres grupos de tratamiento.<sup>13</sup> De Fronzo, realizó un estudio prospectivo con metformin y obtuvo una disminución de la glucosa plasmática de 52mg/dl con respecto a la glucosa basal.<sup>14</sup> En el UKPDS 28 se observó un mejor control glucémico al adicionar metformin en pacientes con dosis máximas de sulfonilureas y control subóptimo de la glucosa en un seguimiento de 3 años.<sup>15</sup> Otros estudios recientes han demostrado que la rosiglitazona como monoterapia a dosis de 4-8 mg disminuye la glucosa plasmática en 58 a 76 mg/dl.<sup>16</sup>

Nuestros resultados fueron muy similares a los previamente reportados, corroborándose la eficacia al través de la disminución de la glucosa sérica en ayuno tanto en monoterapia con cada uno de los fármacos, como en el tratamiento combinado, incluso, encontrando una reducción mayor de la glucosa en los pacientes que recibieron éste último; aún cuando no se encontró

TESTE CON  
FALLA DE ORIGEN



significancia estadística, este hallazgo puede tener repercusión clínica importante.

En cuanto al control óptimo de la glucosa, el 80% de los pacientes del grupo de Metformin (n=4) lograron mantener una glucosa  $\leq 140\text{mg/dl}$ , en el grupo de rosiglitazona el 40% (n=2) y el grupo de tratamiento combinado sólo el 20% (n=1). En todos los grupos el efecto en la reducción de la glucosa se observó a partir de la 4ª. semana de tratamiento continuo, con disminución progresiva y sostenida de la glucosa en más del 80% de los pacientes de cada grupo hasta la semana 16. Tanto como monoterapia o en forma combinada, se observó que el metformin así como la rosiglitazona producen una mejoría del control glucémico. No se observaron alteraciones en los lípidos, el peso o la disminución de la hemoglobina estadísticamente significativos, observándose buena tolerancia y pocos efectos adversos, que concuerdan con los reportes previos sobre seguridad.<sup>17,18</sup>

Nuestro estudio tiene varias limitantes; una de ellas es el número de pacientes incluidos, razón por la cual, no se encontraran resultados estadísticos significativos; asimismo el periodo de tratamiento solo fue de 16 semanas, que para observar una disminución sostenida en la glucemia con el tratamiento combinado, se requiere un periodo mayor de seguimiento. En la actualidad, la mayoría de los estudios reportados que evalúan los diferentes tratamientos para la diabetes mellitus, miden la eficacia por medio de la cuantificación de hemoglobina

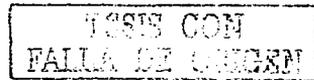
glucosilada además de la glucemia en ayuno; nosotros no pudimos realizar esta determinación.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que la terapia combinada con metformin y rosiglitazona mejora el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesos, quienes presentan falla primaria a sulfonilureas; además de una reducción en colesterol y c-LDL séricos. Se requiere un estudio con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



10. Fuchtenbush M, Standl E, Schatz H. Clinical efficacy of new thiazolidinediones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000;108(3):151-63.
11. Lebovitz H, Dole J, Patwardhan R, Rappaport E, Freed M. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with Type 2 Diabetes. *J of clinic Endocrinol and Metab* 2001;86(1):280-288.
12. Raskin P, Rendell M, Riddle M, Dole J, Freed M, et al. A randomized Trial of Rosiglitazone Therapy in Patients With Inadequately Controlled Insulin-Treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(7):1226-1236.
13. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes.
14. De Fronzo R. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.
15. U.K. Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 28: A Randomized Trial of Efficacy of Early Addition of Metformin in Sulfonylurea-Treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(1):87-92.
16. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, et al. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000;43:278-84.
17. Saleh YM, Mudaliar SR, Henry RR. Metabolic and vascular effects of the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Rev*;1999,7:55-76.
18. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999;16:179-192.



**ANEXO 1. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus según la Asociación Americana de la Diabetes (ADA).**

1. Síntomas de diabetes más una concentración de glucosa plasmática casual  $\geq 200$  mg/dl. Casual es definida como cualquier momento del día independientemente del momento de la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable.  
o
2. Glucosa plasmática en ayuno  $\geq 126$  mg/dl. Ayuno es definido como la ausencia de ingesta calórica en por lo menos 8 horas.  
o
3. Glucosa plasmática a las 2 horas  $\geq 200$  mg/dl durante una prueba de tolerancia a la glucosa. La prueba debe realizarse como es descrita por la OMS, usando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, estos criterios deben ser confirmados por la repetición de la prueba en un día diferente. La tercer medición en la curva de tolerancia a la glucosa no es recomendada para uso clínico rutinario.

TEXIS COM  
FALLA DE ORIGEN

**ANEXO 2. Clasificación de Child-Pugh para insuficiencia hepática crónica.**

Parámetro	Límites	Puntuación
<b>Encefalopatía</b>	Ausente	1
	Grado I y II	2
	Grado III y IV	3
<b>Ascitis</b>	Ausente	1
	Ligera	2
	Tensa	3
<b>Bilirrubina total</b>	2 mg/dl	1
	2-3 mg/dl	2
	$\geq 3$ mg/dl	3
<b>Albúmina</b>	$\geq 3.5$ g/dl	1
	2.8-3.5 g/dl	2
	$< 2.8$ g/dl	3
<b>Protrombina</b>	$\geq 50\%$	1
	30-50%	2
	$< 30\%$	3

**Grupo A:** 5-6 puntos; **grupo B:** 7-9 puntos; **grupo C:** 10-15 puntos. En el caso de la cirrosis biliar primaria: bilirrubina total  $< 4$  mg/dl, 1 punto; 4-10 mg/dl, 2 puntos;  $> 10$  mg/dl, 3 puntos.



**ANEXO 3. Clasificación funcional de la *New York Heart Association* para insuficiencia cardiaca congestiva.**

Clase	Características
I	Pacientes con cardiopatía sin limitaciones en su actividad física.
II	Pacientes con cardiopatía que causa ligera limitación en su actividad física, están cómodos en reposo, la actividad física habitual causa fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
III	Pacientes con cardiopatía que causa limitación importante en su actividad física, están cómodos en reposo, la actividad física menor a la habitual causa fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
IV	Pacientes con cardiopatía que les impide realizar cualquier actividad física sin molestia, pueden existir síntomas incluso en reposo, si se realiza actividad física las molestias aumentan.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Característica	Grupo No 1	Grupo No 2	Grupo No 3	Sig <sup>1</sup> (p=)
No. pacientes	5	5	5	
Hombres	1	2	1	
Mujeres	4	3	4	
Edad (años±DE*)	54.6±10.3	46±14.6	56±11.4	0.4
Evolución de la DM2** (años±DE)	9±10	6.8±6.3	5.1±3	0.69
Peso inicial (kg±DE) (PI)	77.68±9	79.7±23.6	84±19.4	0.85
Peso final (kg±DE) (PF)	79.4±9.5	76.1±14.7	82.6±18.6	0.79
Δ	+1.4±2.9	-3.5±15.1	-1.4±4.3	0.60
IMC <sup>1</sup>	31.8±3.9	30.6±7.5	35.3±6.4	0.47
IMC <sup>1</sup>	32.7±4.6	29.7±6.7	34.8±6.7	0.43
Δ	+0.8±1.1	-0.8±5.1	-0.4±1.2	0.52
Glucemia en ayuno inicial (mg/dl±DE)	234.2±55.1	259±57.2	271.2±52.1	0.57
Glucemia en ayuno final (mg/dl±DE)	146.4±45.2	199.8±107.4	173.8±61.8	0.55
Δ	-87.8±65.7	-59.2±143.6	-97.4±41.5	0.81
Coolesterol sérico inicial (mg/dl±DE)	185.6±19.9	199.8±39.1	250.4±85.5	0.19
Coolesterol sérico final (mg/dl±DE)	190.4±28.1	222.2±19	180.8±60	0.26
Δ	+4.8±28.5	+22.4±44.3	-69.6±77.2	0.04
c-LDL <sup>1</sup> inicial (mg/dl±DE)	102.3±20.1	99.9±34.8	120.2±52.4	0.66
c-LDL <sup>1</sup> final (mg/dl±DE)	112.5±15.9	127.1±28.7	93.9±34	0.19
Δ	+10.1±22.1	+27.2±13.9	-26.3±52	0.08
c-HDL <sup>1</sup> inicial (mg/dl±DE)	44.8±16.5	46.2±17.8	40.4±9.9	0.82
c-HDL <sup>1</sup> final (mg/dl±DE)	47.2±14.7	43.4±7.9	40±14.6	0.55
Δ	+2.4±4.1	-2.8±18.4	-0.4±7.8	0.78
Triglicéridos séricos iniciales (mg/dl±DE)	203±92.8	210.8±49.9	659.6±829.6	0.27
Triglicéridos séricos finales (mg/dl±DE)	167.6±54.4	206.6±43	333.6±277.3	0.28
Δ	-35.4±61.1	-4.2±65.9	-326±595	0.67
ALT <sup>1</sup> inicial (U/l ± DE)	21.2±8.5	25.4±5.7	32.8±15.6	0.26
ALT final (U/l ± DE)	14±1.58	20±4.8	22.8±5.5	0.02
Δ	-7.2±7.8	-5.4±3.7	-10±16.1	0.99
AST <sup>1</sup> inicial (U/l ± DE)	18.4±4.8	19.8±3.1	19.8±10.3	0.93
AST final (U/l ± DE)	16.6±3.8	15.8±5.2	18±6.2	0.79
Δ	-1.8±4.7	-4±4.5	-1.8±10.9	0.81
Urea inicial (mg/dl±DE)	27.7±6	43.2±14.5	34.7±16.3	0.19
Urea final (mg/dl±DE)	34.2±11.6	37.2±13	33.1±8.3	0.84
Δ	+6.5±9.5	-6±7.8	-1.5±9.1	0.10
Creatinina inicial (mg/dl±DE)	0.94±0.2	1.1±0.1	0.86±0.2	0.14
Creatinina final (mg/dl±DE)	0.92±0.2	1.1±0.2	0.84±0.2	0.08
Δ	0±0.19	0±0.10	0±0.21	0.87
BUN <sup>1</sup> inicial (mg/dl±DE)	12.9±2.8	19.5±7.6	16.2±7.1	0.29
BUN final (mg/dl±DE)	15.9±5.4	17±4.6	15.5±3.9	0.84
Δ	+3±4.4	-2.1±4.9	-0.68±4.2	0.19
Sodio sérico inicial (mEq/l±DE)	141.8±3.1	138.2±2.1	140±2.5	0.14
Sodio sérico final (mEq/l±DE)	139.4±2.7	138.8±3.6	139.6±2.7	0.91
Δ	-2.4±2.3	-0.6±3.7	-0.4±1.3	0.17
Potasio sérico inicial (mEq/l±DE)	4.2±0.3	4.3±0.6	4.6±0.1	0.45
Potasio sérico final (mEq/l±DE)	4.3±0.1	4.4±0.3	4.5±0.1	0.52
Δ	0±0.5	0.1±0.5	0.1±0.2	0.55

**TESIS CON  
FALTA DE NITRÓGENO**

Hemoglobina inicial (gr/dl±DE)	13.7±1.9	13.1±1.6	16±2.2	0.08
Hemoglobina final (gr/dl±DE)	13.5±0.8	12.8±0.7	14.5±1.8	0.13
Δ	-0.1±1.98	-0.3±1.9	-1.5±0.7	0.42
Hematocrito inicial (%±DE)	42.3±4.9	41.1±3.1	49.3±5	0.02
Hematocrito final (%±DE)	42±2.5	39±2.1	43.9±5.3	0.14
Δ	-0.3±4.7	-2±4.9	-5.4±2.6	0.20

**Cuadro No. 1.** Características generales de los grupos de tratamiento. Grupo No. 1: Metformin; Grupo No. 2: Rosiglitazona; Grupo No. 3: Metformin y rosiglitazona. \* Desviación estándar; \*\* Diabetes mellitus tipo 2; <sup>1</sup> Índice de masa corporal inicial; <sup>2</sup> Índice de masa corporal final; <sup>3</sup> colesterol-lipoproteínas de baja densidad; <sup>4</sup> colesterol-lipoproteínas de alta densidad; <sup>5</sup> alanino aminotransferasa; <sup>6</sup> aspartato aminotransferasa; <sup>7</sup> nitrógeno ureico sanguíneo. <sup>8</sup> Kruskal-Wallis. Δ= diferencia al inicio y al final del tratamiento.

Parámetro Evaluado	GRUPO No.1	Grupo No. 2	Grupo No. 3	Sig. <sup>6</sup> (p=)
Diferencia entre PI y PF	+1.4±2.9	-3.5±15.1	-1.4±4.3	0.60
Diferencia entre IMCI** e IMCF*	+0.8±1.1	-0.8±5.1	-0.4±1.2	0.52
Diferencia en glucemia inicial y final (mg/dl±DE*)	-87.8±65.7	59.2±143.6	-97.4±41.5	0.81
Diferencia entre colesterol inicial y final (mg/dl±DE)	+4.8±28.5	+22.4±44.3	-69.6±77.2	0.04
Diferencia entre c-LDL <sup>d</sup> inicial y final (mg/dl±DE)	+10.1±22.1	+27.2±13.9	-26.3±52	0.08
Diferencia entre c-HDL <sup>e</sup> inicial y final (mg/dl±DE)	+2.4±4.1	-2.8±18.4	-0.4±7.8	0.78
Diferencia entre Triglicéridos séricos iniciales y Triglicéridos séricos finales (mg/dl±DE)	-35.4±61.1	-4.2±65.9	-326±595	0.67
Diferencia entre ALT <sup>f</sup> inicial y ALT final (U/l ± DE)	-7.2±7.8	-5.4±3.7	-10±16.1	0.99
Diferencia entre AST <sup>g</sup> inicial y AST final (U/l ± DE)	-1.8±4.7	-4±4.5	-1.8±10.9	0.81
Diferencia entre Urea inicial y Urea final (mg/dl±DE)	+6.5±9.5	-6±7.8	-1.5±9.1	0.10
Diferencia entre Creatinina inicial y Creatinina final (mg/dl±DE)	0±0.19	0±0.10	0±0.21	0.67
Diferencia entre BUN <sup>h</sup> inicial y BUN final (mg/dl±DE)	+3±4.4	-2.1±4.9	-0.68±4.2	0.19
Diferencia entre Sodio sérico inicial y Sodio sérico final (mEq/l±DE)	-2.4±2.3	-0.6±3.7	-0.4±1.3	0.17
Diferencia entre Potasio sérico inicial y Potasio sérico final (mEq/l±DE)	0±0.5	0.1±0.5	0.1±0.2	0.55
Diferencia entre Hemoglobina inicial y Hemoglobina final (gr/dl±DE)	-0.1±1.98	-0.3±1.9	-1.5±0.7	0.42
Diferencia entre Hematocrito inicial y Hematocrito final (%±DE)	-0.3±4.7	-2±4.9	-5.4±2.6	0.20

**Cuadro No. 2.** Diferencias en los parámetros medidos al finalizar el tratamiento. Grupo No. 1: Metformin; Grupo No. 2: Rosiglitazona; Grupo No. 3: Metformin y rosiglitazona. \* Desviación estándar; \*\* Índice de masa corporal inicial; <sup>3</sup> Índice de masa corporal final; <sup>4</sup> colesterol-lipoproteínas de baja densidad; <sup>5</sup> colesterol-lipoproteínas de alta densidad; <sup>6</sup> alminio aminotransferasa; <sup>d</sup> aspartato aminotransferasa; <sup>e</sup> nitrógeno ureico sanguíneo. <sup>f</sup> Kruskal-Wallis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN