

11227  
8

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADOS E  
INVESTIGACION**

**EFECTO DE LA PIOGLITAZONA EN DIABÉTICOS  
MEXICANOS DE DIFÍCIL MEXICANOS DE DIFÍCIL CONTROL  
A PESAR DE CONTROL DIETÉTICO Y FARMACOLÓGICO  
ADECUADO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA :  
DRA. ROSA ELENA DEL ANGEL CRUZ**

**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.



8  
11227

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION**

**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIONES  
MEDICAS**

**OFICIO FMED/SEM/1860/2003**

**ASUNTO:** Autorización del trabajo de investigación  
de la Dra. Rosa Elena del Angel Cruz.

**DR. ISIDRO AVILA MARTINEZ  
SECRETARIO DE SERVICIOS ESCOLARES  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
Presente.**

Estimado Dr. Avila Martínez:

Me permito informar a usted que la **Dra. Rosa Elena del Angel Cruz**, alumna del curso de especialización en **Medicina Interna** en el **Clínica Londres**, presenta el trabajo de investigación intitulado **"Efecto de la Pioglitazona en Diabéticos Mexicanos de difícil control, a pesar de control dietético y Farmacológico adecuado."**

De conformidad con el artículo 21 capítulo 5º. de las Normas Operativas del Plan Unico de Especializaciones Médicas (PUEM) se considera que cumple con los requisitos para validarlo como el trabajo formal de Investigación que le otorga el derecho de la diplomación como especialista.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

**Atentamente  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cd. Universitaria, D. F. a 10 de octubre de 2003**

**JEFE DE LA SUBDIVISION**

**DR. LEOBARDO C. RUIZ PEREZ**

LRP\*ajr.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ISSN 0186-4866

# Medicina Interna

de México



Volumen 18  
Suplemento 1, 2002



## RESÚMENES DEL XXV CONGRESO NACIONAL DE LA AMIM

Villahermosa, Tab.  
18 - 22 de noviembre del 2002

REVISTA DE LA ASOCIACIÓN DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO

Efectos de la pigilización en diabéticos mexicanos de difícil control. **Hilmedo Canchola V., Del Angel Cruz R., Diaz-Guzmán J., Kamura-Hernández M., Sánchez J., Medina-Intero, J. Inés y Lumbies, México DF.** Introducción: La TZD son un nuevo grupo de medicamentos utilizado para el control de la diabetes. El mecanismo de acción se basa en su efecto antihiperlipémiante al disminuir la resistencia a la insulina en los tipos blancos. Con relación a la pigilización, se han realizado estudios en poblaciones japonesas y norteamericanas, queriendo establecido que es un medicamento seguro y eficaz para el control de la diabetes como monoterapia o en combinación con otros fármacos (insulina, metformina, y sulfonilureas). **Objetivo:** Investigar la eficacia de la pigilización para disminuir la Heterocolesterolina (HbA1c) en enfermos con DM2. **Materiales y métodos:** Ensayo clínico controlado no aleatorio anidado en una cohorte de diabéticos tipo 2, con HbA1c > 9 después de 6 meses de tratamiento farmacológico convencional, dietético y ejercicio físico. La cohorte fue seguida durante 24 semanas, realizando mediciones de QS, HbA1c, PHL, y Perfil lipídico cada 8 semanas. En la semana 0 se agregó al tratamiento habitual 15 mg de pigilización, y a la semana 8 la HbA1c < 10%, el valor preciso se continuó la misma dosis en caso contrario se incrementó la dosis de pigilización 15 mg, y a la semana 16 la HbA1c < 5.10% el valor preciso se continuó la misma dosis en caso contrario se incrementó la dosis de pigilización 15 mg. Fueron eliminados los enfermos que no completaron el periodo de seguimiento establecido. **Resultados:** La cohorte estuvo constituida por 37 mujeres y 12 hombres, con edades entre 40 y 80 años (media 60.3, DE: 10.8), con HbA1c basal promedio de 10.5 (DE: 0.75), glicemia basal promedio 225 (DE: 37.5). En la semana 8, a 37 enfermos (75.5%) se les incrementó la dosis a 30 mg de pigilización, los demás continuaron con 15 mg, en la semana 16 las dosis de pigilización queriendo de la siguiente manera 15 mg a 4 (10.2%), 30 mg a 21 (62.9%) y 45 mg a 23 (60.4%). Al final del estudio la glicemia, la HbA1c, el colesterol total, los triglicéridos lograron descenso significativos con p < 0.001 en los cuatro casos, con respecto a la HDL, LDL y PHL no se observaron cambios significativos. No hubo ningún enfermo que reportara reacciones adversas atribuibles al fármaco. **Conclusiones:** en este estudio se logró disminuir los niveles de HbA1c en diabéticos al utilizar pigilización junto con el tratamiento dietético y farmacológico habitual, sin embargo, a lo largo del seguimiento de 6 meses, en ningún caso se logró mantener niveles inferiores de 7% en la HbA1c, por tanto, consideramos necesario aumentar el periodo de seguimiento para determinar si es posible llegar a niveles óptimos de HbA1c. El uso de la pigilización es seguro, sin encontrar alteraciones a nivel hepático o renal.

**EFFECTO DE LOS AINES SELECTIVOS Y NO SELECTIVOS SOBRE LA VASODILATACION INDUCIDA POR IECA Y LA DEPENDIENTE DE FLUJO** Laura E. Alonso, Mario Santana\*, Jaime Carranza, Hospital General "Dr. Miguel Sívila", Hospital Regional Regional Salmiana, PEMEX, División de posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán. Las interacciones entre los fármacos AINES y los antihipertensivos son conocidas, sin embargo se han diseñado nuevos AINES con actividad selectiva sobre la ciclooxigenasa 2 (COX2) que tienen mayor seguridad gastrointestinal y renal, pero se desconoce cuantos pueden ser sus efectos sobre la función endotelial. Con objeto de determinar la influencia de los AINES selectivos y no selectivos sobre la vasodilatación dependiente de prostaciclina (PGI2) inducida por IECA y la vasodilatación dependiente de flujo, se incluyeron 24 pacientes hipertensos esenciales, 9 hombres y 15 mujeres, en un estudio comparativo, prospectivo, doble ciego, con un diseño de cuadrado latino de 6 x 6 en 4 bloques, de 6 grupos de tratamiento: Captopril (CAP) 50 mg, Indometacina (INDO) 25 mg, Rofecoxib (ROFE) 25 mg, Placebo (PL), CAP+INDO 50 y 25 mg y CAP+ROFE 50 y 25 mg. Se evaluó la presión arterial (PA) de control y a las 1, 2, 3, 4, 5, 12 y 24 hs posttratamiento con un presionómetro electrónico Omron HEM712-C, y se midió el calibre de la arteria humeral pre y tras un minuto de liberar oclusión de la arteria durante 5 min de control y a las 4 y 24 h posttratamientos con un equipo ultrasonido de alta resolución con transductores armados de 7.5 mhzphetz. Se encontró que no PL, INDO ni ROFE modifican la PA, mientras que CAP tiene un efecto antihipertensivo significativo contra el control (p<0.05) que dura 24 h, mientras que solo los AINES no selectivos modifican el efecto de CAP en las primeras 4 h, mientras que ROFE no tuvo ninguna influencia sobre el efecto antihipertensivo de CAP ninguno de los tratamientos modificó el calibre de la arteria humeral en respuesta al hiperflujo e isquemia experimentales. Estos datos sugieren que a vasodilatación aguda inducida por IECA esta mediada por la isoforma 1 de la ciclooxigenasa (COX1) y no por COX2, además ni los IECA ni los AINES parecen modificar la liberación de óxido nítrico inducida por incremento del flujo sanguíneo.

Eficacia del electrocardiograma en la detección de lesiones obstructivas coronarias. **Vargas A., Ojain E., Toral A.** Departamento de Medicina Interna, Centro Hospitalario Salmiano Durango, México D.F. **INTRODUCCION:** La cardiopatía isquémica es una causa frecuente de morbimortalidad, siendo el electrocardiograma el estudio más utilizado para el diagnóstico, de ahí la importancia de su adecuada interpretación. **OBJETIVO:** evaluar la eficacia del electrocardiograma en la detección de obstrucción coronaria. **MATERIAL Y METODOS:** estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo, incluyendo los pacientes sometidos a coronariografía en la unidad de hemodinamia entre diciembre 2001 y julio 2002, evaluando los electrocardiogramas previos al estudio y considerando criterios significativos > 60%. Se establecieron criterios e incluyeron 77 pacientes, 54 hombres (70%) y 23 mujeres (30%). **Resultados:** Efectividad de rama superior y en la edad de hemodinamia entre diciembre 2001 y julio 2002, evaluando los electrocardiogramas previos al estudio y considerando criterios significativos > 60%. Se establecieron criterios e incluyeron 77 pacientes, 54 hombres (70%) y 23 mujeres (30%). **Resultados:** Se demostró lesión de un vaso en 41 pacientes (55.8%), tres vasos 7 (9.1%) y normal en 12 (15.5%), oclusión de la descendente anterior (DA) en 55 pacientes (71.4%), circumflexa (CF) en 17 (22.0%), coronaria derecha (CD) 22 (28.7%), DA, superdescend ST con una sensibilidad (S) 85.33%, especificidad (E) 91.95%, valor predictivo positivo (VPP) 96.99% y valor predictivo negativo (VPN) 71.78%, superdescend AVI 5.45-51%, E: 95.98%, VPP: 96.99%, VPN: 41.45%, Bloqueo AVI 14-15%, E: 95.23%, VPP: 99.23%, VPN: 99.23%, superdescend ST-VI 3-S: 62-69, E: 82.86%, VPP: 90.92%, VPN: 48-51, Q-VI-2-S: 42-44%, E: 95.97%, VPP: 95.96%, VPN: C, superdescend ST-D: 41-5, E: 97%, E: 91.92%, VPP: 75.78%, VPN: 99%, superdescend ST-D: 32-31, E: 82.81%, E: 95.23%, VPP: 99.23%, VPN: 99.23%, infradescend ST-V2 3-S: 62-61, E: 93.95%, VPP: 76-81%, VPN: 91-95%, O-DI, AVI-S: 25-50%, E: 95.96%, VPP: 67.72%, VPN: 81-87%, Q-V5 6-S: 41-97%, E: 95.96%, VPP: 67.72%, VPN: 81-87%, D superdescend ST-DI, DII, AVI-S: 77-86%, E: 87.89%, VPP: 91-94%, superdescend ST-DI-DII-DIII: 36-90%, E: 95.96%, VPP: 86-95%, VPN: 90-94%, superdescend ST-DII, DIII, AVI e infradescend AVI-S: 77-81%, E: 86%, VPP: 89-90%, VPN: 91-93%, Q-DII, AVI-S: 64-77%, E: 92-91%, VPP: 78-81%, VPN: 86-91%. Lesión de tres vasos evaluada con infradescend inferior del ST-S: 28-15%, E: 96.97%, VPP: 67.87%, VPN: 91-94%. **CONCLUSIONES:** el electrocardiograma es útil en la detección de lesiones obstructivas coronarias si se asocia a factores de riesgo y datos clínicos, ya que con frecuencia los valores predictivos no son suficientemente elevados, además de la variación interpretativa, siendo más útil para DA y CA.

Eficacia del tratamiento empírico con cefepime contra ceftriaxona más amikacina en pacientes con fiebre y neutropenia grave. **Castillo-Martínez J., Muñoz-García E., Osorio A., Estrada E., Manjarrez-Teller H., Sánchez-Correa E., Cedillo de la Cruz J., Javer-González E., Fuentes-Alfonso E.** Hospital de Infectología, Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México DF. **Introducción:** El riesgo de desarrollar infección en pacientes con cáncer hematológicos durante la quimioterapia es de 40% a 70% de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad subyacente y esquema de quimioterapia empleada. La absencia inicial del paciente con fiebre y neutropenia es la forma de predilección para cultivo y el inicio de terapia antimicrobiana de amplio espectro por vía intravenosa, los cuales se utilizan de acuerdo al patrón epidemiológico local. **Objetivo:** Comparar la eficacia del tratamiento con cefepime contra la combinación ceftriaxona/amikacina en pacientes con fiebre y neutropenia grave. **Materiales y Métodos:** El estudio se llevó a cabo en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin o leucemia aguda con fiebre y neutropenia grave (<500 células/mm<sup>3</sup>). Los casos se asignaron de forma aleatoria a uno de los tratamientos en estudio: cefepime (2 g i.v. 12 horas o ceftriaxona (2 g i.v. q8 horas) más amikacina (1 g i.v. q24 horas). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Los resultados se analizaron mediante  $\chi^2$  y t de Student. **Resultados:** Se incluyeron noventa pacientes que cursaron con 117 episodios febriles. Al grupo de monoterapia con cefepime se asignaron 63 episodios febriles y 51 al grupo de combinación. La tasa de éxito de cefepime fue de 86% (54 de 63 episodios febriles) mientras que con el tratamiento combinado fue de 87% (47 de 54 episodios febriles). La tasa de fracaso fue de 14% (9 de 63 episodios febriles) y de 13% (7 de 54 episodios febriles), respectivamente. No se observaron diferencias significativas en las reacciones adversas. **Conclusiones:** No se observó diferencia significativa en la tasa de éxito del tratamiento con pacientes con linfoma no Hodgkin o leucemia aguda que presentan fiebre y neutropenia grave después de la quimioterapia de manera que podemos concluir que la eficacia y seguridad fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

TESIS CON FALLA DE CONTROL



**EFFECTO DE LA PIOGLITAZONA EN DIABETICOS MEXICANOS DE  
DIFICIL CONTROL, A PESAR DE CONTROL DIETETICO Y  
FARMACOLOGICO ADECUADO.**

Dr. Víctor Hugo Olmedo Canchola  
Dra. Rosa Elena del Ángel Cruz  
Dr. Manuel Ramiro Hernández  
Dr. Jaime Díaz Gozzer

## **INTRODUCCION**

Las tiazolidinedionas (TZD) son un nuevo grupo de medicamentos utilizado para el control de la diabetes. El mecanismo básico de acción de estos medicamentos se basa en su efecto antihiperglucemiante al disminuir la resistencia a la insulina en los tejidos blanco. Aunado a este efecto sensibilizador de la insulina, se ha visto que tienen efecto directo sobre lipoproteínas. Hasta la fecha actual se han comercializado tres fármacos de este tipo: rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona; éste último retirado del mercado por su riesgo de hepatotoxicidad.

Con relación a pioglitazona, se han realizado diversos estudios, principalmente en poblaciones japonesas y norteamericanas; quedando claramente establecido que es un medicamento seguro y eficaz para el control de la diabetes como monoterapia o en combinación con otros fármacos (insulina, metformina, y sulfonilureas). Sin embargo, no existe información respecto al comportamiento que la pioglitazona tiene en poblaciones latinoamericanas, ni en enfermos de difícil control glicémico a pesar de un apego adecuado de dieta y terapia farmacológica convencional.

## **OBJETIVO**

Investigar la eficacia de la PIOGLITAZONA para mantener niveles adecuados de glicemia en ayuno y Hemoglobina Glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) en enfermos con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), que previo a la administración de PIOGLITAZONA no habían logrado mantener niveles óptimos de  $HbA_{1c}$  utilizando dieta, hipoglucemiantes orales, antihiperglucemiantes y/o insulina.

## **METODOLOGIA**

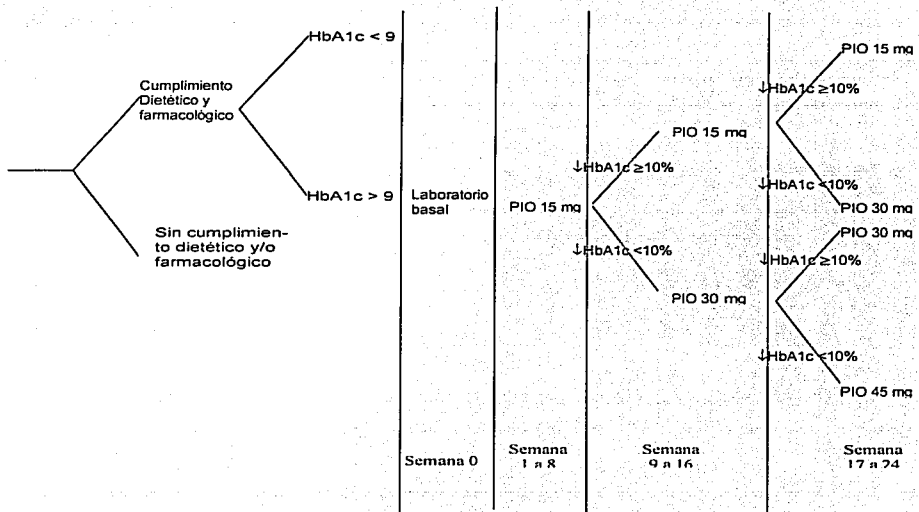
### **TIPO DE ESTUDIO**

Ensayo clínico controlado anidado en una cohorte de diabéticos tipo 2, que mantuvieron niveles subóptimos de  $HbA_{1c}$  después de un seguimiento de 6 meses con tratamientos convencionales de dieta, ejercicio físico y tratamiento farmacológico convencional. La cohorte de diabéticos tipo 2 de donde se obtuvieron los pacientes del estudio, correspondieron a 144 enfermos que participaron en el estudio "FACTORES QUE INFLUYEN EN LA FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DIETÉTICO EN LOS ENFERMOS CON DM2". En

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

esta cohorte los enfermos tuvieron un seguimiento durante 6 meses, tiempo durante el cual realizaron visitas médicas periódicas cada dos meses y controles para verificar el cumplimiento dietético, peso, talla, y determinaciones de laboratorio donde se ha monitorearon los niveles de HbA<sub>1c</sub>, glicemia en ayuno, colesterol total y triglicéridos.

## DISEÑO DEL ESTUDIO



## CRITERIOS DE INCLUSION

- Enfermos pertenecientes a la cohorte del estudio sobre "FACTORES QUE INFLUYEN EN LA FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DIETÉTICO EN LOS ENFERMOS CON DM2".
- De cualquier sexo.
- Con edades entre 40 y 80 años.
- Residentes en la ciudad de México.
- Que mantuvieron niveles de HbA<sub>1c</sub> > 9% durante 6 meses, a pesar de llevar una dieta adecuada para diabético, según su edad, talla, peso y actividad física.
- Que cumplieran con la prescripción farmacológica establecida por el médico.
- Que aceptaran participar en el estudio y firmaran la Carta de Consentimiento Informado.

ESTADO CON  
FALLA DE ORIGEN

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Enfermos que hubieran presentado previamente cualquier tipo de reacción adversa a tiazolidinedionas.
- Enfermos que durante los dos meses previos utilizaron cualquiera de las tiazolidinedionas disponibles en el mercado.
- Enfermos que antes de iniciar el estudio tuvieran elevaciones de: Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO), Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP), Bilirrubina Total (BT), o Fosfatasa Alcalina (FA) mayor o igual a 2.5 los niveles normales de cualquiera de ellos.
- Aquellos que con niveles de creatinina  $\geq 1.8$  mg/dl.
- Enfermos con cardiopatía isquémica inestable.
- Enfermos con hipertensión arterial descompensada.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Enfermos que durante el periodo de estudio desarrollaron cetoacidosis diabética o tuvieran niveles de glicemia  $> 250$  mg/dl.
- Enfermos que fueron hospitalizados por cualquier razón.
- Enfermos en quienes debió incrementarse el tratamiento farmacológico para control de la diabetes, excepto los incrementos planeados de Pioglitazona.
- Enfermos a quienes se debió reducir la cantidad total de kilocalorías previamente establecida.
- Enfermos que no lograron completar el periodo establecido de estudio.

### **PROCEDIMIENTOS**

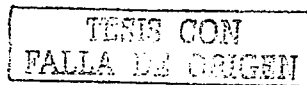
#### **SEMANA 0**

Solicitud de exámenes de laboratorio:

- Glicemia
- Hemoglobina glucosilada
- BUN y Creatinina
- Colesterol total, de alta y baja densidad
- Triglicéridos
- Transaminasa glutámico pirúvica y glutámico oxalacética
- Bilirrubinas y Fosfatasa Alcalina
- Examen General de Orina

A los enfermos que llenaron los criterios de elegibilidad se les solicitó que firmaran la Carta de Consentimiento Informado, y aquellos que aceptaron participar en el estudio se incluyeron en el presente protocolo.

En esta visita se registraron variables demográficas (sexo y edad); somatométricas (peso, talla, TA, FC); de la enfermedad (tiempo de evolución de la diabetes y tratamiento, enfermedades concomitantes y tratamientos utilizados); y variables de control (los exámenes de laboratorio solicitados).





### SEMANA 1 A 8

Administración de 15 mg diarios de Pioglitazona, adicionalmente al tratamiento farmacológico y dietético previamente establecido para control de la diabetes.

### SEMANA 9 A 16

Los enfermos que mantuvieron niveles de HbA<sub>1c</sub> iguales o con disminución inferior al 10% de la cifra previa, recibieron 30 mg diarios de Pioglitazona.

Los enfermos que lograron niveles de HbA<sub>1c</sub> o con disminución mayor o igual al 10% de la cifra previa, continuaron con 15 mg diarios de Pioglitazona.

### SEMANA 17 A 24

Los enfermos que mantuvieron niveles de HbA<sub>1c</sub> iguales o con disminución inferior al 10% de la cifra previa, recibieron 15 mg diarios más de Pioglitazona con relación a la cantidad que venían recibiendo previamente.

Los enfermos que lograron niveles de HbA<sub>1c</sub> o con disminución mayor o igual 10% de la cifra previa, continuaron con la dosis diaria previamente establecida de Pioglitazona.

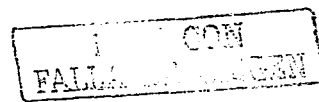
En las semanas 8, 16 y 24 a todos los enfermos se les realizó un examen clínico general, que incluyó: peso, TA, FC, y exploración física. Se les interrogó específicamente sobre síntomas adicionales que hubieran presentado, enfermedades concomitantes y se anotó cualquier modificación en el tratamiento dietético o farmacológico. A todos se les practicaron los siguientes exámenes de laboratorio:

- Glicemia
- Hemoglobina glucosilada
- BUN y Creatinina
- Colesterol total, de alta y baja densidad
- Triglicéridos
- Transaminasa glutámico pirúvica y glutámico oxalacética
- Bilirrubinas y Fosfatasa Alcalina
- Examen General de Orina

En cada una de estas visitas se registraron las variables somatométricas (peso, TA, FC); de la enfermedad (modificaciones en el tratamiento, enfermedades concomitantes y tratamientos utilizados); y variables de control (los exámenes de laboratorio solicitados). Todos los datos fueron almacenados en una base de datos electrónica para su análisis posterior.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

El procesamiento estadístico se realizó mediante el software estadístico SPSS versión 11. Para describir las Variables demográficas y somatométricas (sexo, edad, peso, talla, TA, FC) se utilizaron promedios y desviación estándar. Con el peso y talla se obtuvo una nueva variable que corresponde al índice de Masa Corporal (IMC), utilizando la siguiente fórmula:  $IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$ . Los cambios que presentaron estas variables fueron



evaluados mediante la prueba de rangos relacionados de Wilcoxon en cada una de las determinaciones con los datos previos inmediatos.

Las Variables de Control (exámenes de laboratorio solicitados), fueron utilizados para probar la eficacia de la pioglitazona. Se utilizó ANCOVA de 2 vías para comparar los cambios obtenidos desde la basal, grupo de tratamiento e interacción de tratamiento. Las comparaciones intratratamiento se realizaron con la prueba de rangos relacionados de Wilcoxon en cada una de las determinaciones con los datos previos inmediatos.

De todas las variables cuantitativas continuas se obtuvieron intervalos de confianza al 95% de cada uno de los promedios obtenidos.

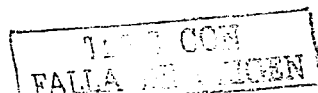
## **RESULTADOS**

El estudio fue realizado en la Clínica Londres, después de haber sido aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética de la Institución, del 01 de julio del 2001 al 31 de marzo del 2002.

Para el presente estudio inicialmente se integró una cohorte de 52 enfermos que reunían los criterios de inclusión establecidos, pero de éstos tres fueron eliminados; las razones de la eliminación son las siguientes: un enfermo cambió de residencia a la semana 16; y dos fueron hospitalizados, uno por infección de vías urinarias en la SEMANA 8 y otro para colocación de prótesis de cadera en la SEMANA 16. La cohorte final quedó constituida por un total de 49 diabéticos tipo 2, sus características al ingreso se muestran en la **Tabla 1**. Los enfermos presentaban HbA<sub>1c</sub> por arriba del 9 % al ingresar al estudio, con pruebas de función renal y hepática dentro de parámetros normales.

Como se estableció en el protocolo, de la SEMANA 0 a la SEMANA 8 todos los enfermos recibieron 15 mg de pioglitazona en una sola dosis matutina. Para la SEMANA 8, doce enfermos (24.49 %) lograron un descenso igual o superior al 10 % de la cifra previa de HbA<sub>1c</sub>, por lo cual continuaron recibiendo la misma dosis de pioglitazona (15 mg); a los otros 37 enfermos (75.51%), por no haber logrado el descenso del 10 % o más en la HbA<sub>1c</sub>, se les incrementó la dosis de pioglitazona a 30 mg diariamente. A partir de la SEMANA 17, cinco enfermos (10.20 %) continuaron recibiendo 15 mg de pioglitazona; veintidós enfermos (42.85 %) se encontraban con 30 mg de pioglitazona y los veintitrés restantes (46.94 %) recibieron 45 mg de pioglitazona.

Las modificaciones de las variables de control (estudios de laboratorio solicitados) a lo largo de las 24 semanas de estudio se muestran en la **Tabla 2**. Los análisis aquí mostrados presentan los cambios con respecto al período previo inmediato, y en la última columna se hace al análisis de las modificaciones globales. Puede observarse que de la SEMANA 0 a la SEMANA 8, mientras los enfermos recibían 15 mg de pioglitazona, no hubo ningún cambio estadísticamente significativo en las variables estudiadas. Sin embargo, en la SEMANA 16 se aprecia disminución de la glicemia respecto a las cifras observadas en las semanas previas, con  $p < 0.0001$ , esta misma situación se encontró en los niveles de colesterol y triglicéridos, sin que en la HbA<sub>1c</sub> hubiera una correspondencia similar. Ninguno de los sujetos estudiados logró niveles de HbA<sub>1c</sub> considerados como óptimos. También en este período se presentó un incremento (que estadísticamente fue significativo con  $p < 0.05$ ) de TGO, TGP y BD pero sin que se llegaran a rebasar en ningún momento los valores considerados como normales para estos parámetros; tampoco se observaron cambios que correlacionaran clínicamente con estos hallazgos. A la SEMANA 24 estos cambios continuaron siendo similares. Al analizar el cambio global que sufrió la HbA<sub>1c</sub> observamos que el descenso de la misma, después de 24 semanas de utilizar



pioglitazona fue estadísticamente significativo con una  $p$  de 0.00022, aunque no llega a alcanzar los niveles que se consideran ideales para enfermos con DM2.

Respecto a BUN y creatinina no encontramos modificaciones que estadísticamente fueran significativas.

De los enfermos que recibieron 15 mg de pioglitazona ninguno presentó efectos adversos atribuibles al medicamento; de los que recibieron 30 mg de pioglitazona el 50% presentó edema bimalear en algún momento de su tratamiento; y de los que recibieron 45 mg del medicamento en estudio el 35 % cursó con edema bimalear. En todos los enfermos que cursaron con edema maleolar éste desapareció en un tiempo máximo de dos semanas.

En el examen general de orina realizado secuencialmente no se encontraron cambios que pudieran atribuirse al uso de la pioglitazona.

El peso y el índice de masa corporal permanecieron sin cambios estadísticos significativos a lo largo de las 24 semanas que duró el estudio.

### **ANALISIS**

La dosis de 15 mg de pioglitazona no logró disminuir de manera estadísticamente significativa los niveles de glicemia ni de  $HbA_{1c}$  en este grupo de enfermos. Solamente a partir de 30 mg de pioglitazona se observaron decrementos significativos en ambas variables. Los cambios en glicemia y  $HbA_{1c}$  se muestran en la **Figura 1**. El motivo por el cual ningún enfermo logró llegar a niveles óptimos de  $HbA_{1c}$  consideramos que es debido a que el tiempo de seguimiento fue insuficiente, dado la cinética que sigue la  $HbA_{1c}$ .

Con relación al BUN y creatinina no observamos cambios importantes. El comportamiento de estos parámetros se muestra en la **Figura 2**.

Con respecto al comportamiento del colesterol total y los triglicéridos observamos disminución estadísticamente significativa; sin embargo, respecto a las HDL nosotros no encontramos el incremento que en otras publicaciones han sido relatadas. Los cambios se presentan en la **Figura 3**

Las elevaciones de TGO y TGP, aun cuando mostraron significancia estadística, no tuvieron correlación clínica permaneciendo siempre dentro de los rangos considerados como normales para tales variables, en ningún caso se elevaron por arriba del 35 % del valor inicial. La misma situación se observó en el comportamiento de las bilirrubinas; por lo cual el fármaco continuó utilizándose. Ver la **Figura 4**.

De los efectos secundarios atribuibles al uso de la pioglitazona, únicamente destaca el edema bimalear ligero, el cual desapareció al cabo de dos semanas de utilizar el medicamento.

### **CONCLUSIONES**

En el presente estudio la pioglitazona demostró ser eficaz para reducir los niveles de glicemia en ayuno y la  $HbA_{1c}$  en combinación con la terapia farmacológica habitual. Sin efectos adversos importantes que obligaran a suspender su uso.

Consideramos que la dosis ideal para el manejo de la DM2 se encuentra en rangos de 30 a 45 mg diariamente.

Como ya ha sido reportado previamente, es importante el monitoreo de TGO y TGP ante la posibilidad de daño a nivel hepático.

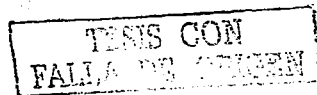


Tabla 1. Características de los enfermos a su ingreso al estudio.

| Categorías por edad<br>(en años) | Sexo    |        |        | Total |        |        |        |        |
|----------------------------------|---------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
|                                  | Mujer   | Hombre |        |       |        |        |        |        |
| 40 - 49                          | 6       | 3      |        | 9     |        |        |        |        |
| 50 - 59                          | 7       | 2      |        | 9     |        |        |        |        |
| 60 - 69                          | 12      | 6      |        | 18    |        |        |        |        |
| 70 - 79                          | 12      | 1      |        | 13    |        |        |        |        |
| Total                            | 37      | 12     |        | 49    |        |        |        |        |
|                                  | Mujeres |        |        |       |        |        |        |        |
|                                  | Hombres |        |        |       |        |        |        |        |
|                                  | Mínimo  | Máximo | Media  | DE    | Mínimo | Máximo | Media  | DE     |
| Edad (años)                      | 41.00   | 79.00  | 61.38  | 10.56 | 41.00  | 75.00  | 56.83  | 11.39  |
| Peso (kg)                        | 55.00   | 84.00  | 71.12  | 9.85  | 65.30  | 83.70  | 73.60  | 7.13   |
| Talla (m)                        | 1.46    | 1.69   | 1.58   | 0.07  | 1.46   | 1.68   | 1.58   | 0.07   |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )         | 22.85   | 36.05  | 28.65  | 3.76  | 24.35  | 36.03  | 29.55  | 4.30   |
| Glucosa (mg/dl)                  | 172.00  | 293.00 | 222.97 | 36.85 | 184.00 | 283.00 | 229.75 | 40.82  |
| HbA1c (%)                        | 9.20    | 11.70  | 10.55  | 0.73  | 9.30   | 12.10  | 10.48  | 0.84   |
| BUN (mg/dl)                      | 12.00   | 29.00  | 19.49  | 5.24  | 14.00  | 29.00  | 20.33  | 5.09   |
| Creatinina (mg/dl)               | 0.40    | 1.60   | 1.00   | 0.35  | 0.40   | 1.30   | 0.91   | 0.30   |
| Colesterol total (mg/dl)         | 179.00  | 315.00 | 246.62 | 36.92 | 179.00 | 317.00 | 251.33 | 42.18  |
| HDL                              | 29.00   | 65.00  | 48.59  | 10.25 | 30.00  | 60.00  | 46.58  | 9.74   |
| LDL                              | 65.00   | 218.00 | 143.14 | 36.24 | 68.00  | 205.00 | 147.33 | 42.23  |
| Triglicéridos                    | 114.00  | 406.00 | 272.51 | 92.45 | 118.00 | 416.00 | 284.83 | 106.36 |
| TGO (UI)                         | 10.00   | 44.00  | 26.16  | 12.14 | 10.00  | 44.00  | 28.83  | 9.81   |
| TGP (UI)                         | 16.00   | 44.00  | 29.97  | 8.55  | 13.00  | 39.00  | 26.33  | 9.18   |
| BD (mg/dl)                       | 0.10    | 0.30   | 0.20   | 0.08  | 0.10   | 0.30   | 0.23   | 0.09   |
| BI (mg/dl)                       | 0.10    | 0.60   | 0.38   | 0.18  | 0.10   | 0.60   | 0.32   | 0.19   |
| FA (UI)                          | 45.00   | 145.00 | 90.19  | 29.45 | 43.00  | 128.00 | 83.42  | 31.08  |

TEXTO CON  
FALLA EN SERVIDOR

Tabla 2. Modificaciones de las variables de control según las semanas de tratamiento con pioglitazona

| PRUEBA                   | SEMANA 0 |      |        |       | SEMANA 8 |      |        |       |                 | SEMANA 16 |     |      |        |       | SEMANA 24       |         |     |      |        | p global |                 |        |         |
|--------------------------|----------|------|--------|-------|----------|------|--------|-------|-----------------|-----------|-----|------|--------|-------|-----------------|---------|-----|------|--------|----------|-----------------|--------|---------|
|                          | Min      | Máx  | Media  | DE    | Min      | Máx  | Media  | DE    | IC95%           | p         | Min | Máx  | Media  | DE    | IC95%           | p       | Min | Máx  | Media  |          | DE              | IC95%  | p       |
| Glucosa (mg/dl)          | 172      | 293  | 224.63 | 37.54 | 152      | 309  | 226.31 | 41.67 | 214.64 - 237.98 | 0.8343    | 82  | 248  | 167.22 | 52.69 | 152.47 - 181.97 | <0.0001 | 81  | 206  | 150.1  | 40.63    | 138.72 - 161.48 | 0.075  | 0       |
| HbA <sub>1c</sub> (%)    | 9.2      | 12.1 | 10.53  | 0.75  | 8.5      | 12.6 | 10.42  | 1.22  | 10.08 - 10.76   | 0.5923    | 7.5 | 13.9 | 10.25  | 1.59  | 9.8 - 10.70     | 0.5541  | 6.6 | 13.2 | 9.59   | 1.51     | 9.17 - 10.01    | 0.0377 | 0.00022 |
| BUN (mg/dl)              | 12       | 29   | 19.69  | 5.16  | 12       | 29   | 21.22  | 5.2   | 19.76 - 22.68   | 0.1470    | 12  | 27   | 19.33  | 4.93  | 17.95 - 20.71   | 0.0679  | 12  | 29   | 19.69  | 5.16     | 18.25 - 21.13   | 0.7248 | 1       |
| Creatinina (mg/dl)       | 0.4      | 1.6  | 0.98   | 0.34  | 0.4      | 1.6  | 1.04   | 0.35  | 0.94 - 1.14     | 0.3915    | 0.5 | 1.8  | 1.18   | 0.37  | 1.08 - 1.28     | 0.0573  | 0.4 | 1.6  | 0.98   | 0.34     | 0.88 - 1.08     | 0.0064 | 1       |
| Colesterol total (mg/dl) | 179      | 317  | 247.78 | 37.87 | 148      | 349  | 244.2  | 51.74 | 229.71 - 258.69 | 0.6969    | 95  | 299  | 199.47 | 63.41 | 181.72 - 217.22 | 0.0002  | 96  | 299  | 201.43 | 57.39    | 185.36 - 217.50 | 0.8729 | 0.00001 |
| HDL                      | 29       | 65   | 48.1   | 10.06 | 22       | 81   | 46.02  | 13.44 | 42.26 - 49.78   | 0.3881    | 35  | 49   | 41.29  | 4.35  | 40.07 - 42.51   | 0.0225  | 35  | 49   | 42.84  | 4.08     | 41.70 - 43.98   | 0.072  | 0.00133 |
| LDL                      | 65       | 218  | 144.16 | 37.37 | 21       | 255  | 142.06 | 59.12 | 125.51 - 158.61 | 0.834     | 12  | 232  | 122.39 | 63.3  | 104.67 - 140.11 | 0.1152  | 6   | 228  | 124.04 | 61.28    | 106.88 - 141.20 | 0.896  | 0.05394 |
| Triglicéridos            | 114      | 416  | 275.53 | 95.03 | 88       | 532  | 278.59 | 111.2 | 247.45 - 309.73 | 0.8838    | 102 | 248  | 177.1  | 49.86 | 163.14 - 191.06 | <0.0001 | 102 | 247  | 170.55 | 46.19    | 157.62 - 183.48 | 0.5016 | 0       |
| TGO (UI)                 | 10       | 44   | 26.82  | 11.57 | 13       | 51   | 29.1   | 9.71  | 26.38 - 31.82   | 0.2934    | 18  | 59   | 39.33  | 12.19 | 35.92 - 42.74   | <0.0001 | 18  | 59   | 39.18  | 12.44    | 35.63 - 42.57   | 0.9264 | 0       |
| TGP (UI)                 | 13       | 44   | 29.08  | 8.75  | 13       | 51   | 29.12  | 10.22 | 26.63 - 31.99   | 0.9834    | 13  | 68   | 37.96  | 17.52 | 33.05 - 42.87   | 0.0022  | 11  | 68   | 40.1   | 15.79    | 35.68 - 44.52   | 0.5269 | 0.00006 |
| BD (mg/dl)               | 0.1      | 0.3  | 0.21   | 0.08  | 0.1      | 0.3  | 0.2    | 0.08  | 0.18 - 0.22     | 0.5376    | 0.2 | 0.5  | 0.34   | 0.12  | 0.31 - 0.37     | <0.0001 | 0.2 | 0.5  | 0.34   | 0.12     | 0.31 - 0.37     | 1      | 0       |
| BI (mg/dl)               | 0.1      | 0.6  | 0.37   | 0.18  | 0        | 0.3  | 0.17   | 0.1   | 0.14 - 0.20     | 0         | 0.1 | 0.4  | 0.22   | 0.1   | 0.19 - 0.25     | <0.0001 | 0.1 | 0.4  | 0.26   | 0.12     | 0.23 - 0.29     | 0.0763 | 0.00062 |
| FA (UI)                  | 43       | 145  | 88.53  | 29.67 | 41       | 156  | 90.57  | 33.99 | 81.05 - 100.09  | 0.7523    | 71  | 129  | 98.04  | 17.8  | 93.06 - 103.02  | 0.058   | 70  | 126  | 101.33 | 15.89    | 96.88 - 105.78  | 105.78 | 0.00953 |

TRABO CON FALLA DE ORIGEN

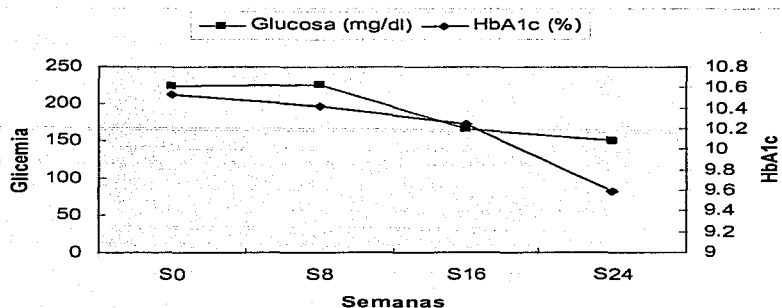


Figura 1. Cambios en la glicemia y hemoglobina glucosilada.

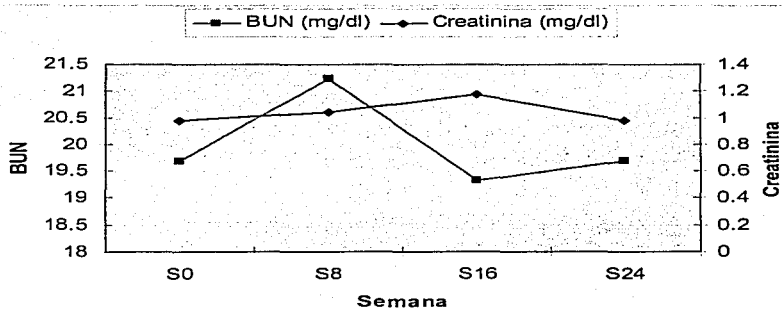


Figura 2. Cambios en el BUN y creatinina.

TIENE CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS PERTENECE A  
DE LA BIBLIOTECA

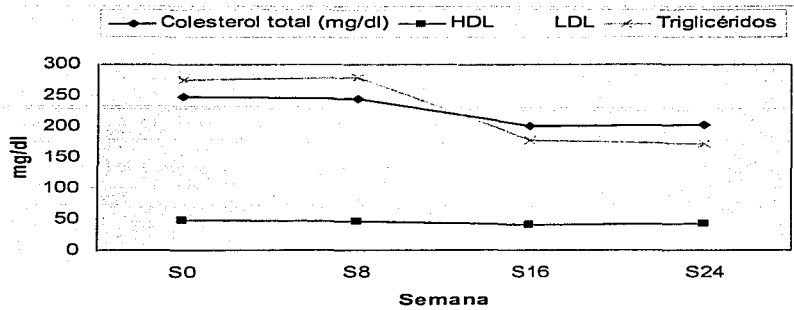


Figura 3. Cambios en los lípidos.

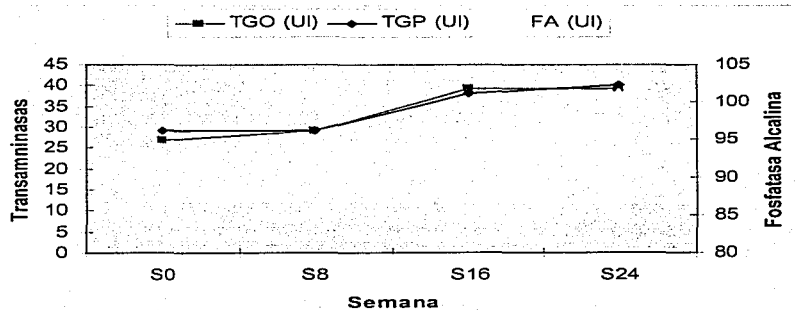


Figura 4. Cambios en las transaminasas y fosfatasa alcalina.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS

- 1.- Kipnes MS , Krosnick A , Rendell MS, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001;111:10-17.
2. – Kaneko T ,Baba S, Toyota T , et al. Dose finding study of AD —4833 in NIDDM patients on treatment with a sulfonylurea drug. *The Japanese J Clin and Experimental Medicine* 1997;74(5):1278-1306.
- 3.- Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, et al .Pioglitazone Hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics* 2000;22(12):1395-1409.
- 4.- Egan J, Rubin C, Maticen A, Pioglitazone 027 Study Group. Combination therapy with pioglitazone and metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A117.
- 5.- Rubin C, Egan J, Schneider R, Pioglitazone 014 Study Group. Combination therapy with pioglitazone and insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A110.
- 6.- Ikeda H, Taketomi S, Sugiyama Y, et al. Effects of pioglitazone on glucose and lipid metabolism in normal and insulin resistant animals. *Arzneimittelforschung Drug Res* 1990;40(2 pt.1):156-162.
- 7.- Sohda T, Momose Y, Meguro K, et al. Studies on antidiabetic agents. Síntesis and hypoglycemic activiti of 5-[4-(pyridylalkoxy)benzyl]2,4-thiazolidinediones. *Arncemittelforschung Drug Res* 1990;40(1):37-42.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN