

11213

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**


FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

**“RESPUESTA A LA METFORMINA VERSUS
PIOGLITAZONA DE LA RESISTENCIA A LA
INSULINA EN EL SINDROME DE OVARIOS
POLIQUISTICOS. REPORTE PRELIMINAR”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA
P R E S E N T A:
DRA. ADLEMY DE JESUS ARAUJO MENDEZ**

TUTORES DE LA TESIS:


DR. JORGE VICTOR YAMAMOTO CUEVAS
Médico Endocrinólogo adscrito al
Servicio de Endocrinología del HGM


Dra. Eulalia Valdez Liaz
Profesora Titular del Curso de Postgrado

MÉXICO, D.F.

2005

m343595



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, D. F.

'RESPUESTA A LA METFORMINA VERSUS PIOGLITAZONA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS. REPORTE PRELIMINAR'

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. ADLEMY DE JESUS ARAUJO MENDEZ

[Firma manuscrita]



HOSPITAL GENERAL

MEXICO, D. F.

2005

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS	8
METODOLOGÍA	9
MATERIAL Y MÉTODOS	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	17
ANEXOS	18
BIBLIOGRAFÍA	26

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Adelmo de Jesús Arayo Méndez

FECHA: 27 - Abril - 2005

FIRMA: 

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es la patología endocrinológica más frecuente en las mujeres en edad reproductiva, que se caracteriza por trastornos menstruales y estados de hiperandrogenismo y resistencia a la insulina.

OBJETIVO GENERAL. Comparar la respuesta a la Metformina vs Pioglitazona en disminuir la resistencia a la insulina en el SOP.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se estudiaron mujeres con SOP, formando al azar dos grupos de tratamiento, un grupo recibió Metformina 500 mg VO c/12 hrs y el otro grupo recibió Pioglitazona 15 mg VO c/24 hrs. Ambos durante 6 meses (junio –diciembre 2004). Se midieron testosterona libre, LH, FSH, relación LH/FSH, insulina, glucosa plasmática en ayunas, cálculo de HOMA, colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL al inicio y al final del tratamiento. El índice de masa corporal (IMC) fue medido al inicio del estudio, durante las visitas médicas bimensuales y al final del estudio. Se valoró la respuesta del tratamiento sobre la disminución de la resistencia a la insulina (mediante el cálculo de HOMA) y del hiperandrogenismo, así como sus efectos en la relación LH/FSH, IMC y los lípidos.

RESULTADOS. Ambos grupos disminuyeron la resistencia a la insulina mostrando mayor reducción del HOMA el grupo de Pioglitazona que el de Metformina (39.5% vs 28.7% respectivamente), sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. El hiperandrogenismo también disminuyó en ambos grupos, siendo el mayor efecto el grupo de Metformina que el de Pioglitazona (63.4% vs 61.7% respectivamente) lo que fué estadísticamente significativo. También se observó reducción en la relación LH/FSH con respecto a la basal en ambos grupos (27.4% pioglitazona vs 24% metformina). El IMC incrementó 3.8% con la Pioglitazona y disminuyó 1.9% con la Metformina. En ambos grupos los triglicéridos descendieron (12.6% pioglitazona vs 13.8% metformina), en tanto que las HDL incrementaron (36.2% pioglitazona vs 6.2% metformina). Las LDL disminuyeron con la Metformina 2.3% y aumentaron con la Pioglitazona 2.4%. No se presentaron efectos colaterales.

CONCLUSIONES. La Pioglitazona mostró mejor respuesta para disminuir la resistencia a la insulina que la Metformina. En la disminución del hiperandrogenismo se observó mejor respuesta con la Metformina que con la Pioglitazona.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es la endocrinopatía más común que afecta a mujeres en etapa reproductiva en un 5-10%. Stein y Leventhal fueron los primeros en descubrir este síndrome en 1935. El SOP es un estado hiperandrogénico crónico que se caracteriza por síndrome de resistencia a la insulina (SRI), trastornos menstruales (oligomenorrea, amenorrea), infertilidad, hirsutismo, y riesgo incrementado de Diabetes Mellitus, Enfermedad Cardiovascular y Cáncer Endometrial.¹

Varias teorías se han propuesto para explicar la patogénesis del síndrome: a) un defecto en la acción y secreción de insulina, b) un defecto neuroendocrino primario que aumenta la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH, c) un defecto en la síntesis de andrógenos que aumenta la producción de andrógenos ováricos y d) un defecto en el metabolismo del cortisol que resulta en la producción de andrógenos adrenales.² Son múltiples los mecanismos fisiopatológicos involucrados, teniendo particular énfasis su relación con la resistencia a la insulina.

Son varios los mecanismos que contribuyen a la resistencia a la insulina: resistencia a la acción de la hormona en el tejido periférico, disminución de su depuración a nivel hepático y una sensibilidad pancreática incrementada. La acción de la insulina es mediada a través de su receptor de tirosina cinasa. La autofosforilación de la tirosina aumenta la actividad del receptor, en tanto la fosforilación de la serina, inhibe su actividad.²

Dunaif reportó que el Síndrome de Resistencia a la Insulina (SRI) resulta de un defecto de la acción de esta hormona caracterizado por la fosforilación anormal de una serina en el receptor de insulina.³ La hipersinsulinemia en el SOP fue reconocida a mediados de los 80.⁴

La fosforilación de la serina también parece modular la actividad de las enzimas que participan en la esteroidogénesis adrenal y ovárica. Por lo que el defecto a este nivel es capaz de producir tanto resistencia a la insulina como hiperandrogenismo.²

No está claro si el SOP es una consecuencia de un defecto específico en la acción de la insulina o de la hiperinsulinemia adaptativa. Una opinión ampliamente aceptada es que el síndrome podría ser causado por estimulación de la esteroidogénesis ovárica como resultado de los niveles incrementados de la insulina asociada con la insulinoresistencia.³

Las mujeres con SOP con frecuencia muestran anomalías metabólicas implicadas en el riesgo cardiovascular, por ejemplo el riesgo de infarto del miocardio aumenta 7 veces más. La fuerte relación del SRI y el SOP está implicada en el deterioro de tolerancia a la glucosa o incluso diabetes. La prevalencia de intolerancia a la glucosa reportada del 40% en adolescentes con SOP es igual para los adultos lo que sugiere que esta anomalía está presente desde edades tempranas.⁴ Norman reportó una conversión del 2.2% al año de la tolerancia normal de la glucosa a intolerancia de la misma y de intolerancia a la glucosa a diabetes del 8.7% al año en mujeres con SOP, así como su recuperación en el 50% a la tolerancia normal de la glucosa cuando reciben tratamiento con sensibilizadores de insulina.³ Las mujeres con SOP tienen un alto riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 y esta enfermedad tiende a presentarse en etapas tempranas alrededor de la tercera o cuarta década de la vida.

Las mujeres hiperandrogénicas e hiperinsulinémicas tienen un riesgo incrementado de dislipidemia. La anomalía lipídica más común es la disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y elevación de los triglicéridos (TG).

La obesidad se ha reportado en un 50-65% de los pacientes con SOP y puede incrementar la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia.¹

La hiperandrogenemia per se refleja una disfunción metabólica y tendencia hacia la intolerancia a la glucosa.⁴ La acantosis nigricans es un marcador de resistencia a la insulina. Este dato clínico se encuentra en un 30% de mujeres hiperandrogénicas.¹

El SOP no necesariamente significa anomalía metabólica como la intolerancia a la glucosa, muchas mujeres con SOP parecen ser endocrinológicamente normales con hirsutismo e irregularidades menstruales.⁴

No es esencial la presencia de ovarios poliquísticos para este síndrome, de hecho se ha observado que sólo el 67-86% de las pacientes tienen quistes ováricos por ultrasonido, este dato es más un signo del SOP y no un criterio diagnóstico de la enfermedad.¹ Los quistes ováricos pueden ser mejor detectados por USG transvaginal que transabdominal. Es importante diferenciar bien un quiste (diámetro mayor de 10mm) de un folículo (2-10mm de diámetro).⁵ El criterio ultrasonográfico para detectar quistes ováricos es la presencia de 10 ó más quistes de 2-8 mm de diámetro en la periferia del estroma ovárico.²

Este síndrome inicia tan pronto como la mujer empieza a menstruar y los criterios para su diagnóstico son los siguientes: 1) disfunción ovulatoria, caracterizada por oligomenorrea o amenorrea, 2) hiperandrogenemia (niveles séricos de andrógenos elevados en las pruebas de laboratorio), manifestado como acné, hirsutismo, alopecia, y 3) exclusión de cualquier otra endocrinopatía causante de hiperandrogenismo y anovulación.²

El término hiperandrogenismo designa una producción excesiva de andrógenos por el ovario o las suprarrenales o una conversión aumentada de andrógenos a partir de precursores esteroideos por ciertos tejidos periféricos o una tasa aumentada de utilización por los tejidos que responden a los andrógenos. El hallazgo más habitual asociado a hiperandrogenismo ovárico es precisamente el Síndrome de Ovarios Poliquísticos.⁵ La hormona luteinizante (LH) elevada y la resistencia a la insulina son dos de las aberraciones endocrinas comúnmente vistas en esta patología.¹ La insulina elevada potencia la secreción de andrógenos ováricos estimulada por LH.⁵ Ya sea directamente actuando como una cogonadotropina que aumenta la actividad de la LH a nivel del receptor ovárico o indirectamente aumentando la amplitud de los pulsos de LH.² Por otro lado la acción deteriorada de la insulina condiciona hiperinsulinismo la cual produce disminución en la síntesis de dos importantes proteínas de unión: proteína fijadora de la IGF-I (IGFBP-I) y globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG), con el consecuente exceso de hormonas sexuales (andrógenos ováricos) circulantes. La causa genética de la elevación de la LH es desconocida. Es interesante hacer notar que ninguna de estas situaciones la elevación de LH o resistencia a la insulina por sí solas son suficientes para explicar la patogénesis de la enfermedad. Se ha evidenciado que la LH

alta y la hiperinsulinemia trabajan sinérgicamente causando crecimiento del ovario, producción de andrógenos y formación de quistes en el ovario.¹

El SOP constituye una causa infrecuente de esterilidad primaria, pero no lo es tanto como causa de abortos tempranos. Cualquier trastorno del crecimiento y el desarrollo folicular puede producir un folículo inadecuado y un cuerpo amarillo deficiente. Las causas específicas comprenden una concentración inadecuada de hormona foliculoestimulante (FSH) al principio del ciclo y/o una deficiencia de receptores de LH en las células del cuerpo amarillo.⁵

El hirsutismo puede ser definido como la presencia de pelo en regiones donde usualmente no se encuentra en la mujer. La escala de Ferriman-Gallowey evalúa 9 sitios anatómicos y cada sitio puede ser graduado desde 0 (ausencia de pelo) hasta 4 (abundante crecimiento del pelo), para obtener una cifra máxima de 36 puntos, 8 ó más puntos sugieren exceso de andrógenos. El sólo incremento de los niveles de andrógenos no justifica el hirsutismo, sino el incremento en el metabolismo periférico de los mismos, esto explica porque algunas mujeres son hirsutas y otras no. Las pruebas endocrinas a realizar deben incluir mediciones de PRL, TSH, útiles para descartar enfermedad hipofisaria o tiroidea como causa de anovulación. Las gonadotropinas deben ser medidas LH, FSH, una elevación de FSH puede ayudar a descartar una insuficiencia ovárica prematura en una mujer con amenorrea. Los niveles de testosterona total, dehidroepiandrosterona (DHEA) son útiles para evaluar la presencia de una neoplasia productora de andrógenos. En el SOP el nivel de testosterona total es <200 ng/dl y la DHEA es <800 mcg/dl cifras mayores de cualquiera de las dos sugieren tumor virilizante. La 17-hidroxiprogesterona (17OH-progesterona) se emplea para descartar hiperplasia adrenal congénita (HAC). Niveles menores de 2 ng/ml son normales, mayores a 5 ng/ml es diagnóstica de HAC. Para descartar Sx. Cushing se puede medir cortisol urinario de 24 hrs y/o prueba de supresión nocturna con DXM.

Dada la estrecha relación del SOP con la resistencia a la insulina, agentes sensibilizadores de la insulina han sido empleados en su tratamiento mostrando eficacia en tratar la anovulación e infertilidad de estas pacientes al disminuir obviamente la resistencia a la insulina. Dos de estos agentes han sido la Metformina y la Troglitazona, ésta última retirada del mercado por su efectos tóxicos sobre la glándula hepática, por lo que hasta el momento el agente de elección es la metformina, sin embargo otras tiazolidendionas como la Pioglitazona y Rosiglitazona no han sido estudiadas.¹

La metformina es una biguanida oral que ha sido empleada desde 1957, pero fue hasta 1995 en que se aprobó su uso en los E.U., su mecanismo de acción por el cual disminuye la glucosa y lípidos es hasta ahora incierto. Parece ser que su sitio primario de acción es la mitocondria del hepatocito donde rompe la cadena respiratoria de oxidación. Es efectiva solo en presencia de insulina circulante, mejorando la acción de ésta en el hígado. Su mecanismo incluye disminución de la producción hepática de glucosa por disminución de la gluconeogénesis e incrementar la utilización de glucosa mediada por insulina en el músculo esquelético y adiposo.

Datos recientes reportan que la proteína cinasa alfa2 activada por el AMPc regula en forma negativa los efectos del síndrome metabólico. Tiene efecto antiinflamatorio, disminuyendo los ácidos

grasos libres un 10-30% disminuyendo con ello el sustrato de la gluconeogénesis. Promueve una modesta reducción de peso o estabilización del mismo. Disminuye la grasa corporal total y visceral. Al mejorar la acción de la insulina disminuye los niveles de andrógenos e incrementa los niveles de estradiol, lo cual clínicamente se relaciona con mejoría del hirsutismo, regulación de los ciclos menstruales e inducción de la ovulación sola o en combinación con clomifeno. La dosis generalmente empleada es de 1000 a 2000 mg /día. Sus efectos colaterales suelen ser gastrointestinales, éstos suelen ser transitorios y reversibles con la reducción o suspensión del fármaco.⁶

Las tiazolidinedionas son una nueva clase de sensibilizadores de insulina. La Rosiglitazona y Pioglitazona son de la misma clase de la Troglitazona, aprobadas ambas en 1997 en E.U. Esta última fue retirada del mercado en el año 2000 debido a daño hepatocelular idiosincrásico que condicionaba Insuficiencia Hepática Fulminante. El mecanismo de acción de las tiazolidinedionas está bajo investigación. Activan el factor de transcripción llamado receptor activado proliferador de peroxisoma (PPAR), el cual es miembro de una superfamilia de receptores nucleares involucrados en la expresión y modulación de genes que responden a la insulina y a su metabolismo intermedio. El mecanismo por el cual las tiazolidinedionas mejoran la acción de insulina incluye estimulación directa de la captación de glucosa mediada por insulina y disposición de ésta en el músculo esquelético por medio de activar el mecanismo de transporte de la glucosa, así como estimular la síntesis de glucógeno y la oxidación de la glucosa. La expresión de los PPAR- γ es mayor en adipositos que en músculo esquelético, por lo que promueven la diferenciación del adiposito de un depósito visceral metabólicamente activo al tejido adiposo subcutáneo menos activo metabólicamente, mejorando con ello la sensibilidad a la insulina. También disminuyen los niveles de ácidos grasos libres. Los PPAR- α están involucrados en el metabolismo de lipoproteínas y ácidos grasos. El metabolismo de las tiazolidinedionas ocurre en el sistema citocromo P450. La pioglitazona se emplea a dosis de 15 a 45 mg una vez al día. Entre sus efectos adversos destaca la hepatotoxicidad, ganancia de peso relacionado con incremento de la grasa corporal a expensas del tejido periférico adiposo con disminución de la grasa visceral.

Todavía no han sido probadas las tiazolidinedionas actuales para el tratamiento del SOPQ.⁶

JUSTIFICACIÓN

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es el padecimiento endocrino más común de la mujer en etapa reproductiva en un 5-10%. Actualmente tiene particular interés su relación con la resistencia a la insulina. El SOP puede ser visto desde tres categorías: clínico, endocrino y metabólico. La LH elevada y la resistencia a la insulina son dos de las aberraciones endocrinas comúnmente vistas en esta patología. La acción deteriorada de la insulina condiciona niveles elevados de la hormona la cual produce elevación de andrógenos sexuales en sangre. Se ha evidenciado que la LH alta y la hiperinsulinemia trabajan sinérgicamente causando crecimiento del ovario, producción de andrógenos y formación de quistes en el ovario.

Dada la estrecha relación del SOPQ con la resistencia a la insulina, agentes sensibilizadores de la insulina han sido empleados en el tratamiento del SOPQ para disminuir la resistencia a la insulina. Dos de estos agentes han sido la Metformina y la Troglitazona, ésta última retirada del mercado por sus efectos tóxicos sobre la glándula hepática. Una nueva tiazolidinediona, Pioglitazona ha mostrado eficacia similar a la Troglitazona pero con efectos tóxicos mínimos y está actualmente empleándose en el tratamiento de la DM-2, pero poco estudiada y valorada en el tratamiento del SOPQ.

En la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital General de México se atiende a una población de pacientes con este síndrome, algunas de las cuales ya reciben tratamiento con un sensibilizador de insulina.

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la respuesta de la Pioglitazona comparada con la Metformina sobre la resistencia a la insulina en el tratamiento del Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la respuesta de la Metformina versus Pioglitazona sobre la resistencia a la insulina en el tratamiento del Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Valorar la respuesta de la Metformina comparada con la Pioglitazona en disminuir la resistencia a la insulina en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos.
- Valorar la respuesta de la Metformina comparada con la Pioglitazona en disminuir el hiperandrogenismo en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

HIPÓTESIS

- La Pioglitazona disminuye la resistencia a la insulina más que la Metformina en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos.
- La Pioglitazona disminuye el hiperandrogenismo más que la Metformina en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

METODOLOGÍA

Diseño del Estudio:

Estudio clínico prospectivo, comparativo, aleatorizado.

Criterios de Inclusión:

Mujeres entre 18 y 30 años de edad con el diagnóstico de Síndrome de Ovarios Poliquísticos, referidas al servicio de endocrinología para estudio de una de las siguientes situaciones: obesidad, trastorno menstrual (oligomenorrea o amenorrea), infertilidad, hirsutismo.

El diagnóstico de SOP se realizó con 2 ó más de los siguientes criterios:

- 1) anovulación crónica (oligomenorrea y/o determinación de progesterona menor de 10),
- 2) hiperandrogenemia (testosterona libre por arriba del rango normal para la mujer),
- 3) resistencia a la insulina (cálculo de HOMA ≥ 3.5)
- 4) relación LH/FSH ≥ 2
- 5) obesidad (IMC ≥ 30)
- 6) obesidad visceral (CC ≥ 88 cm)
- 7) exclusión de otros trastornos endocrinológicos como Síndrome de Cushing, Disfunción Tiroidea, Hiperprolactinemia, Hiperplasia Suprarrenal o Tumores productores de andrógenos, (mediante la determinación basal de cortisol urinario de 24 hrs, pruebas de función tiroidea, prolactina, 17OH-progesterona, DHEA y DHEAS, reportadas en rangos normales).

Criterios de Exclusión:

No participaron en el estudio aquellas pacientes que presentaron cualquier situación mórbida (Diabetes, Hipertensión, Otra Endocrinopatía, Enfermedad Cardiovascular, Enfermedad Renal, Hepatopatía, etc), o que estaban bajo ingesta de cualquier medicación.

Criterios de Eliminación:

Se eliminaron del estudio aquellas pacientes que dejaron de acudir a sus citas durante el estudio, suspendieron la medicación evaluada por motivos personales o por efectos colaterales de los mismos.

Variabes:

Independientes: tratamiento recibido, Metformina y Pioglitazona.

Dependientes: hiperandrogenismo y resistencia a la insulina al final del tratamiento.

Definición de las Variables

Metformina: sensibilizador de insulina del tipo biguanida, presentación en cápsulas de 500 mg.

Pioglitazona: sensibilizador de insulina del tipo tiazolidinediona, presentación en tabletas de 15 mg.

Hiperandrogenismo: Niveles séricos de Testosterona libre elevados sobre su valor normal de acuerdo a la referencia del laboratorio.

Resistencia a la Insulina: medido mediante el modelo homeostático:

$$\text{HOMA} \left(\frac{\text{glucosa mmol} \times \text{insulina mU/ml}}{22.5} \right) = \geq 3.5$$

Población y Muestra:

Población de pacientes mujeres en edad fértil en quienes se confirmó el diagnóstico de Síndrome de Ovarios Poliquísticos por los criterios ya mencionados.

MATERIAL Y MÉTODO

Se seleccionaron a 14 pacientes que llegaron a la consulta externa de Endocrinología por problemas de obesidad, infertilidad, trastorno menstrual, hirsutismo. Se les realizaron mediciones plasmáticas de progesterona, testosterona libre, LH, FSH, con el fin de confirmar hiperandrogenemia y anovulación.

Se investigó resistencia a la insulina por medio del modelo de homeostasis (HOMA)*, para ello se requirió de la medición de insulina sérica y glucosa sérica en ayuno.

En todas ellas se midieron niveles de Estradiol, TSH, T3L, T4L, prolactina, 17OH-progesterona, DHEA, DHEAS y cortisol urinario de 24 hrs., para descartar otras endocrinopatías, esto mediante el reporte de los niveles séricos dentro de los rangos normales propuestos por el laboratorio.

En todas se realizó ultrasonido pélvico en busca de quistes ováricos.

Aquellas en quienes se confirmó el diagnóstico de SOP participaron en el estudio bajo la autorización de su consentimiento informado.

Se formaron dos grupos al azar para recibir: **grupo 1) Metformina 500 mg vía oral dos veces al día, grupo 2) Pioglitazona 15 mg vía oral una vez al día**

La valoración clínica de las pacientes se llevó a efecto mediante visitas médica antes de iniciar el tratamiento, durante el mismo en forma bimensual y al final del tratamiento.

En la primera visita se realizó: 1) historia clínica completa, 2) examen físico que incluyó medición de tensión arterial, Índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, relación cintura/cadera, clasificación del hirsutismo mediante la escala de Ferriman-Gallwey, 3) estudios de laboratorio: biometría hemática completa, química sanguínea, glucosa plasmática en ayuna y posprandial, colesterol total, triglicéridos, HDL-C, LDL-C mediante el cálculo de Friedewald (CT-HDL-TG/5) y pruebas funcionales hepáticas, 4) Electrocardiograma, 5) USG pélvico.

Las siguientes visitas se hicieron cada 2 meses y al final del tratamiento donde se revaloraron los puntos 2) y 3) y se investigaron la presencia de efectos colaterales del tratamiento como náuseas, vómitos, dispepsia, elevación de las transaminasas hepáticas.

Las mediciones de testosterona libre plasmática, LH, FSH y el cálculo de HOMA se realizó al inicio y al final del tratamiento.

Los puntos finales que se investigaron fueron: disminución de la resistencia a la insulina (disminución del HOMA a cifra menor del cálculo basal), regularización de los ciclos menstruales, disminución del hirsutismo (menor puntaje de la escala F-G del puntaje basal), disminución del IMC en relación al basal, disminución del hiperandrogenismo (disminución de la testosterona libre en relación a la cifra basal) y normalización o disminución de la relación LH/FSH.

Se investigó toxicidad de los medicamentos, principalmente elevación de transaminasas (TGO y TGP) hepáticas 2 veces ó más su valor basal.

* $(\text{glucosa mmol} \times \text{insulina mU/ml})$

22.5

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron medidas de tendencia central para describir los resultados en promedio de cada una de las variables de estudio.

Debido al tamaño de la muestra, se emplearon pruebas no paramétricas. La prueba de Wilcoxon para analizar la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo antes y después del tratamiento en cada uno de los grupos.

La prueba U de Mann-Whitney para comparar la diferencia estadística de los resultados entre los dos grupos de tratamiento.

Un valor estadísticamente significativo era una $p < 0.05$.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS 10.0.

RESULTADOS

De 14 pacientes que se seleccionaron, solamente 10 mujeres completaron el estudio. Tres pacientes fueron excluidas, en dos de ellas se detectó hipotiroidismo subclínico por TSH elevada y T4L en rangos normales pero sin datos clínicos de hipofunción tiroidea. La tercera paciente presentó niveles de transaminasas hepáticas elevadas más de 2 veces su valor normal, en relación a un cuadro de intoxicación medicamentosa no específica que había presentado tres semanas previas de entrar al protocolo. Una paciente inició el estudio, pero dejó de acudir a partir de su segunda cita de seguimiento, por lo que eliminó del estudio.

Con las 10 mujeres participantes se formaron 2 grupos al azar: grupo 1, de 5 mujeres que recibieron Metformina 500 mg VO c/12 hrs y grupo 2, de 5 mujeres que recibieron Pioglitazona 15 mg VO c/24 hrs, ambos durante 6 meses.

La edad promedio de las pacientes fue de 20.8 años (18-29 años). Una paciente tenía antecedente de madre con trastorno menstrual (oligomenorrea). 4 pacientes tenían antecedentes de familiares de primer grado con Diabetes Mellitus tipo 2 y de Hipertensión Arterial Sistémica en 2 pacientes. En 9 pacientes existían familiares de primer grado con obesidad.

En 5 mujeres se detectó acantosis nigricans en axilas y cuello, 3 del grupo Pioglitazona y 2 del grupo de Metformina.

En las 10 pacientes se realizó USG pélvico al inicio del tratamiento, en 4 de ella se detectaron quistes ováricos por el ultrasonido, en las 6 restantes no se evidenciaron los quistes.

En la **tabla 1** se muestran las características basales de las pacientes.

Todas presentaban oligomenorrea y tenían hirsutismo con un valor promedio de 9.1 en el puntaje de F-G (8-13 puntos). Se regularizaron los ciclos menstruales desde los dos meses de tratamiento en las 10 pacientes de ambos grupos, 9 de ellas mantuvieron ciclos regulares hasta el final del tratamiento, una paciente se regularizó durante 4 meses continuos y en el sexto mes tuvo ausencia de sangrado menstrual, se realizó incluso una prueba inmunológica del embarazo siendo la misma negativa, por lo que consideramos de nuevo oligomenorrea. Esta paciente pertenecía al grupo de Pioglitazona. El grado de hirsutismo no se modificó en ninguno de los grupos tratados, no hubo disminución en el puntaje de F-G en ninguna de las pacientes.

Las 10 pacientes del estudio tenían obesidad grado III con un promedio de IMC de 39.7 (32-48.8), y peso promedio de 81 kg (75.2-98.5 kg).

El grupo de Pioglitazona mostró elevación del IMC en las 5 pacientes, un 3.8% comparado con el grupo de Metformina que contrariamente disminuyó el IMC 1.9% en 4 pacientes, en una de ellas no hubo cambios. Los resultados se muestran en la **tabla 2**.

Las 5 mujeres del grupo de Metformina y 3 mujeres del grupo de Pioglitazona presentaban hiperandrogenismo (por elevación de los niveles séricos de testosterona libre) al inicio del estudio. En ambos grupos se observó una disminución de los niveles de testosterona libre al final del tratamiento, un 63.4% en el grupo de Metformina (análisis de Wilcoxon $p = 0.043$) y un 61.7% en el grupo de Pioglitazona (análisis de Wilcoxon $p = 0.042$), siendo significativa la disminución en

ambos grupos de forma individual. La diferencia entre ambos grupos de tratamiento por medio de la U de Mann-Whitney fue una $p = 0.028$ lo que fue estadísticamente significativo. La relación $LF/FSH \geq 2$ solo estuvo presente en 2 pacientes al inicio del tratamiento, pero la relación LH/FSH basal se modificó en los grupos tratados al final del tratamiento, mostrando un mayor porcentaje de disminución en el grupo de Pioglitazona 27.4% en todas las pacientes comparado con el grupo de Metformina que sólo disminuyó el porcentaje de la relación con respecto a la basal un 24% en 3 pacientes, en una paciente de este grupo no hubo cambios en la relación LH/FSH y una paciente contrariamente aumentó la relación. Como se muestra en las **tablas 3 y 4**.

La resistencia a la insulina valorada mediante el HOMA disminuyó en ambos grupos siendo mayor el porcentaje en el grupo de Pioglitazona en un 39.5% comparado con el grupo Metformin en un 28.7%. El análisis de Wilcoxon para cada grupo, mostró una $p = 0.043$ en el grupo Metformina y una $p = 0.042$ en el grupo Pioglitazona, que fue estadísticamente significativo de manera individual, pero de acuerdo a la U de Mann-Whitney con una $p = 0.249$, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Estos resultados guardaron relación directa con la disminución del hiperinsulinismo 37.2% y 25.7% en los grupos Pioglitazona y Metformina respectivamente. Los resultados se muestran en la **tabla 5 y 6**.

Fueron muy notorios los cambios en los niveles de lípidos. Ambos grupos disminuyeron los triglicéridos, el grupo de Pioglitazona 12.6% y el grupo de Metformina 13.8%. Las LDL-C disminuyeron con el Metformina 2.3% en tanto incrementaron con la Pioglitazona 2.4 %. Las HDL-C aumentaron en ambos grupos, siendo mayor el incremento con el grupo Pioglitazona 36.2% que el grupo Metformina 6.2%. Ver **tabla 7**.

No se presentaron efectos colaterales en ninguna de las pacientes.

DISCUSIÓN

Describimos la evolución clínica y de laboratorio de un pequeño grupo de pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos tratados con dos drogas sensibilizadoras de insulina pero de acción diferente, con la finalidad de disminuir la resistencia a la insulina que es el punto fisiopatológico más importante de esta enfermedad y con ello disminuir secundariamente el hiperandrogenismo.

Las mujeres participantes del estudio, 5 de ellas tenían acantosis nigricans, curiosamente eran las que tenían los niveles más altos de insulina sérica al inicio del tratamiento y que traducían resistencia a la hormona. Sólo en 4 mujeres se detectaron quistes ováricos en el USG pélvico transabdominal. Ninguna presentó alteraciones en la glucosa durante todo el estudio. De acuerdo a lo documentado en la literatura el SOP no necesariamente significa anomalía metabólica como la intolerancia a la glucosa, muchas mujeres con SOP parecen ser endocrinológicamente normales con hirsutismo e irregularidades menstruales.³ Tampoco es esencial la presencia de ovarios poliquísticos para este síndrome, de hecho se ha observado que sólo el 67-86% de las pacientes tienen quistes ováricos por ultrasonido, este dato es más un signo del SOP y no un criterio diagnóstico de la enfermedad. Por otro lado la acantosis nigricans es un marcador de resistencia a la insulina. Este dato clínico se encuentra en un 30% de mujeres hiperandrogénicas.¹

Los sensibilizadores de insulina han demostrado que la reducción en los niveles séricos de insulina está asociado a una reducción de la secreción de andrógenos ováricos, además de revertir las anomalías metabólicas y endocrinas acompañantes del Síndrome de Ovario Poliquísticos.²

Como se hace notar en los resultados, los dos fármacos disminuyeron la resistencia a la insulina, la cual se midió mediante el cálculo de HOMA, si bien ninguno de los dos grupos logró disminuir el HOMA por debajo de la cifra normal esperada (≤ 3.5), el porcentaje de disminución al final del tratamiento con respecto a la cifra basal antes del tratamiento fue importante, lo que se reflejó clínicamente en la regularización del ciclo menstrual. El grupo de Pioglitazona mostró mayor disminución de la resistencia a la insulina que el grupo de Metformina (39.5% vs 28.7% respectivamente), lo cual guardó relación directa con la disminución de los niveles de insulina al final del tratamiento. La $p = 0.249$ (U de Mann-Whitney) no mostró diferencia significativa entre los grupos.

En la relación LH/FSH sólo 2 pacientes del grupo de Pioglitazona presentaban una relación LH/FSH > 2 al inicio del tratamiento, en las cuales esta relación se normalizó por debajo de 2 al final del tratamiento. Sin embargo, en el resto de las pacientes del grupo de Pioglitazona también disminuyó la relación LH/FSH al final del tratamiento con respecto al basal. En el grupo de Metformina ninguna de las pacientes cumplía el criterio de la relación LH/FSH ≥ 2 al inicio del tratamiento y sólo en 3 de ellas disminuyó esta relación al final del tratamiento respecto al basal. Por tanto el grupo de Pioglitazona disminuyó en mayor grado esta relación comparado con el grupo de Metformina (27.4% vs 24% respectivamente).

El hiperandrogenismo (niveles séricos de testosterona libre elevados) estuvo presente en las 5 pacientes del grupo Metformina al inicio del estudio, pero sólo en 3 pacientes del grupo de

Pioglitazona. Si bien en todas las pacientes los niveles séricos de testosterona libre disminuyeron al final del tratamiento, siendo mayor el porcentaje en el grupo Metformina que en el grupo Pioglitazona (63.4% vs 61.7% respectivamente), con una $p = 0.028$ (U de Mann-Whitney) lo que fue estadísticamente significativo. En realidad sólo en 3 pacientes del primer grupo los niveles de T_L descendieron a cifras normales esperadas en la mujer, en tanto que en el segundo grupo las 5 mujeres normalizaron las cifras de T_L .

Los cambios observados en el Índice masa corporal, también fueron acorde a lo descrito por la literatura, donde la tiazolidinediona muestra ganancia de peso relacionado con incremento de la grasa corporal a expensas del tejido periférico adiposo con disminución de la grasa visceral.⁵ En tanto la biguanida tiene efecto antilipolítico, disminuyendo los ácidos grasos libres un 10-30% y promueve una modesta reducción de peso o estabilización del mismo disminuyendo la grasa corporal total y visceral. En este estudio el grupo Pioglitazona incrementó el IMC un 3.8% comparado con la disminución del IMC en el grupo Metformina un 1.9%.

En estudios previos se ha demostrado que las mujeres hiperandrogénicas e hiperinsulinémicas tienen un riesgo incrementado de dislipidemia. La anomalía lipídica más común es la disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y elevación de los triglicéridos (TG).¹ En este estudio los cambios en los lípidos mostraron disminución similar de los triglicéridos en ambos grupos, Pioglitazona vs Metformina (12.6% vs 13.8% respectivamente). Lo que guardó relación directa con la elevación de las HDL-C 36.2% para el grupo Pioglitazona versus 6.2% en el grupo Metformin. En tanto que disminuyeron las LDL-C con la Metformina 2.3% y se elevaron con la Pioglitazona 2.4%. Lo que concuerda que al disminuir la resistencia a la insulina mejora el perfil de lípidos.

CONCLUSIONES

El presente estudio mostró al grupo de Pioglitazona tuvo mejor respuesta en disminuir la resistencia a la insulina por medio de la disminución del hiperinsulinismo y del HOMA, así como en disminuir la relación LH/FSH comparado con el grupo de Metformina. Pero desde el punto de vista clínico los efectos sobre la regularización del ciclo menstrual fué similar en ambos. Por el contrario el grupo de Metformina mostró mejor respuesta que el grupo de Pioglitazona en disminuir el hiperandrogenismo. Aunque de manera similar, desde el punto de vista clínico, no hubo respuesta en ninguno de los grupos en disminuir el hirsutismo.

Si bien el estudio únicamente valoró el efecto farmacológico de la biguanida y la tiazolidinediona sobre la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos, creemos necesario una conducta terapéutica que involucre una disciplina en la dieta y una rutina ejercicio para tener mejor efecto en disminuir la resistencia a la insulina y secundariamente mejorar el hiperandrogenismo. También es posible que con una mayor duración en el tratamiento (12 meses) se obtenga mejores beneficios.

Por otro lado, se requieren de estudios con una población mayor para obtener mejores resultados.

ANEXOS

TABLA 1. CARACTERISTICAS BASALES

	P A C I E N T E S									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Edad (años)	18	19	20	20	29	18	21	19	23	21
Peso (kg)	87.5	85.2	98.4	98.5	95.8	75.2	92.6	88.6	94.2	90
IMC (kg/m ²)	33	37.3	39	46	48.8	32	42	34	47	38
*Acantosis nigricans	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-
Hirsutismo (escala F-G)	8	8	8	8	9	13	10	9	10	8
** USG Pélvico	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-

* presencia (+) o ausencia (-) de acantosis nigricans.

**presencia (+) o ausencia (-) de quistes ováricos en el USG pélvico

TABLA 2. INDICE DE MASA CORPORAL (Kg/m²)

Pacientes	GRUPO METFORMINA		GRUPO PIOGLITAZONA	
	Inicio de Tx.	Final deTx.	Inicio de Tx.	Final de Tx.
1	33	32.8	37.3	38
2	39.2	38.6	39.5	42
3	46	45	31.8	32.2
4	34	34	41	43
5	39	37	46	48

TABLA 3. NIVELES DE TESTOSTERONA LIBRE

Pacientes	GRUPO METFORMINA		GRUPO PIOGLITAZONA	
	T _L (ng/dl) Inicio Tx.	T _L (ng/dl) Final Tx.	T _L (ng/dl) Inicio Tx.	T _L (ng/dl) Final Tx.
1	2.7	1.2	0.22	0.17
2	1.8	0.08	0.27	0.20
3	1.6	0.22	0.21	0.13
4	2.1	1.4	1.4	0.18
5	0.30	0.20	0.29	0.22

* niveles normales de la T_L (0-0.25 ng/dl).

TABLA 4.

NIVELES DE LH Y FSH

Pacientes		INICIO DEL TRATAMIENTO			FINAL DEL TRATAMIENTO		
		LH mU/ml	FSH mU/ml	Relación LH / FSH	LH mU/ml	FSH mU/ml	Relación LH / FSH
GRUPO METFORMINA	1	0.44	0.50	0.8	0.40	0.46	0.8
	2	7.1	5.2	1.3	28.7	7.2	3.9
	3	0.98	5.8	0.16	0.62	4.9	0.12
	4	5.2	3.3	1.5	3.8	3.0	1.2
	5	7.4	4.1	1.8	5.3	3.8	1.3
GRUPO PIOGLITAZONA	1	6.1	4.3	1.4	4.2	4.0	1.0
	2	7.8	4.7	1.6	3.6	3.8	0.9
	3	8.8	4.5	1.9	8.5	5.0	1.7
	4	6.8	3.2	2.1	4.6	3.1	1.4
	5	8.9	4.2	2.1	6.4	3.9	1.6

- niveles normales de LH (1 – 11.6 mU/ml)
- niveles normales de FSH (2.8 – 11.3 mU/ml)
- relación LH / FSH (≥ 2)

TABLA 5.

RESISTENCIA A LA INSULINA MEDIANTE HOMA

Pacientes		INICIO DEL TRATAMIENTO			FINAL DEL TRATAMIENTO		
		Glucosa mg/dl	Insulina mcU/ml	HOMA	Glucosa mg/dl	Insulina mcU/ml	HOMA
GRUPO METFORMINA	1	96	129	30.5	97	86.2	20.6
	2	96	27.6	6.5	93	23.8	5.4
	3	97	24.6	5.8	95	18.4	4.3
	4	99	32.2	7.8	96	21.3	5.0
	5	97	28.1	6.7	95	23.6	5.5
16.2 GRUPO PIOGLITAZONA	1	91	41	9.2	94	16.2	3.7
	2	89	41.5	9.1	94	20.6	4.7
	3	94	20.6	4.7	91	12.2	2.7
	4	95	29.4	6.8	97	20.2	4.8
	5	92	28.6	6.4	93	26.4	6.0

* HOMA : $\frac{GPA \text{ mmol} \times \text{Insulina mcU/ml}}{22.5}$

TABLA 6.

NIVELES DE INSULINA

Pacientes		Insulina Pre Tratamiento mcU/ml	Insulina Pos Tratamiento mcU/ml
GRUPO METFORMINA	1	129	86.2
	2	27.6	23.8
	3	24.6	18.4
	4	32.2	21.3
	5	28.1	23.6
GRUPO PIOGLITAZONA	1	41.0	16.2
	2	41.5	20.6
	3	20.6	12.2
	4	29.4	20.2
	5	28.6	26.4

* niveles normales de insulina (6-27 mcU/ml)

TABLA 7.

NIVELES DE LIPIDOS

PACIENTES		TRIGLICERIDOS mg/dl		LDL-C mg/dl		HDL-C mg/dl	
		Inicio Tx	Final Tx	Inicio Tx	Final Tx	Inicio Tx	Final Tx
GRUPO METFORMINA	1	284	201	78	102.8	35	39
	2	166	153	113.8	76.2	30	31
	3	104	99	98.7	101	36	42
	4	186	172	94	82	27	30.5
	5	122	118	82.6	94	41	37
GRUPO PIOGLITAZONA	1	143	138	74.4	81	45	47
	2	116	84	83.8	107.2	29	37
	3	144	112	138.2	130.6	29	39
	4	196	174	104.6	98.2	34.8	45
	5	186	178	87.2	83.4	41.6	46.4

GRÁFICO 1. RESISTENCIA A LA INSULINA MEDIANTE HOMA

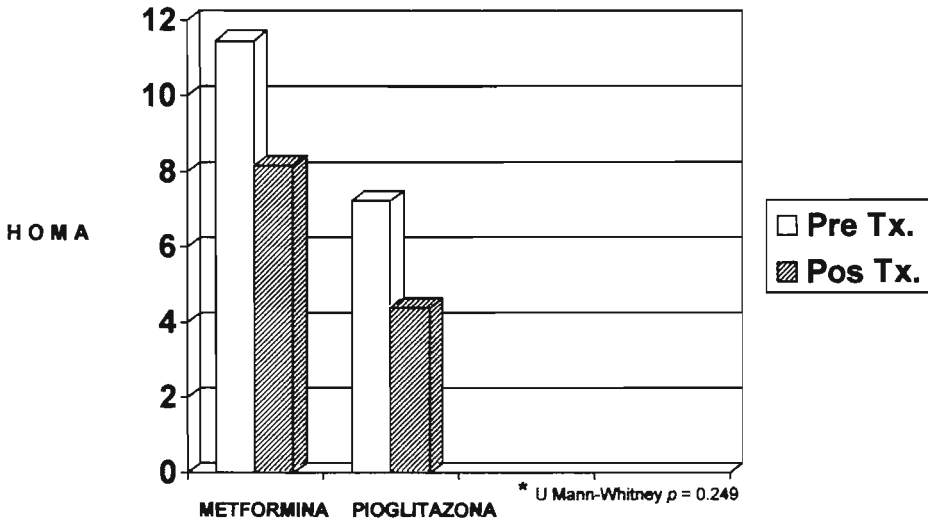


GRÁFICO 2. INDICE DE MASA CORPORAL

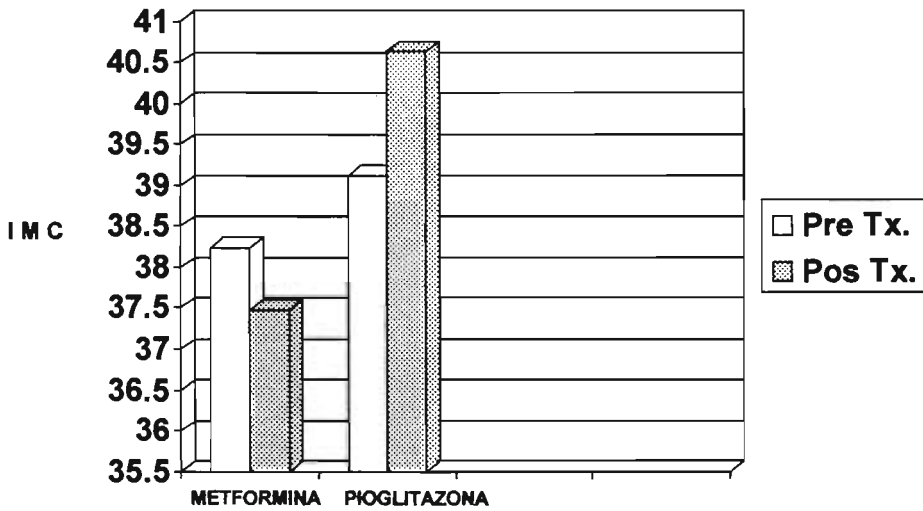


GRÁFICO 3.

TESTOSTERONA LIBRE

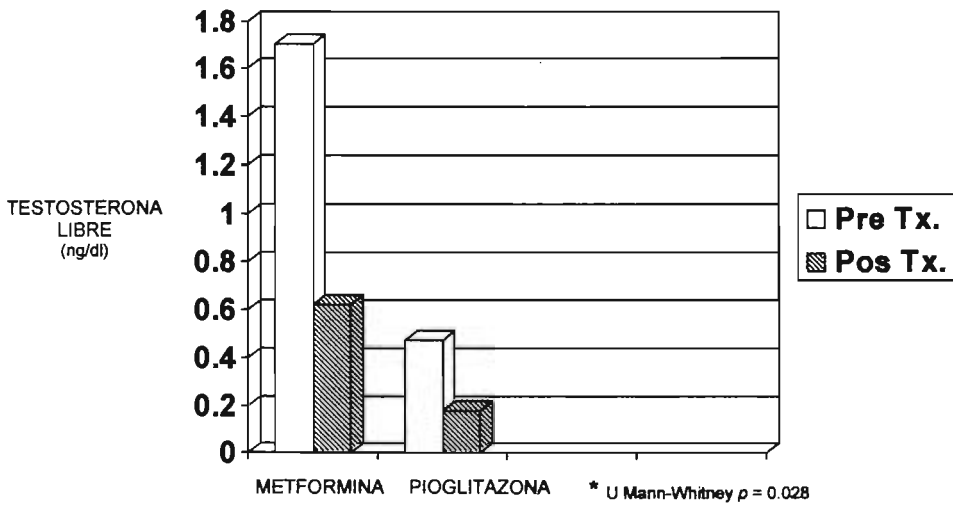


GRÁFICO 4.

RELACIÓN LH / FSH

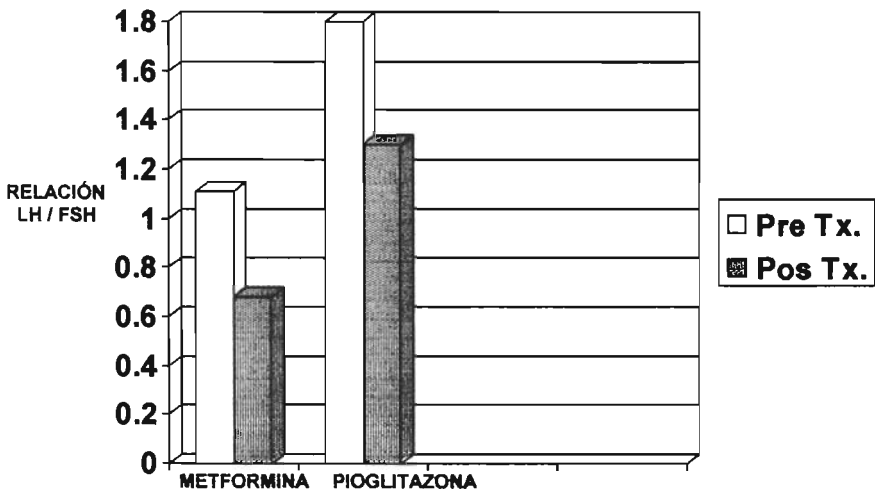
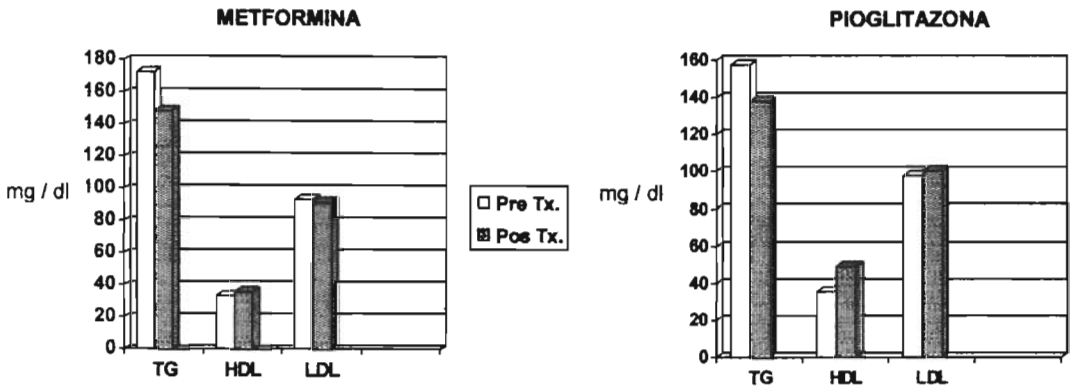


GRÁFICO 5.

NIVELES DE LÍPIDOS



BIBLIOGRAFÍA

1. Mac Pannill, MPAS, PA-C. Polycystic Ovary Syndrome: an Overview. *Medscape* 2002, Topics in Advanced Practice Nursing e Journal 2002;2(3).
2. Tasuola Tsilchorozidou, Caroline Overton, Gerard Conway. The pathophysiology of Polycystic Ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60(1):1-17.
3. Moguetti, Paolo MD. Insulin Resistance: what is its role en the polycystic ovary syndrome? *Reproductive Endocrinology*.
4. Legro, Richard S. MD. Diabetes Prevalence and Risk Factors in Polycystic Ovary Syndrome. *Reproductive Endocrinology*.
5. Alan H. Dechmeyer and James R. Givens. Endocrinología del sistema reproductor femenino adulto. En: Norman Lavin, ed. *Endocrinología y Metabolismo.5ª Ed. España: edit. Marbán. 2003:242-253.*
6. Farhad Zangeneh, Yogish C. Kudva, Ananda Basu. Insulin Sensitizers. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:471-479.
7. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:39-146.
8. Azziz R, Ehrmann D, Legro R, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1626-1632.
9. Baillargeon JP, Luomo MJ and Nestler JE. Insulin Sensitizers for Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(2):325-340.
10. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictor of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165-169.
11. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:1876-1880.
12. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:524-530.
13. Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity alter metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1997;90:392-395.
14. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3299-3306.
15. Lobo RA, Camina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med.* 2000;132:989-993.

AGRADECIMIENTOS

- A los laboratorios ROCHE, por su apoyo en el estudio, proporcionándonos su producto GLUCOPHAGE (metformin) en presentación de cápsulas de 500 mg.
- A los laboratorios LILLY, por su apoyo en el estudio, proporcionándonos su producto ZACTOS (pioglitazona) en presentación de tabletas de 15 mg.