



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD CON CAMPO PRINCIPAL EN  
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

FACULTAD DE MEDICINA

EFFECTO DE UNA INTERVENCIÓN CON ÁCIDOS GRASOS  
POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA OMEGA-3 O CON MAGNESIO EN EL  
PERFIL METABÓLICO DE MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO  
POLIQUÍSTICO Y OBESIDAD. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO.

## TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA

L.N. ARANZA ZALDIVAR DELGADO

TUTORA PRINCIPAL

DRA. MARDIA GUADALUPE LÓPEZ ALARCÓN

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN NUTRICIÓN, UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA,  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLOXXI, IMSS

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2019



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.

El presente trabajo se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI en colaboración con el Servicio de Biología de la Reproducción del Hospital de Gineco-Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional La Raza, el Hospital de la Mujer de la Secretaria de Salud y con la Unidad Operativa del Programa de Maestrías y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México.

## Contenido

1. RESUMEN.....	9
2. MARCO TEÓRICO .....	12
2.1 Síndrome de Ovario Poliquístico.....	12
2.2 Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico.....	12
2.3 Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico.....	15
2.4 Resistencia a la Insulina .....	17
2.5 Métodos diagnósticos de la Resistencia a la Insulina .....	19
2.5.1 Técnica de Clamp Hiperinsulinémico- Euglicémico.....	19
2.5.2 Índices derivados de mediciones de glucosa e insulina en ayuno .....	20
2.5.3 Curva de Tolerancia a la Glucosa Oral .....	22
2.6 Tratamiento para el Síndrome de Ovario Poliquístico.....	22
2.6.1 Metformina .....	24
2.6.2 Cambios en el Estilo de Vida (Dieta y Actividad Física).....	25
2.6.2.1 Composición Dietaría de Macro nutrientes .....	28
2.6.2.3 Otras Alternativas de Tratamiento.....	29
2.6.3.1 Magnesio y Síndrome de Ovario Poliquístico.....	29
2.6.3.2 Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga Omega 3 y SOP .....	32
3. JUSTIFICACIÓN .....	38
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	39
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	40
6.1 Objetivo general.....	40
6.1.1 Específicos:.....	40
6.1.2 Objetivo secundario .....	40
7.1 Hipótesis General.....	41
7.2 Hipótesis Específicas .....	41
8. MATERIAL Y MÉTODOS: .....	42
8.1 Diseño del Estudio .....	42
8.2 Población de estudio.....	42

8.3 Criterios de selección.....	42
8.3.1 Criterios de exclusión.....	42
8.3.2 Criterios de eliminación.....	42
8.4 Tamaño de Muestra.....	43
8.5 Procedimientos:.....	44
8.6 Determinaciones.....	45
8.6.1 Mediciones Antropométricas.....	45
8.6.2 Clamp Hiperinsulinémico-Euglucémico.....	45
8.6.3 Determinaciones bioquímicas.....	46
8.6.4 Dieta.....	47
8.6.5 Apego al tratamiento.....	47
8.7 Definición de variables.....	48
9. ALEATORIZACIÓN DE LA INTERVENCIÓN.....	50
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	50
11. ASPECTOS ÉTICOS.....	52
12. RECURSOS, INFRAESTRUCTURA Y FACTIBILIDAD.....	53
12.1 Recursos e infraestructura.....	53
12.2 Financiamiento.....	53
13. RESULTADOS.....	55
13.1.1 Comparación de las participantes que abandonaron el estudio y las que terminaron el seguimiento.....	58
13.1.2 Características generales de las mujeres que completaron el seguimiento, estratificadas por tipo de tratamiento.....	58
13.1.3 Características de la composición de la dieta.....	61
13.2 Diferencias en las características generales al final del seguimiento.....	62
13.3 Correlaciones univariadas.....	67
13.4 Variables de seguridad.....	67
14. DISCUSIÓN DE RESULTADO.....	69
14.1 Limitaciones.....	72
14.2 Fortalezas.....	73
15. CONCLUSIONES.....	73

15.1 Recomendaciones y futuras investigaciones .....	74
16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: .....	75
17. ANEXOS .....	82
Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado .....	82
Anexo 2. Expediente clínico .....	86
Anexo 3. Recordatorio de 24 horas. Seguimiento.....	87
Anexo 4. Diario de actividad física .....	88
Anexo 5. Consumo de suplemento .....	89
Anexo 6. Parámetros clínicos y ultrasonido .....	90
Anexo 7. Evaluación de actividad física .....	91
Anexo 8. Parámetros bioquímicos y hormonales .....	92

## ÍNDICE DE CUADROS, IMÁGENES Y FIGURAS

### Cuadros

Cuadro 1. Criterios para diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico. ....	12
Cuadro 2. Métodos diagnósticos de resistencia a la insulina .....	20
<i>Cuadro 3. Tratamientos para el síndrome de ovario poliquístico .....</i>	<i>22</i>
Cuadro 4. Variables de estudio.. .....	44
Cuadro 5. Comparación de las características basales de las participantes que abandonaron el estudio y las que terminaron el seguimiento de 3 y 6 meses. ....	52
Cuadro 6. Comparación de las características basales de las participantes que terminaron el seguimiento de 6 meses, estratificadas por tratamiento.....	57
Cuadro 7. Características de la dieta por recordatorio de 24 horas, estratificado por tratamientos.....	55
Cuadro 8. Correlación entre la diferencia en el valor M de clamp vs variables de confusión .....	62
Cuadro 9. Modelo de regresión lineal. Efecto de los tratamientos sobre el valor M de clamp hiperinsulinemico - euglucemico final .....	63

### Imágenes

Imagen 1. Escala visual análoga de Ferriman-Gallwey.....	13
Imagen 2. Síntesis de esteroides ováricos en el Síndrome de ovario poliquístico	15
Imagen 3. Mecanismos por los que EPA y DHA del tejido adiposo .....	32
Imagen 4. Integración de los efectos de EPA y DHA en el metabolismo de hígado, tejido adiposo y musculo .....	33

### Figuras

Figura 1. Síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.....	31
Figura 2. Apego al tratamiento por conteo de cápsulas .....	54
Figura 3. Diferencia en el porcentaje de ácidos grasos saturados y monoinsaturados en la membrana eritrocitaria .....	54
Figura 4. Diferencia en el porcentaje de omega 3 y 6 .....	55
Figura 5. Diferencia en el porcentaje de EPA y DHA .....	55
Figura 6. Diferencia en las concentraciones de magnesio .....	56
Figura 7. Diferencia de peso y porcentaje de grasa .....	60

Figura 8. Diferencia en el perfil lipídico .....	61
Figura 9. Diferencia en el perfil hepático.....	62
Figura 10. Diferencia en la sensibilidad a la insulina por el valor M .....	62
Figura 11. Diferencia en las concentraciones de SHBG.....	63
Figura 12. Diferencia en el hiperandrogenismo por la escala Ferriman.....	63
Figura 13. Diferencia en las concentraciones de hS-PCR.....	64

## Abreviaturas

AGPICLO3: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3  
ALT: Alanina aminotransferasa  
AST: Aspartato aminotransferasa  
CLAMP: Clamp hiperinsulinémico- euglicémico  
CH: Carbohidratos  
DHA: Ácido docosahexaenóico  
DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfato  
DMT2: Diabetes Mellitus tipo 2  
EPA: Ácido eicosapentaenóico  
EVC: Eventos vasculares cerebrales  
FSH: Hormona folículo estimulante  
GGT: Gamma glutamil transpeptidasa  
GnRH: Hormonal liberadora de gonadotropina  
HAS: Hipertensión arterial sistémica  
HOMA-IR: Homeostasis model assesment  
hS-PCR: Proteína C-reactiva de alta sensibilidad  
HDL- C: Lipoproteína de alta densidad  
IGT: Índice de Tolerancia a la glucosa  
IL6: Interleucina 6  
IMC: Índice de Masa Corporal  
Kg: Kilogramo  
LDL-C: Lipoproteína de baja densidad  
LH: Hormona Luteinizante  
Mg: Magnesio  
Mt: Metformina  
O3: Omega 3  
RI: Resistencia a la insulina  
SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales  
SM: Síndrome metabólico  
SOP: Síndrome de ovario poliquístico  
T: Testosterona libre  
TAG: Triacilglicerol  
TG: Triacilglicerol  
TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral Alpha ( $\alpha$ )  
UIMN: Unidad de Investigación Médica en Nutrición

## 1. RESUMEN

**Título.** Efecto de una intervención con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 o con magnesio en el perfil metabólico de mujeres con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Ensayo clínico controlado.

**Antecedentes.** El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) constituye la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva y es un factor de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), enfermedad cardiovascular (ECV), cáncer de endometrio e infertilidad. El sustrato bioquímico del SOP en mujeres con obesidad parece ser la resistencia a la insulina (RI), aunque la evidencia científica sugiere que ésta es independiente de la obesidad, pero no de la distribución central de la grasa. En vista de la alta prevalencia de RI, el tratamiento inicial es con metformina y cambios en el estilo de vida. Sin embargo, el tratamiento con metformina muestra alto índice de deserción debido a sus efectos colaterales.

Existen otras alternativas de tratamiento que incluyen la suplementación con nutrientes que han mostrado ser efectivos en otras patologías asociadas con obesidad y RI, como en el síndrome metabólico, el hígado graso no alcohólico, la hipertensión arterial, dislipidemias, etc., pero no se ha evaluado su efecto en pacientes con SOP. Estas alternativas incluyen la suplementación con nutrientes de reconocido efecto en la inflamación subclínica y la RI como el magnesio (Mg) y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (AGPCL-O3) docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA), los cuales parecen influir también en la síntesis de andrógenos.

**Objetivo.** Evaluar si la suplementación con magnesio o ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 mejora las alteraciones metabólicas de mujeres con obesidad y SOP en un grado igual o mayor al alcanzado con la metformina. El objetivo secundario es determinar el efecto de la suplementación en el perfil hormonal e inflamatorio.

**Diseño.** Ensayo clínico controlado aleatorizado. Mujeres con diagnóstico de SOP de acuerdo con los criterios de Rotterdam, con índice de masa corporal (IMC) >27, que no estuvieran recibiendo ningún tratamiento o suplemento. Al momento de la selección se asignaron de forma aleatoria a tres grupos de tratamiento: G-Mt, recibió 800 mg c/12h de metformina, G-Mg recibió 400 mg diario de óxido de magnesio, G-O3 recibió 3.2g diarios de O3 durante seis meses. Las pacientes se captaron en el Servicio de Biología de la Reproducción del Centro Médico La Raza y del Hospital de la Mujer de la Secretaria de Salud. Aquellas que cumplieron con los criterios de selección y aceptaron participar, se les realizó historia clínica incluyendo un cuestionario de recordatorio de alimentación de 24h y se le asignó una cita en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN), en donde se realizó antropometría, análisis de la composición corporal y distribución de la adiposidad por bioimpedancia eléctrica (InBody) y se les realizó un clamp hiperinsulinémico euglicémico (Clamp HE) para evaluar sensibilidad a la insulina. La primera muestra de sangre obtenida al realizar el Clamp HE se utilizó para determinación basal del perfil de ácidos grasos en los eritrocitos, así como concentraciones séricas de Mg, perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos), glucosa, enzimas hepáticas (ALT, AST y GGT) y para el perfil inflamatorio por proteína C- reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR). Se agendaron citas mensuales en la UIMN para evaluación clínica, adherencia al tratamiento y toma de muestra (solo a los 3 meses de seguimiento); a los seis meses se les repitió el Clamp HE, parámetros en sangre y el análisis de composición corporal en la UIMN.

**Resultados.** Se analizaron 62 participantes (22 Mt, 26 O3 y 15 Mg). Al final del seguimiento, las variables antropométricas se modificaron de forma similar en los tres grupos, el porcentaje de grasa (Mt=-2.9, O3=1.45 y Mg= -1.65 %,  $p=0.07$ ) disminuyeron en los tres grupos. En el perfil lipídico, el grupo O3 disminuyó los niveles de triglicéridos y VLDL respecto al grupo Mt [Mt=-1.5, O3=-25,  $p=0.278$ ; Mt=-0.8, O3= -5,  $p=0.253$ , respectivamente]. El grupo Mg mejoró el perfil hepático respecto al Mt (Mn=-25%;  $95\text{IC}=-2.0, -50.0\%$ ,  $p=0.018$  y Mn=-15;  $95\text{IC}=0, -40\%$ ;  $p=0.038$  para ALT y AST respectivamente).

La sensibilidad a la insulina fue mayor en los tres grupos, siendo el Mg el de mayor ganancia (Mt= 0.335, O3= 0.935, Mg= 1.38,  $p=0.386$ ). Con respecto a los cambios clínicos, la escala Ferriman Gallway disminuyó significativamente en los tres grupos (Mt=0.004, O3=0.001, Mg=0.016 puntos).

**Conclusiones.** La suplementación con omega 3 o con magnesio mejoran la sensibilidad a la insulina por lo menos igual que el grupo metformina. Además, la suplementación con magnesio parece mejorar más el perfil hepático y la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 el perfil lipídico. Ambos tratamientos mejoran metabólicamente a las mujeres con SOP.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Síndrome de Ovario Poliquístico**

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino heterogéneo caracterizado por anovulación, hiperandrogenismo, infertilidad y disfunción metabólica. Cerca del 50% de las mujeres con SOP cursan con obesidad y se estima que en esta condición la prevalencia de SOP incrementa. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016 a medio camino [1] la prevalencia de obesidad es 38.6 % en mujeres mexicanas adultas. Se ha reportado que el SOP afecta al 4–8% de las mujeres en edad reproductiva [2,3]. De la misma manera, se ha observado que en mujeres México- americanas la prevalencia global de SOP aumenta hasta el 13% [4]; sin embargo, específicamente en población mexicana se ha reportado una prevalencia del 12.8% [5].

La obesidad característica del SOP tiene un patrón de acumulación de grasa predominantemente visceral. Al parecer en forma independiente de la obesidad, pero dependiente de la distribución de la grasa, el SOP se ha relacionado con múltiples alteraciones metabólicas como: resistencia a la insulina (RI), intolerancia a la glucosa (IGT), diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), dislipidemias, hipertensión arterial sistémica (HAS), esteatosis hepática, síndrome metabólico (SM), enfermedades cardiovasculares (ECV). Además, algunas alteraciones ginecológicas y hormonales como hiperplasia de endometrio, carcinoma endometrial, infertilidad y/o complicaciones obstétricas, en el caso de lograr un embarazo, preeclampsia, diabetes gestacional y parto pretérmino o aborto [3,6].

### **2.2 Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico**

En un intento por estandarizar el criterio diagnóstico de SOP, diversos comités de expertos como el Instituto Nacional de Consensos en Salud (NIHDC), la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) han propuesto diferentes criterios diagnósticos que tienen como base: 1) hiperandrogenismo, entendiendo como tal las manifestaciones

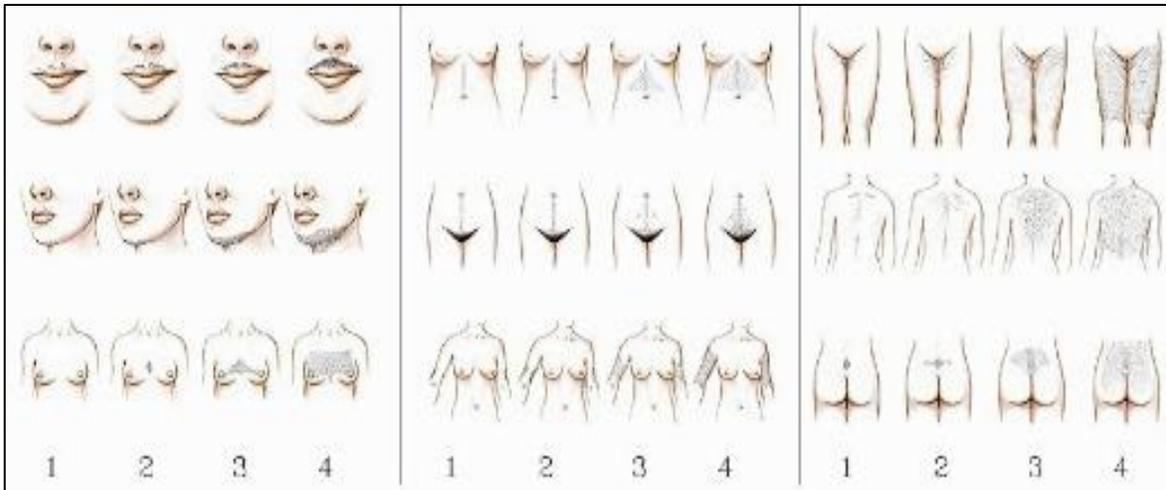
clínicas del exceso de andrógenos incluyendo hirsutismo, acné y alopecia androgénica de patrón masculino, 2) hiperandrogenemia, que se refiere a concentraciones elevadas de andrógenos circulantes, 3) alteraciones menstruales como amenorrea y oligomenorrea y 4) ovarios poliquísticos detectados por ultrasonido [2]. La AES y los NIHCD proponen el hiperandrogenismo y la oligoanovulación como factores indispensables para el diagnóstico de SOP en presencia o ausencia de ovarios poliquísticos, mientras que los criterios de Rotterdam (ASRM, 2003) consideran la presencia de por lo menos dos de los siguientes: a) oligoanovulación o anovulación, b) hiperandrogenismo o hiperandrogenemia y, c) ovarios poliquísticos [7]. El diagnóstico de SOP de acuerdo con los criterios de Rotterdam comprende varios fenotipos: a) SOP severo (oligomenorrea, ovarios poliquísticos e hiperandrogenemia); b) hiperandrogenismo y anovulación crónica (oligomenorrea e hiperandrogenemia); c) SOP ovulatorio (ciclos menstruales normales, ovarios poliquísticos e hiperandrogenemia); y d) SOP leve (oligomenorrea, ovarios poliquísticos e hiperandrogenemia leve) [3]. Sin embargo, es importante mencionar que el diagnóstico de SOP sólo puede establecerse una vez que se hayan excluido otras condiciones médicas que cursen con ciclos menstruales irregulares e hiperandrogenemia, como hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, tumores productores de andrógenos, alteraciones tiroideas y acromegalia. [Cuadro 1]

<b>Cuadro 1. Criterios para diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico.</b>			
<b>Criterios</b>	<b>NIH (1990)</b>	<b>Rotterdam (2003)</b>	<b>AE-PCOS (2006)</b>
Hiperandrogenismo	*	Clínico o bioquímico	(Obligatorio)
Hiperandrogenemia			
Oligoovulación	*	Anovulación	*
Ovarios poliquísticos	*	*	*
Exclusión de otros trastornos	*	*	*
Otras patologías	Hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, Síndrome de Cushing, disfunción tiroidea, hipogonadismo.		

**NIH.** Instituto Nacional de Salud. **Reunión de Rotterdam** la Sociedad de Medicina de la Reproducción (ASRM) y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE). EA-PCOS: Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico.

De acuerdo con los criterios de SOP establecidos por el Consenso de Rotterdam, la disfunción ovárica se define como oligomenorrea a ciclos > 35 días, valorable a partir del tercer año tras la menarquia y hasta la perimenopausia, menos de 8 ciclos menstruales al año. La amenorrea  $\geq$  90 días habiendo descartado previamente un embarazo. Polimenorrea (ciclos menstruales <21 días y ciclos menstruales regulares (26 a 35 días) en ausencia de ovulación. El hiperandrogenismo se puede determinar clínico (hirsutismo, alopecia androgénica y acné) o bioquímicamente (elevación de la testosterona total y libre calculada y/u otros andrógenos como la dehidroepiandrosterona sulfato [DHEAs]). En la morfología poliquística ovárica (al menos uno de los 2 ovarios) se determina mediante el recuento folicular antral  $\geq$  25, contando todos los folículos de 2 a 9 mm de cada ovario, en ausencia de quiste folicular o cuerpo lúteo y volumen ovárico <10ml. La exclusión de otras situaciones clínicas que puedan justificar los síntomas anteriores como la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, tumor productor de andrógenos, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, síndrome de Cushing, fármacos con actividad androgénica. [8]

Independientemente el criterio diagnóstico, el hiperandrogenismo se valora clínicamente con la escala visual análoga de Ferriman - Gallwey que evalúa el grado de hirsutismo en base al crecimiento de vello corporal en las zonas de la piel sensibles a estrógenos, incluyendo labio superior, barbilla, pecho, abdomen alto, abdomen bajo (distribución en rombo del vello genital), cara interna de los brazos, cara interna de los muslos, espalda alta, y espalda baja (glúteos). A cada región se le asigna una calificación numérica entre 1 y 4, en donde 1 es sin vello y 4 es vello abundante y grueso, la calificación máxima posible es de 36 puntos. Se considera hirsutismo con una calificación > 8 puntos de la escala (Figura1) [9]. La escala visual análoga es auto aplicable por el sujeto a estudiar y se confirma por al menos 2 personas debidamente capacitadas para evaluar la prueba.



**Imagen 1. Escala visual análoga de Ferriman-Gallwey.** Evalúa el grado de hirsutismo en base al crecimiento de vello corporal en las zonas de la piel sensibles a estrógenos. [9]

### 2.3 Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico

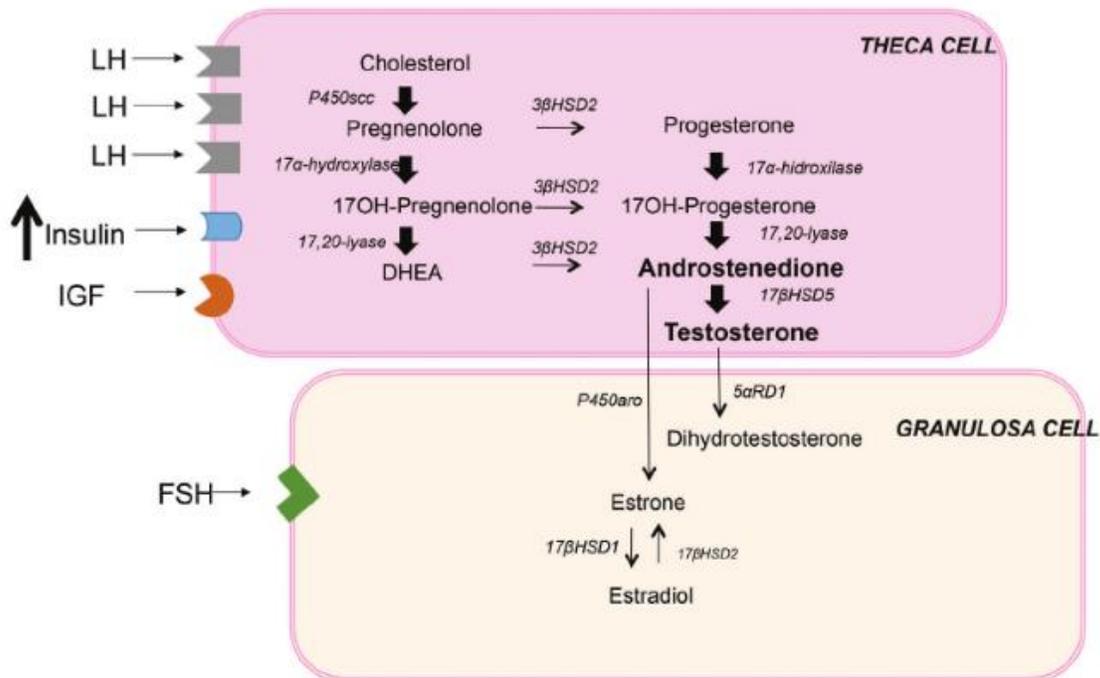
El SOP es un trastorno endócrino metabólico complejo cuya principal base fisiológica es un exceso de producción de andrógenos de origen ovárico (resultante de la interacción de factores relacionadas con enzimas implicadas en la síntesis, secreción y acción), que se traduce en alteraciones reproductivas y metabólicas [8].

La hiperandrogenemia es la característica central en la fisiopatología del SOP, ya que 60-80% de las pacientes presentan aumento en la testosterona (T) y el 25% muestran aumento en la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS). Visto de otra manera, el 80-90% de las pacientes con oligomenorrea tienen algún tipo de hiperandrogenemia [8].

Además, a pesar de que el SOP se considera dentro de los estadios de anovulación normoestrogénica y normogonadotrópica, este síndrome se caracteriza por un marcado aumento en la frecuencia de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) a nivel de eje hipotálamo-hipófisis, ocasionando un pulso mayor de la hormona luteinizante (LH) sobre la hormona folículo estimulante (FSH). El aumento relativo en la secreción de LH, ocasiona una mayor producción de andrógenos en las células de la teca ovárica, mientras que la mayor eficiencia en la

conversión de precursores androgénicos ocasiona una mayor producción de androstenediona a partir de progesterona.

En las células de la teca, la androstenediona puede formar testosterona gracias a la acción de la 17 $\alpha$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, esta secreción de andrógenos en las células de la teca es independiente del estado ovulatorio. Por otra parte, en las células de la granulosa la androstenediona puede ser aromatizada a estrona y posteriormente a estradiol por acción de esta misma enzima. Finalmente, la FSH es la responsable de determinar la cantidad de estrógenos sintetizados a partir de precursores androgénicos, pero esta síntesis si depende del estado ovulatorio [3,7,10]. Interesantemente, la insulina es capaz de interferir en varios puntos de este ciclo [7,10,11,12].



**Imagen 2. Síntesis de esteroides ováricos en el Síndrome de ovario poliquístico.** En comparación con las células de la teca normal, las células de la teca con SOP muestran una expresión incrementada del receptor de LH y una expresión aumentada del gen CYP17A1, lo que lleva a un aumento de la actividad de la 17 $\alpha$ -hidroxilasa y 17,20-liasa, y amplifica la síntesis de andrógenos. Los factores exógenos, como la hiperinsulinemia y los IGF, son hormonas moduladoras que pueden alterar la regulación intra ovárica normal de la esteroidogénesis. [13]

## 2.4 Resistencia a la Insulina

La insulina es una hormona anabólica que desempeña un papel fundamental en el metabolismo de los hidratos de carbono al mantener la glucemia en parámetros normales en el torrente sanguíneo; sus principales funciones son: 1) aumentar la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo al favorecer la translocación del transportador de glucosa GLUT-4 a la membrana celular, 2) aumentar la síntesis de glucógeno hepático y muscular, 3) suprimir la síntesis hepática de glucosa, 4) activar la bomba Na/K ATPasa en el tejido adiposo y muscular, 5) aumentar la síntesis de proteínas, 6) aumentar la captación de aminoácidos y 7) la expresión genética [14]. En el ovario, la insulina actúa en forma sinérgica con la LH al favorecer la producción de andrógenos; mientras que en el hígado disminuye la producción de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) [11,12].

Una vez que la insulina se ha unido con su receptor, se echan a andar dos vías de señalización: 1) la vía de fosfatidilinositol 3-cinasa-proteína cinasa B (PI3K-PKB) que media los efectos metabólicos de la insulina y 2) la vía de la proteína activada por mitógenos cinasa (MAP-K), que media sus efectos mitogénicos y proinflamatorios [11,14]. Parece ser que en el SOP la RI obedece a un defecto posreceptor en la señalización de insulina que afecta las vías metabólicas PI3K-PKB responsable de la translocación de GLUT-4 a la membrana de las células insulino dependientes, más no a las vías mitogénicas. Se ha postulado que este mismo defecto además aumenta la producción ovárica de andrógenos [10]. Sin embargo, cualquiera que sea la vía afectada, en el SOP el hiperinsulinismo compensatorio incrementa la producción de andrógenos ováricos y disminuye la producción hepática de SHBG [10], situación que se refleja con un marcado aumento en la proporción de testosterona libre, biológicamente activa, y de estradiol biodisponible [7,11].

Si bien las pacientes con SOP presentan resistencia a la insulina (RI) intrínseca, es decir que es independiente de la obesidad [14], la obesidad incrementa el grado de RI [6, 15]. Por ejemplo, las mujeres con SOP que no tienen obesidad muestran un

defecto en la secreción de insulina [10,12], mientras que la RI hepática sólo está presente en las mujeres con obesidad. El defecto en la secreción y en la sensibilidad tisular a la insulina está presente tanto en las mujeres con obesidad como en las mujeres delgadas [10].

Es importante tomar en cuenta que la prevalencia de RI en mujeres con SOP se ha estimado desde un 44% [16], cuando se diagnostica con índice HOMA-IR (por sus siglas en inglés, Homeostasis Model Assessment- Insulin Resistance) y este incrementa hasta 85% cuando se diagnostica con el estándar de oro que es el clamp hiperinsulinémico - euglucémico (pinza metabólica, Clamp HE) [15]. Además, se sabe que las mujeres México americanas con SOP tienen una prevalencia aún mayor de RI que las caucásicas [4,17]. Por otra parte, en un estudio realizado en pacientes mexicanas con infertilidad y SOP llevado a cabo por nuestro grupo de trabajo se reportó una prevalencia de RI  $\approx$ 70% cuando el diagnóstico se hace con HOMA y del 95% al utilizar el Clamp HE (Tesis de especialidad, datos no publicados).

Por otra parte, las pacientes con SOP presentan mayor riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa poscarga (IGT) y DMT2 aún después de ajustar por índice de masa corporal [10]. De hecho, cerca del 40% de las mujeres con SOP tienen IGT y hasta el 10% desarrollará DM2 en la cuarta década de la vida [18]; en las mujeres con SOP es más frecuente encontrar IGT que intolerancia a la glucosa en ayuno, pues esta última refleja la producción endógena de glucosa y puede ser un dato de RI a nivel hepático, mientras que la IGT puede ser un reflejo de RI a nivel del músculo estriado [10]. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) considera al SOP per se como un factor de riesgo de DMT2 [19].

La relación entre RI y la hiperinsulinemia compensadora por el hiperandrogenismo es bidireccional. Por un lado, la insulina por sí misma tiene acción conjunta con la LH, estimula la expresión y función enzimática esteroidogénica implicada en la síntesis de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal, favoreciendo la hiperandrogenemia. Esta misma hiperinsulinemia junto con la hiperandrogenemia altera la pulsatilidad de la LH en un 50% de las mujeres con SOP. [8]

## **2.5 Métodos diagnósticos de la Resistencia a la Insulina**

La resistencia a la insulina se puede determinar directamente si se evalúa la respuesta fisiológica a la acción de una infusión de insulina exógena que promueva la captación de glucosa por los tejidos insulino-dependientes y, de manera indirecta, a través de la relación glucosa/ insulina en el estado de ayuno o después de haber recibido un estímulo por vía oral o intravenosa. A continuación, se describen los diferentes métodos diagnósticos de resistencia a la insulina.

### **2.5.1 Técnica de Pinzamiento Hiperinsulinémico- Euglicémico**

Es el estándar de referencia para el diagnóstico de resistencia a la insulina. Fue propuesto en 1979 por De Fronzo y colaboradores [20], es una técnica compleja e invasiva poco difundida en el ámbito clínico. Permite conocer tanto la sensibilidad tisular a la insulina (muscular y hepática) en respuesta a una infusión de insulina exógena.

El Clamp Hiperinsulinémico-Euglicémico (Clamp HE) se basa en el concepto que, bajo concentraciones constantes de hiperinsulinemia, la cantidad de glucosa captada por los órganos insulino-dependientes será proporcional a la tasa de infusión de glucosa exógena para mantener constante las concentraciones de glucosa circulante. La meta es aumentar las concentraciones de insulina a niveles supra fisiológicos (con valores entre 80 a 120  $\mu\text{U/ml}$ ) sobre su valor basal y mantener las concentraciones de glucosa constantes en sangre (aproximadamente 90 mg/dl) mediante ajustes constantes de infusión de glucosa. Durante este proceso, es indispensable alcanzar un periodo de por lo menos 30 minutos (periodo de estabilidad), donde la variación de glucosa sea menos al 5% que por lo general se logran durante los últimos 30 minutos del Clamp HE. Previo a la realización de esta técnica es necesario canalizar al paciente en 2 vías, ante cubital y una distal. La vía cubital es colocada en posición retrograda a la altura de la muñeca y con la extremidad dentro de una caja de calentamiento con la finalidad de arterializar la

sangre venosa; de esta se extraerá las muestras de sangre. La segunda vía, ante cubital, se utilizará para administrar una infusión constante de insulina y una infusión variable de glucosa. La infusión de insulina se calcula con base a la superficie corporal del paciente,  $40\mu\text{U} / \text{m}^2 / \text{min}$  propuesto [20]. Las determinaciones de glucosa se realizan cada 5 minutos durante el tiempo que dure el Clamp HE para mantener las concentraciones en un valor aproximado de 90 mg/dl. El Clamp HE es considerado el estándar de referencia para el diagnóstico de sensibilidad a la insulina ya que mide de forma confiable, la sensibilidad tisular de la insulina. Sin embargo, no se han reportado puntos de corte para el diagnóstico de resistencia a la insulina, pues es una técnica empleada principalmente en la investigación que en la práctica clínica.

El Clamp hiperglucémico, es una variante de la técnica anteriormente descrita; permite medir la respuesta pancreática a la insulina en condiciones de hiperglucemia. Su objetivo es alcanzar concentraciones plasmáticas de glucosa a 125 mg/dl sobre la concentración basal y mantenerla constante en un periodo de aproximadamente 2 horas. Durante ese tiempo el páncreas es sometido a un reto, permitiendo evaluar la secreción bifásica de insulina *in vivo* [20]. Este método es más sencillo de realizar que el Clamp HE ya que solo se requiere infundir glucosa y no la infusión exógena de insulina.

### **2.5.2 Índices derivados de mediciones de glucosa e insulina en ayuno**

Para cuantificar la resistencia a la insulina de una forma más sencilla y menos invasiva se utilizan diversos subrogados basados en determinaciones en ayuno. Los índices de HOMA (por su nombre en inglés, *Homeostasis Model Assessment*) y QUICKI (por su nombre en inglés *Quantitative Insulin Check Index*) han mostrado coeficientes de correlación con el Clamp HE que van desde -0.53 a -.91 y 0.43 hasta 0.91, respectivamente [21].

El Índice HOMA fue propuesto en 1985 por Matthews y colaboradores [22]. Es el método más utilizado en el ámbito clínico para el diagnóstico de RI en población pediátrica. Se deriva de un modelo matemático donde se utilizan las mediciones de glucosa e insulina en ayuno. La fórmula del Índice HOMA es la siguiente:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[\text{insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) * \text{Glucosa plasmática en ayuno (mg/dl)}]}{405}$$

Este modelo no hace distinción entre la sensibilidad a la insulina hepática o periférica sin embargo se trata de un parámetro en ayuno, donde se refleja principalmente el grado de resistencia a la insulina a nivel hepático. La relación entre la glucosa e insulina basal simplemente refleja el balance entre la utilización de glucosa hepática y la secreción de insulina, mantenido por retroalimentación, entre la célula beta pancreática y el hígado [23].

El índice QUICKI es otro modelo para determinar RI. La particularidad de este índice es que se basa en un modelo logarítmico, que al igual que el índice HOMA, utiliza las concentraciones de insulina y glucosa plasmáticas en ayuno [24]. Probablemente la principal desventaja del índice QUICKI radica en que no es un método tan difundido entre la comunidad académica y científica y no se han sugerido puntos de corte para el diagnóstico de RI. Se calcula de la siguiente manera:

$$\text{QUICKI} = 1 - [\text{Log insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) + \text{Log Glucosa plasmática en ayuno (mg/dl)}].$$

Finalmente, las concentraciones de insulina en ayuno también pueden utilizarse para determinar la presencia de RI. Cabe recordar que el rasgo bioquímico más característico de este trastorno metabólico es precisamente la hiperinsulinemia. Esta determinación tiene como inconveniente su gran variabilidad intraindividual, debido a la secreción pulsátil de insulina en respuesta al estrés y al ejercicio. Se sugiere un punto de corte de la hiperinsulinemia en ayuno entre 12 y 15  $\mu\text{U/ml}$  para la población adulta. [24]

**Cuadro 2. Métodos diagnósticos de resistencia a la insulina**

Tipo de Método	Ventajas	Desventajas
<b>Métodos indirectos</b>		
Insulina plasmática en ayuno	Sencillo	Variabilidad y pobre correlación con el clamp.
Índice HOMA	Moderada a buena correlación con el Clamp	Puntos de corte muy variables según la población estudiada.
Índice QUICKI	Moderada a buena correlación con Clamp	Puntos de corte no disponibles
<b>Métodos directos (Pinza / Clamp')</b>		
Hiperinsulinémico Euglucémico	Estándar de referencia para evaluar sensibilidad a la insulina.	Complejos, invasivos y de alto costo. No son apropiados usarse en estudios poblacionales grandes o en la práctica clínica
Hiperglucémico	Estándar de referencia para evaluar secreción de insulina	

Se muestran las ventajas y desventajas de los métodos directos e indirectos para el diagnóstico de resistencia a la insulina. [21]

### 2.5.3 Curva de Tolerancia a la Glucosa Oral

Este método se utiliza para evaluar la tolerancia oral a la glucosa y no para diagnosticar RI. Consiste en administrar por vía oral 1.75g de glucosa anhidra por kilogramo de peso corporal sin exceder los 75 g totales. Posteriormente se determinan las concentraciones de glucosa plasmática, usualmente a los 30, 60 y 120 minutos, después de haber ingerido la carga. Para diagnóstico de la intolerancia a la glucosa se considera una glucemia  $\geq 140$  mg/dl a los 120 minutos. A continuación, se describen las ventajas y desventajas de los métodos directos e indirectos de diagnóstico de resistencia a la insulina en el cuadro 2.

### 2.6 Tratamiento para el Síndrome de Ovario Poliquístico

La piedra angular del manejo del SOP es modificar los hábitos y estilos de vida. Se debe recomendar medidas higiénico dietéticas a todas las pacientes que tienen como objetivo evitar o tratar el exceso de peso, el sedentarismo y el tabaquismo enfocados a la disminución de la morbilidad [24, 25].

El tratamiento farmacológico del SOP se centra en controlar los signos, síntomas y condiciones asociadas que lo caracterizan. Por ejemplo, para las manifestaciones

cutáneas del exceso de andrógenos como hirsutismo, alopecia y acné se utiliza ciproterona y minoxidil; la oligomenorrea se trata con progestágenos cíclicos o anticonceptivos orales combinando estrógenos y progesterona; para la anovulación se utilizan gonadotropinas y/o clomifeno; y la RI y la IGT con metformina y tiazolidinedionas [3,7].

Es importante mencionar que en el tratamiento del SOP suele ponerse especial interés en el manejo de las alteraciones reproductivas, ya que la mayoría de las pacientes acuden por infertilidad. De esta manera, el tratamiento se enfoca en regular los ciclos menstruales, restaurar la función ovárica y reproductiva, y cuidar el desarrollo de la gestación, de manera que se alcance el desenlace más favorable. Sin embargo, no se debe dejar de lado la importancia que tienen las alteraciones metabólicas en estas pacientes que tienen un riesgo incrementado de presentar enfermedades plenamente establecidas como la DMT2, ECV y cáncer, por lo que se debe incluir tratamiento para dichas alteraciones metabólicas aun en el caso de que las pacientes no busquen el embarazo. La Guía de Práctica Clínica del Síndrome de Ovario Poliquístico en su apartado de 5.5 “Diagramas de flujo para el tratamiento de síndrome de ovario poliquístico” se muestra en el Cuadro 3 [26].

<b>Cuadro 3. Tratamientos para el síndrome de ovario poliquístico</b>		
<b>MODIFICACION DEL ESTILO DE VIDA (1ra linea)</b>	Trastornos menstruales	Anticonceptivos Hormonas Prostagénos Cíclicos
	Hirsurtismo	Anticonceptivos hormonales, antiandrógenos, tratamiento cosmetico (depilación)
	Infertilidad y deseo de embarazo	Induccion farmacológica de la ovulación
	Riesgo general de salud	Manejo multidisciplinario con metformina o antihipertensivos, tratamiento nutricio.

Apartado 5.5 de la Guía de Práctica Clínica. [26]

### 2.6.1 Metformina

En vista de la alta coexistencia de RI y SOP, la preinscripción de metformina (Mt) ha sido la primera línea de tratamiento. La Mt es una biguanida que aumenta la sensibilidad a la insulina. La farmacocinética de la Mt promueve la sensibilidad a la insulina al disminuir la glucosa plasmática y las concentraciones de insulina, en parte, por la disminución en la reserva hepática de glucosa y a la utilización de glucosa periférica por los órganos insulino dependientes principalmente el tejido muscular. Otras acciones también pueden contribuir como el incremento en el uso intestinal de glucosa y la disminución de la oxidación de ácidos grasos. En los hepatocitos, la Mt suprime la gluconeogénesis estimulada por el glucagón. Del 20 al 30% del Mt se une a proteínas séricas y tiene una vida media de siete horas; en el hígado se bio transforma del 30 al 40% a través de hidroxilación. Una tercera parte de la dosis se excreta por vía biliar y el resto por la orina. Luego de 24 horas se excreta del 33 al 66% de la dosis administrada [27]. La Mt disminuye la absorción intestinal de glucosa, aminoácidos, vitamina B12, sales biliares y agua; incrementa la translocación de las isoformas del GLUT-1 y del GLUT-4 de los transportadores de glucosa en diferentes tipos celulares, y previene la resistencia a la insulina en cultivos de hepatocitos y adipocitos expuestos por largos periodos a altas concentraciones de insulina. [28]

En diversos tipos de células se demuestra que la Mt aumenta el número de receptores de insulina. El incremento los sitios que ligan insulina depende de la dosis, es reversible y no requiere, de novo, proteínas. Ejerce su efecto por varios mecanismos: por un lado, disminuye en el hígado la gluconeogénesis por medio de la inhibición del lactato hepático, o sea, disminuye las concentraciones intracelulares de ATP, un alostérico inhibidor del piruvato cinasa [27]. Por otro lado, la metformina inhibe la actividad del piruvato carboxilasa-fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y activa la conversión del piruvato en alanina. El principal sitio donde actúa la metformina parecer ser la mitocondria del hepatocito. La inhibición de la respiración celular disminuye la gluconeogénesis y puede inducir la expresión de los transportadores de glucosa y de la utilización de glucosa. En el hígado, la

metformina activa los receptores de insulina, posteriormente los estimula en forma selectiva e incrementa el gasto de glucosa por el incremento en la translocación del GLUT-1 y 4. La metformina actúa en la respiración mitocondrial. Atraviesa lentamente la membrana mitocondrial por las vías de los receptores celulares. [27]

La metformina disminuye la RI al inhibir la gluconeogénesis hepática, en pacientes con SOP tratadas con metformina y dieta hipocalórica se ha reportado disminución en el hirsutismo, mejoría en los ciclos menstruales, así como disminución en la glucosa de ayuno y en el área bajo la curva de insulina durante una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) [27].

Esto está sumamente estudiado y de hecho en un metaanálisis que incluyó 13 ensayos clínicos controlados, los autores concluyen que la metformina reduce las concentraciones de insulina en ayuno [28]. Sin embargo, en cuanto a la restauración de la función ovárica, parece que la metformina no atenúa la producción de andrógenos y no tiene un efecto directo sobre la fertilidad [7]. La tasa de ovulación global reportada con metformina y clomifeno fue del 57%, la cual es menor que la lograda con sólo pérdida de peso y ejercicio aeróbico de 150 minutos a la semana [2,28].

Por otra parte, el inconveniente de la metformina es que produce efectos adversos como náusea, vómito, diarrea y flatulencias, y la principal causa de abandono del tratamiento con metformina es el malestar gastrointestinal que suele ocasionar. Por otra parte, el uso de metformina está contraindicado en pacientes con alteraciones en la función renal por el riesgo potencial de acidosis láctica; su uso también se ha asociado con una disminución en la absorción de vitamina B12 [28].

### **2.6.2 Cambios en el Estilo de Vida (Dieta y Actividad Física)**

En el SOP asociado a obesidad y RI los cambios en el estilo de vida con dieta y ejercicio constituyen la terapia inicial. Sin embargo, el principal objetivo de estas terapias ha sido la disminución del peso corporal y de la adiposidad, a pesar de que

no todas las mujeres con SOP padecen sobrepeso u obesidad. En pacientes con SOP se ha demostrado un efecto dosis-respuesta de la pérdida de peso con dieta hipocalórica. Un estudio más o menos reciente reportó que la pérdida de peso moderada (2-5%) en un periodo de tiempo de 4-8 semanas mejoró las características clínicas que acompañan el síndrome [28], mientras que otro estudio reportó que la reducción del 5-10% en el peso corporal, logrado también con dieta hipoenergetica, mejoró la RI y la fertilidad [2].

Por otra parte, los programas de intervención con ejercicio han demostrado un efecto benéfico sobre la sensibilidad a la insulina, independientemente de la pérdida de peso [29]. El ejercicio aeróbico de moderada intensidad (50-85% del  $VO_{2MAX}$ ), mejora la captación global de glucosa y la sensibilidad a la insulina, y cuando se practica en forma frecuente (3-5 veces por semana) disminuye el riesgo de DMT2 en poblaciones de riesgo. El ejercicio anaeróbico o de resistencia, ya sea solo o en combinación con ejercicio aeróbico, también ha demostrado ser eficaz en estas pacientes [30]. Se sabe que el ejercicio aeróbico aumenta la capilarización muscular y por lo tanto el flujo de sangre, además aumenta la actividad de la hexosacinasasa y de la glucógeno sintasa; mientras que el ejercicio de resistencia aumenta la masa muscular a expensas de hipertrofia y favorece la migración de GLUT-4 a la membrana celular; todos estos efectos están directamente relacionados con la mejoría en la sensibilidad a la insulina, independientemente de la pérdida de peso [31].

Los estudios de intervención con ejercicio en pacientes con SOP han demostrado mejoría en el  $VO_{2MAX}$ , los niveles de andrógenos, la función ovárica, la sensibilidad a la insulina, el peso corporal y la circunferencia de cintura [32,33]. Sin embargo, estos resultados no son concluyentes porque en la mayoría de los estudios la intervención incluye dietas de reducción junto con el ejercicio, y no se ha diferenciado si los resultados son producto del ejercicio *per se* o de la pérdida de peso. Por otra parte, se han combinado diferentes modalidades tanto de dieta como de ejercicio, principalmente dietas hipocalóricas o hiperproteicas y ejercicio aeróbico o anaeróbico. En un estudio se demostró que una intervención con ejercicio

aeróbico moderado en mujeres obesas con SOP mejoró los ciclos menstruales y la tasa de ovulación cuando se comparó con una dieta hipocalórica hiperprotéica. De manera similar Vigorito *et al* [34] encontraron una mejoría en los ciclos menstruales en mujeres con sobrepeso y SOP después de una intervención con una dieta hipocalórica y ejercicio aeróbico de moderada intensidad. En el estudio de Thomson y cols [35] en pacientes con SOP y sobrepeso u obesidad, los autores concluyen que después de una intervención con una dieta hipocalórica en combinación con ejercicio aeróbico y de resistencia, la pérdida de peso derivada de la restricción energética mejora la función ovárica y los parámetros metabólicos mientras que la adición de ejercicio resulta en cambios más favorables en la composición corporal. Hutchinson y cols [36] demostraron que una intervención con ejercicio aeróbico moderado en pacientes con sobrepeso u obesidad y SOP mejora la RI, los triglicéridos y la grasa visceral, independientemente de la pérdida de peso, aunque en este estudio los autores no pudieron demostrar que la mejoría en la sensibilidad a la insulina se debiera a la reducción en la grasa visceral. Finalmente, Harrison y cols [37] demostraron que en pacientes con sobrepeso u obesidad y SOP el ejercicio aeróbico de alta intensidad (>85% del  $VO_{2MAX}$ ) mejora la sensibilidad a la insulina, aunque el peso y las características de la dieta se mantengan sin cambio.

Interesantemente, todos los estudios probaron la eficacia de intervenciones con ejercicio y dieta en 12 semanas, y la mayoría de los estudios utilizaron ejercicio aeróbico de moderada intensidad. Uno de los inconvenientes de utilizar terapias más agresivas en duración o intensidad es la tasa de abandono y el pobre apego al tratamiento. Es importante mencionar que hasta nuestro conocimiento, el único estudio publicado que ha medido la probabilidad de embarazo después de una intervención con ejercicio en pacientes con SOP es el de Palomba *et al*; en donde los autores encontraron una mejoría en la periodicidad de los ciclos menstruales y una tendencia a incrementar la probabilidad de embarazo ( $p= 0.058$ ) cuando se comparó una intervención de 12 semanas de ejercicio aeróbico (3 veces por semana, 30 minutos de duración, en bicicleta estática, al 60-70% del  $VO_{2MAX}$ ) contra una dieta hipo energética hiperproteica (35% proteínas, 45% carbohidratos, 20% grasas) [25]. Desafortunadamente, en este estudio los autores no evaluaron la RI.

Esto es relevante porque, como se ha mencionado anteriormente, la RI está fuertemente relacionada a la etiología del SOP y a las complicaciones metabólicas que lo acompañan [30], por lo que la mejoría en la RI podría ser el factor central en la restauración de la función ovárica [28].

### **2.6.2.1 Composición Dietaría de macronutrientes**

El manejo dietario del SOP se ha basado en la disminución de peso [2]. Sin embargo, las peculiaridades metabólicas que acompañan al síndrome sugieren que las pacientes con SOP podrían beneficiarse de una composición determinada de nutrientes en la dieta. En el estudio publicado por Moran et al [38] se encontró que a pesar de que la mejoría clínica y bioquímica en las pacientes con SOP se debe mayormente a la pérdida de peso lograda con una dieta hiperproteica (40% carbohidratos, 30% lípidos y 30% proteínas) ya que ésta contribuye a una mejoría en las concentraciones de HDL-c y al índice de andrógenos libres, aunque no se discutió el mecanismo [38]. Por otra parte, se sugiere que una dieta hipocalórica baja en grasas saturadas, alta en fibra y con carbohidratos de bajo índice glucémico puede ser la mejor opción para mejorar los síntomas del SOP en el corto plazo, y en el largo plazo reducir el riesgo de complicaciones derivadas de la RI, pero no se ha evaluado en estudios de intervención [2] por lo que actualmente las guías para el manejo de la obesidad en el SOP según la AES consideran que si bien una dieta hipocalórica adecuada en proporción de macronutrientes es una opción efectiva para perder peso corporal en un período de 6 a 12 meses, otras opciones dietarias con diferente composición de macro nutrientes (hiperproteicas, de bajo índice glucémico, bajas en carbohidratos) pueden ser inclusive más efectivas, pero se necesitan más estudios en pacientes con SOP [39].

De acuerdo los lineamientos de la *Guía de Práctica Clínica del SOP* [26] se recomienda en los aspectos nutricionales, una dieta baja en energía (kcal) de entre 1,000 a 1,200 Kcal/día o una reducción de 500 a 1,000 kcal/día por semana respecto a la ingesta habitual hasta lograr el requerimiento deseado para su edad, estatura y

actividad física. En las mujeres que cursan con obesidad se recomienda planes de alimentación bajas en hidratos de carbono simples y grasas saturadas. Así mismo se recomienda incrementar la actividad física 30 minutos diarios mínimo 3 veces por semana. En estudios observacionales y experimentales, se ha observado que los cambios en el estilo de vida tal como ejercicio aeróbico durante 16 semanas y una dieta de reducción de 800 kcal/día mejoran la sensibilidad a la insulina, disminuyen el peso corporal, reducen la intolerancia a la glucosa y disminuyen el riesgo cardiovascular. El 25% de las pacientes presentan ciclos ovulatorios espontáneos y se reduce el número de quistes ováricos. [39]

### **2.6.3 Otras alternativas de tratamiento**

Podría haber otras alternativas de intervención con suplementos que han mostrado ser efectivas como tratamiento para otras patologías asociadas a RI, como en el síndrome metabólico, el hígado graso no alcohólico, la hipertensión arterial, dislipidemias, etc., pero no se ha evaluado su efecto en pacientes con SOP; esto es importante por la fisiopatología de la RI que es particular en las pacientes con SOP. Estas alternativas incluyen la suplementación con nutrientes de reconocido efecto como antiinflamatorios y en la sensibilidad a la insulina como el magnesio (Mg) y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA), los cuáles además parecen tener una influencia en la síntesis de andrógenos [40].

#### **2.6.3.1 Magnesio y Síndrome de Ovario Poliquístico**

El magnesio (Mg) es un mineral biológicamente activo que participa como cofactor en más de 400 reacciones enzimáticas que regulan diversas reacciones bioquímicas, entre ellas el metabolismo de la glucosa y la síntesis de proteínas. Este nutriente inorgánico se requiere tanto en reacciones de catabolismo para la

producción de energía a partir de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos, como en reacciones anabólicas o de síntesis incluyendo el almacenamiento de glucógeno hepático y muscular, la síntesis proteica a partir de aminoácidos y la de grasas a partir de ácidos grasos libres. El Mg además está involucrado en el transporte activo de los iones de calcio y potasio a través de las membranas celulares [41]. Se sabe que juega un papel importante en la secreción de insulina y algunos estudios experimentales han demostrado que la suplementación con este ión mejora tanto la secreción de insulina como la captación de glucosa mediada por insulina en los tejidos insulino dependientes [43]. De igual forma, la hipomagnesemia se ha relacionado con una reducción en la actividad de tirosina cinasa del receptor de insulina lo cual puede resultar en el desarrollo de RI periférica [44] al interferir con las vías de señalización de insulina y ocasionar una pobre captación y utilización de glucosa en los tejidos insulino dependientes [45].

Tanto la baja ingesta de Mg como la hipomagnesemia se han asociado con enfermedades metabólicas como HAS, DMT2 y ECV. Aunque el mecanismo biológico no es totalmente claro, algunos datos experimentales en animales sugieren que la deficiencia de Mg puede promover una respuesta inflamatoria, la cual a su vez lleva a una disfunción endotelial y al desarrollo de enfermedades metabólicas. Datos en humanos sugieren que una pobre ingesta de Mg está relacionada con dislipidemias y RI [46,47] y se ha sugerido que la homeostasis en el Mg intracelular, antagonista del calcio intracelular, puede ser el vínculo entre la RI, la obesidad y el desarrollo de DMT2 [48].

Además, existe suficiente evidencia científica que demuestra la asociación entre hipomagnesemia e inflamación y otras alteraciones metabólicas como RI y elevación de las enzimas hepáticas. A este respecto, uno de los estudios más recientes reporta que la hipomagnesemia es más frecuente en individuos metabólicamente obesos, pero con peso normal en los sujetos con obesidad, pero metabólicamente sanos [49]. Otro más demuestra que la suplementación diaria con **50 ml de MgCl<sub>2</sub> equivalente a 450 mg de Mg** elemental disminuye la PCR y las enzimas hepáticas en sujetos con obesidad con esteatosis hepática [50].

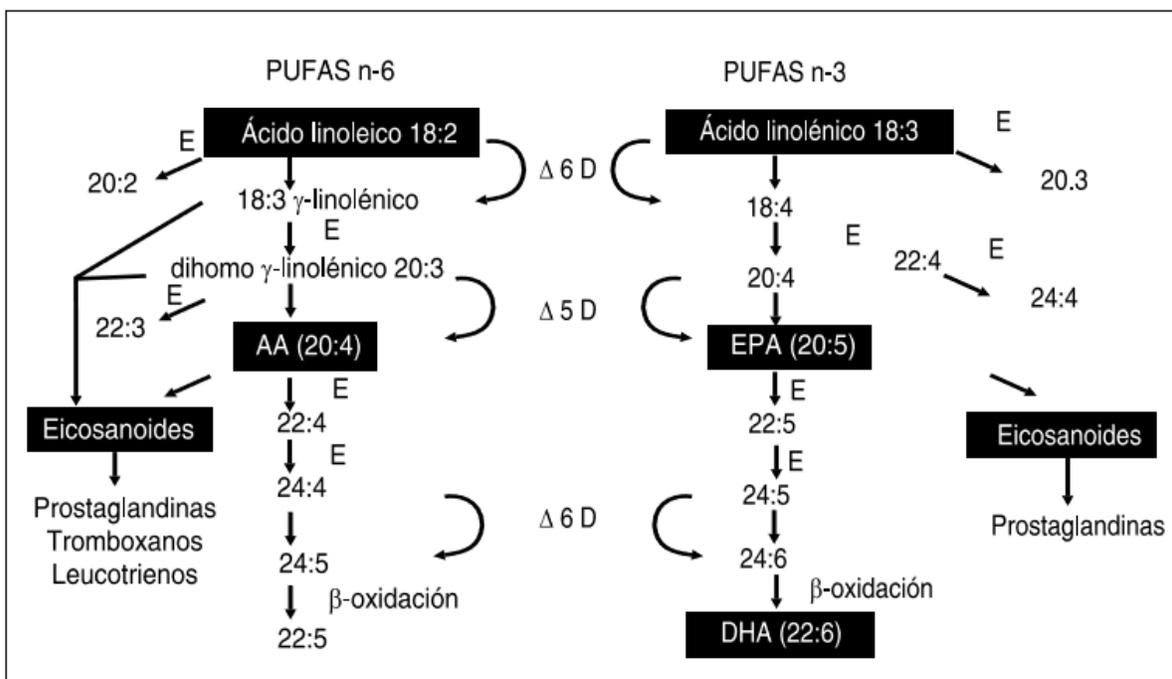
Interesantemente, estos mismos autores reportaron más recientemente que la suplementación con sólo **30 ml de MgCl<sub>2</sub>** disminuyó las concentraciones de PCR en sujetos con prediabetes con hipomagnesemia [51]. Esta información es relevante porque demuestra que con 30 ml de una solución al 5% de MgCl<sub>2</sub> se proporcionan los **420 mg de Mg elemental** recomendado para mujeres adultas sin llegar al límite superior para no producir toxicidad. Los datos asociados con efectos tóxicos del Mg son diarrea, náuseas, mareo y temblores; estos datos se presentan generalmente con la administración del Mg por vía IV y en bolo, pero ninguno de estos efectos se ha presentado a las dosis de hasta 450mg de Mg elemental [48, 51].

Existen pocos estudios que evalúan el papel del Mg en mujeres con SOP, pero los resultados no son concluyentes, principalmente porque la mayoría son sólo estudios descriptivos. Por ejemplo, en un estudio realizado en mujeres estadounidenses con SOP se reportó que las concentraciones séricas de Mg no se correlacionan con índices de RI o de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, ni con el perfil sérico de lípidos; además de que no encontraron ningún caso de hipomagnesemia [51]. De igual forma, en otro estudio más reciente que comparó las concentraciones séricas de elementos traza incluyendo el Mg en mujeres inglesas con y sin SOP, no se encontraron diferencias en las concentraciones de este elemento entre los dos grupos de estudio [50]. En cambio, en otro estudio realizado en mujeres iraníes con y sin SOP, sí detectaron una diferencia significativa en las concentraciones de Mg entre los dos grupos, además de que encontraron que las mujeres con hipomagnesemia tuvieron un riesgo 19 veces mayor de presentar SOP a pesar de que no se pudo demostrar asociación entre las concentraciones de Mg y las de insulina, glucosa o andrógenos [53]. Una explicación probable a estos resultados controversiales es que las mujeres estadounidenses e inglesas no tenían deficiencia de magnesio, por lo que no se pudo documentar la asociación. Por otra parte, en estos estudios no se analizó la ingesta dietaria de Mg, lo cual resulta trascendente porque la concentración sérica de Mg depende de una regulación homeostática muy eficiente, de tal manera que, aunque la ingesta sea deficiente, las concentraciones séricas se mantienen por un tiempo dentro de los intervalos normales. De hecho, la mayor parte del Mg del organismo se encuentra en el hueso y en el músculo, y sólo

una cantidad pequeña en la circulación (0.7-1.0 mmol/L). De esta manera, la concentración sérica de Mg se mantiene movilizándolo del espacio intracelular, y dado que la concentración de Mg en eritrocitos es tres veces mayor que en el suero y que la vida media de los eritrocitos es de 120 días, resulta más útil determinarlo en estas células ya que representa el estado crónico de Mg [54]. Existe otro estudio en el que se analizó el efecto de la intervención con Mg sobre la concentración de ácidos grasos libres en pacientes con SOP, comparado con una intervención con metformina o con espironolactona. El resultado de este estudio es paradójico ya que reportan un efecto positivo de la espironolactona, pero no de la metformina ni el magnesio que son los que ya se sabe que afectan la sensibilidad a la insulina. Estos resultados contradictorios se podrían explicar por el tamaño de muestra tan pequeño en los grupos y porque las concentraciones de ácidos grasos libres se encontraban en el intervalo normal en los tres grupos [49].

### **2.6.3.2 Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga Omega 3 y Síndrome de Ovario Poliquístico**

Existen sólo dos ácidos grasos indispensables llamados así porque el organismo no los sintetiza, el ácido linoléico y el ácido  $\alpha$ -linolénico, por lo que deben aportarse en la dieta. Estos ácidos grasos pertenecen a la familia omega-6 y omega-3 respectivamente y se diferencian por la posición del primer doble enlace, contando a partir del extremo metilo de la molécula del ácido graso. Dentro del organismo, los ácidos grasos indispensables se pueden convertir a cadenas más largas con más insaturaciones, como el ácido araquidónico (AA), el eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA), pero estos no son indispensables porque estas reacciones tienen lugar en el organismo. El ácido linoléico (omega-6) es el precursor del ácido  $\gamma$ -linolénico y del AA; mientras que el ácido  $\alpha$ -linolénico (omega-3) es el precursor del EPA y DHA (Figura3) [55].



**Figura 3. Síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga** a partir de del ácido linoléico o  $\alpha$ -linolénico, mostrando los pasos catalizados por la  $\Delta 5$  y  $\Delta 6$  desaturasas. EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (Ácido docosahexaenoico) y AA (ácido araquidónico). [55]

Por otra parte, los eicosanoides son derivados lipídicos mediadores de la respuesta inflamatoria estimulada por citocinas, y pueden ser sintetizados a partir de los dos tipos de ácidos grasos, omega-6 y omega-3, aunque el principal precursor en los humanos es el AA debido a que es el más abundante. De esta manera, cuando se presenta un estímulo inflamatorio, se activa la fosfolipasa  $A_2$  de la membrana celular y se libera el AA, el cual da lugar a los eicosanoides prostaglandinas y tromboxanos de la serie 2, y leucotrienos de la serie 4, con capacidad inflamatoria potente; esta reacción es catalizada por la ciclooxygenasa y la lipoxigenasa respectivamente. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (EPA y DHA) compiten por el mismo complejo enzimático y pueden desplazarse uno al otro por medio de sus propiedades de afinidad. Sin embargo, las enzimas mencionadas tienen mayor afinidad por DHA y EPA. Los eicosanoides derivados de estos ácidos grasos (prostaglandinas y tromboxanos de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5), tienen las

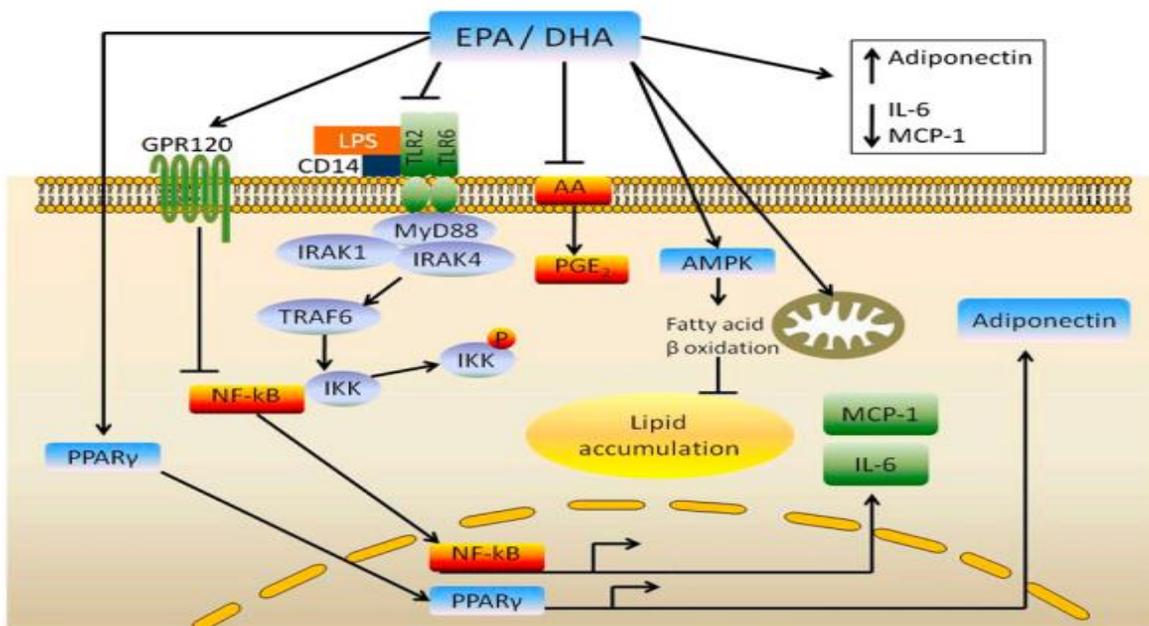
mismas propiedades biológicas que los provenientes de ácido araquidónico, pero son menos potentes, por lo que se consideran antiinflamatorios [56].

Las fuentes de ácidos grasos omega-3 predominantes en la mayoría de las dietas son los aceites vegetales, de pescado y, como es el caso de los esquimales de Alaska y Canadá, grasas de mamíferos marinos. Mientras el aceite de pescado es la principal fuente de EPA y DHA, los aceites vegetales son fuente de su precursor el ácido  $\alpha$ -linolénico. Sin embargo, éste último se oxida para producir energía en una gran proporción, y no se deposita en los fosfolípidos de las membranas celulares. Por esta razón, el consumo de DHA y EPA en la dieta mexicana es generalmente deficiente. Otras fuentes de omega 3 que contribuyen colectivamente en la dieta son algunas nueces y semillas; así como productos de origen animal que son fortificados como yema de huevo, pollo y carne pero que no están generalmente disponibles [56, 57].

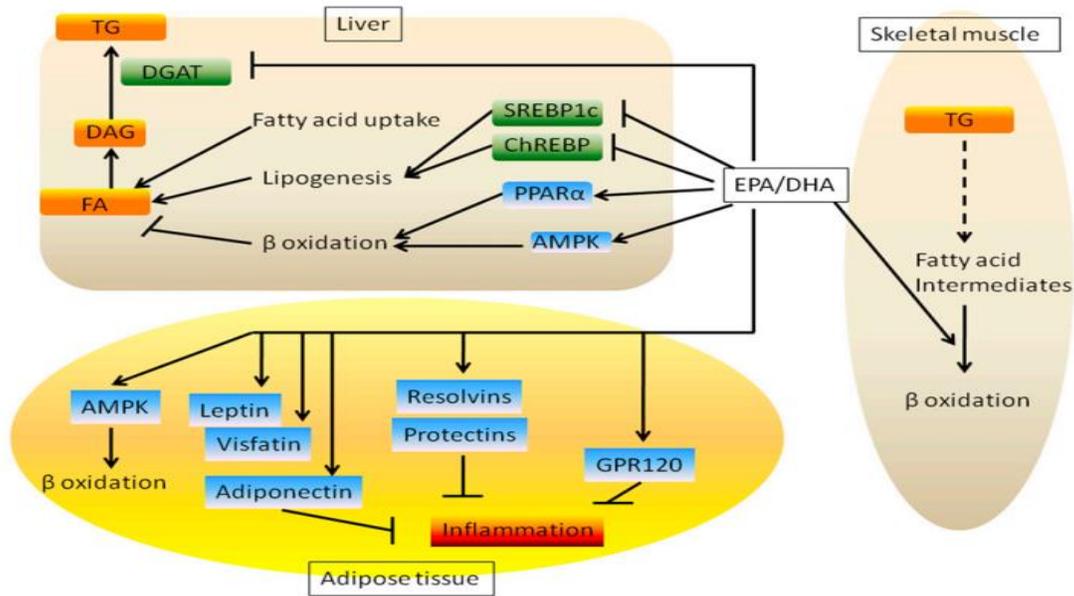
Información científica publicada en la última década ha demostrado que además de las características antiinflamatorias del DHA y EPA, éstos ácidos grasos son también capaces de estimular la expresión de genes involucrados en la fisiología de la insulina, particularmente el PPAR *gamma* y *alpha*, el gen del receptor de la insulina, del sustrato elemento IRS y del *GLUT-4*, por lo que, además del efecto indirecto al disminuir la inflamación, también tienen efecto directo en la sensibilidad de la insulina al estimular la expresión de genes. Finalmente, también se ha demostrado que la suplementación con ácidos grasos omega-3 incrementa las concentraciones de adiponectina circulante de alto peso molecular, que es la isoforma de la hormona relacionada con la sensibilidad a la insulina [57].

De hecho, estudios experimentales realizados en ratas reportan que el aporte de DHA y EPA junto con una dieta alta en grasa, previene la RI en la célula muscular y hepática al mantener la actividad de la *fosfatidil inositol 3 cinasa*, la expresión y translocación de los receptores *GLUT-4* y manteniendo la inhibición en la producción hepática de glucógeno [59]. Adicionalmente, un ensayo clínico controlado realizado en adultos sanos demuestra que la suplementación con EPA y DHA por tres semanas disminuye la respuesta de insulina a una carga oral de

glucosa en aproximadamente 40% [60]. Recientemente se han publicado dos revisiones de ensayos clínicos controlados acerca de la utilización de ácidos grasos omega-3 en sujetos con DMT2. En una de ellas se reporta que la suplementación con ácidos grasos omega-3 tiene efecto cardioprotector en personas con DMT2, pero no efecto en la glucosa ni la insulina [61]. En la más reciente revisión, se analizaron 11 estudios en los cuales se utilizaron diferentes dosis de omega-3, desde 1140 mg de EPA y DHA puros hasta 6 gramos de aceite de pescado (sin identificar la proporción de EPA y DHA), y con duración de la suplementación que va desde seis semanas hasta seis meses. Aunque la mayoría de los estudios encuentra efectos benéficos en los triglicéridos circulantes, solamente dos estudios reportan efectos positivos en la insulina [62].



**Imagen 3. Mecanismos por los que EPA y DHA modulan la función del tejido adiposo.** La LPS se unen al complejo TLR2/TLR6 a través de CD14. La unión de LPS a TLR2 estimula la transcripción del gen IL-6 mediante la activación y el reclutamiento del factor de diferenciación mieloide 88 (myD88) y la quinasa asociada al receptor IL-6 (IRAK)-4. Este último fosforila IRAK-1, seguido de la activación del factor asociado al receptor TNF (TRAF)-6 y NF-KB. Este último se transloca al núcleo y activa la transcripción del gen IL-6. EPA y DHA inhibe la expresión del gen IL-6 inducida por LPS en células madre adiposas mediante la regulación de las vías IRAK1 y NF-KB a través de GPR120. Estos ácidos grasos también activan el PPAR $\gamma$ , lo que lleva a un aumento de la producción de adiponectina, además de sus conocidos efectos antiinflamatorios medidos por el antagonismo del ácido araquidónico (AA) del ácido graso (n-6). Finalmente, EPA y DHA activan AMPK y la biogénesis mitocondrial, las cuales aumentan la oxidación de los ácidos grasos y disminuye la acumulación de lípidos en los adipocitos. [60]



**Imagen 4. Integración de los efectos de EPA y DHA en el metabolismo de hígado, tejido adiposo y musculo.** EPA y DHA promueve la oxidación de ácidos grasos hepáticos y suprime la lipogénesis. Esto conduce a una acumulación reducida de triglicéridos en el hígado. Estos ácidos grasos también aumentan la oxidación de los ácidos grasos del tejido adiposo y aumenta la secreción de adiponectina, leptina y visfatina. EPA y DHA también alivia la inflamación del tejido adiposo a través de GPR120 y resolvinas/ protectinas. En el musculo esquelético, EPA y DHA promueven la oxidación de ácidos grasos, evitando así la acumulación de intermediarios de ácidos grasos. Todos estos mecanismos explican la mejora mediada por EPA y DHA en la sensibilidad a la insulina. [60]

En relación con el efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre el SOP, además del efecto potencial para mejorar el perfil metabólico, la inflamación y la RI, parece que también podrían influir en la modulación de andrógenos. En un estudio experimental que analizó la secreción de androstenediona en células de la teca de origen bovino cultivadas con AA, reportó que este ácido graso impactó en la secreción de androstenediona al competir con los omega-3 [36]. De hecho, estos mismos autores incluyeron una parte descriptiva en humanos reportando que existe una relación directa entre el índice omega-3/omega-6 con los niveles de andrógenos circulantes. Además, también realizaron un estudio de intervención en humanos demostrando que la suplementación con omega-3 redujo las concentraciones de testosterona libre circulante [64]. Otro estudio más reciente reporta que la suplementación con 900 mg de DHA+EPA a pacientes con SOP resultó en un incremento en las concentraciones de adiponectina y una mejoría metabólica en términos de reducción de glucosa e insulina en ayuno y reducción de lípidos circulantes; aunque

no encontraron efecto en la PCR ni analizaron el efecto en los andrógenos circulantes [20]. Existen otros dos trabajos de intervención con ácidos grasos omega-3 en pacientes con SOP [59, 60]. En uno de ellos se evalúa el efecto de la intervención sobre la insulina en ayuno, el TNF y las concentraciones de andrógenos de 45 pacientes con SOP, encontrando que disminuyó la insulina y el HOMA, así como los andrógenos, pero aumentó el TNF. Desafortunadamente en este estudio no se incluyó un grupo placebo por lo que no queda claro si el efecto se puede atribuir a la intervención, además de que no se pueden explicar otros aspectos controversiales por ejemplo el que se haya incrementado el TNF cuando se esperaba que disminuyera (basados en la literatura), y tampoco se identificaron aquellas mujeres que tuvieran resistencia a la insulina antes de la intervención, lo cual es trascendente puesto que no cursaban con obesidad [59]. En el segundo estudio, se evaluó el efecto de la intervención con omega-3 en pacientes con obesidad y SOP, pero sólo evaluaron la función reproductiva, encontrando que mejoraron los ciclos menstruales regulares y la testosterona, pero no la SHGB ni el índice de andrógenos libres, a pesar de que proporcionaron el doble de la dosis de omega que el estudio anterior (**3g de omega 3**) y utilizaron un mejor diseño ya que tenían grupo placebo y un tamaño de muestra mayor. Estos resultados ponen de manifiesto que los estudios no son concluyentes [60]. En conclusión, la evidencia científica apoya un efecto benéfico potencial del Mg y de DHA+EPA en pacientes con SOP, pero éste debe ser demostrado.

### 3. JUSTIFICACIÓN

El SOP es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva, generalmente coexiste con obesidad el cual es un factor de riesgo para DMT2, ECV y cáncer de endometrio, además de la infertilidad. El sustrato bioquímico del SOP en mujeres con obesidad parece ser la RI.

En vista de la alta prevalencia de RI en estas pacientes, la primera línea de tratamiento es metformina combinada con cambios en el estilo de vida, incluyendo dietas de reducción e incremento de la actividad física, el cual ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina, el hirsutismo y los ciclos menstruales. Desafortunadamente, los efectos colaterales de la metformina y el poco apego a los cambios en el estilo de vida, afectan la adherencia al tratamiento impactando perfil metabólico de las pacientes y los costos para la institución. Desde este punto de vista resulta trascendente identificar otras alternativas de tratamiento para ofrecer a las pacientes con SOP, como la suplementación con nutrimentos con reconocido efecto en la inflamación, perfil metabólico y sensibilidad a la insulina, como el magnesio (Mg) y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (DHA y EPA). Esto es importante porque si se demuestra el efecto positivo de estos nutrimentos se podrán incorporar al tratamiento de estas pacientes disminuyendo los riesgos asociados como DMT2, ECV, dislipidemias, esteatosis hepática, etc., y mejorando su pronóstico.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento del SOP incluye tratamiento farmacológico dirigido a disminuir las manifestaciones cutáneas de hiperandrogenismo, la RI, y mejorar la ovulación. Inicialmente, el manejo incluye cambios en el estilo de vida, con dietas de reducción e incremento de la actividad física; y eventualmente se combinan con sensibilizadores de la insulina, como la metformina. Los resultados a este respecto muestran que cualquiera que sea la estrategia, el mejor resultado es en aquellas mujeres que bajan más de peso. Sin embargo, la evidencia científica sugiere que el efecto positivo de la reducción de peso es sólo parcial, ya que la RI de las pacientes con SOP es independiente de la obesidad. Por otra parte, tanto el tratamiento con metformina como las recomendaciones de cambios en el estilo de vida (que incluyen dieta hipocalórica y ejercicio) han mostrado muy poco apego al tratamiento, en el caso de la metformina principalmente por los efectos digestivos secundarios.

De esta manera, es importante la búsqueda de nuevas alternativas que mejoren la adherencia al tratamiento, y que además de incidir en la sensibilidad a la insulina y el perfil inflamatorio, tengan el potencial de mejorar el perfil metabólico en general con los riesgos asociados y afectar la síntesis de andrógenos idealmente. Desde este punto de vista, tanto el Mg como los ácidos grasos omega 3 han demostrado efecto directo en la sensibilidad a la insulina y ser antiinflamatorios. Además, evidencia reciente sugiere que podrían también influir en la síntesis de andrógenos. Todo esto, aunado a la facilidad de implementación al ser administrados como suplementos, hace de estos nutrimentos una buena alternativa en el tratamiento inicial de pacientes con SOP, pero su efectividad debe ser demostrada.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La intervención con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 o con magnesio tienen un efecto igual o mayor al tratamiento con metformina sobre el perfil metabólico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y obesidad?

## **6. OBJETIVO**

### **6.1 Objetivo general**

Evaluar si la suplementación con omega 3 o con magnesio mejora las alteraciones metabólicas de mujeres con obesidad y síndrome de ovario poliquístico en un grado igual o mayor al alcanzado con la metformina. El objetivo secundario es determinar el efecto de la suplementación en el perfil hormonal e inflamatorio.

#### **6.1.1 Específicos:**

- a) Determinar si la suplementación con 400 mg de Mg (óxido de magnesio) mejora el perfil metabólico (sensibilidad a la insulina, TAG, HDL y enzimas de función hepática) en mujeres con obesidad y SOP.
- b) Determinar si la suplementación con 3.2g de ácidos grasos omega 3 DHA+EPA en mejora el perfil metabólico (sensibilidad a la insulina, TAG, HDL y enzimas de función hepática) en mujeres con obesidad y SOP.
- c) Comparar los cambios en el perfil metabólico alcanzados con la suplementación con ácidos grasos omega 3 DHA+EPA o con magnesio, con los cambios encontrados en un grupo de mujeres tratadas con metformina (1,600 mg/día).

#### **6.1.2 Objetivo secundario**

Explorar si la suplementación con ácidos grasos O3 y disminuye la frecuencia de inflamación (hS-PCR) y mejora el perfil hormonal de las mujeres con SOP (hiperandrogenismo).

## **7. HIPÓTESIS**

### **7.1 Hipótesis General**

La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 o con magnesio mejorará el perfil metabólico de mujeres con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Este efecto será igual o mayor que el alcanzado con metformina, al menos un 10% respecto al estado basal.

### **7.2 Hipótesis Específicas**

1. La suplementación con magnesio mejora el perfil metabólico (sensibilidad a la insulina, TAG, HDL y enzimas de función hepática) en mujeres con obesidad y SOP por lo menos 10% del estado basal.
2. La suplementación con ácidos grasos omega-3 mejora el perfil metabólico (sensibilidad a la insulina, TAG, HDL, enzimas de función hepática) en mujeres con obesidad y SOP por lo menos 10% del basal.
3. El efecto de la suplementación con ácidos grasos omega 3 o magnesio será igual o mayor que el observado con metformina.

### **Hipótesis secundaria**

La suplementación con ácidos grasos omega 3 DHA+EPA o con magnesio disminuye la frecuencia de inflamación (hs-PCR <3 mg), de hiperandrogenemia (puntaje < 8 escala de Ferriman Gallwey) e incrementa la sensibilidad a la insulina (valor M> 6 de Clamp HE).

## **8. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **8.1 Diseño del Estudio**

Ensayo clínico controlado aleatorizado. Estudio longitudinal, prospectivo, de intervención no segada, analítico y experimental.

### **8.2 Población de estudio**

Mujeres con diagnóstico de SOP por los criterios de Rotterdam, con intención de embarazo, IMC > 27 kg/m<sup>2</sup>, entre 18-38 años y que no estén recibiendo ningún tratamiento farmacológico o suplemento. Mujeres que asisten a su consulta ginecológica al servicio de Biología de la Reproducción, Hospital de Gineco-Obstetricia, Centro Médico Nacional La Raza y del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud.

### **8.3 Criterios de selección**

#### **8.3.1 Exclusión**

Aquellas en quienes se identifiquen otras causas de anovulación o hiperandrogenemia, con diagnóstico de DM2 o que hayan recibido tratamiento con metformina, tiazolidinedionas, anticonceptivos orales, inductores de la ovulación o antiandrógenos en los últimos 6 meses.

#### **8.3.2 Criterios de eliminación**

Se eliminarán aquellas participantes que durante el seguimiento desarrollen enfermedades ginecológicas como hemorragias, miomatosis uterina y endometriosis; que requieran tratamiento hormonal y/o quirúrgico durante el estudio.

## 8.4 Tamaño de Muestra

Se utilizó una fórmula de diferencia de medias, considerando una mejoría el **perfil metabólico**, con disminución en la resistencia a la insulina mediante el valor M de clamp. Se estimó tamaño de muestra para los objetivos secundarios, considerando para el perfil hormonal una disminución en las concentraciones de testosterona total y para el inflamatorio una disminución en la IL-6.

**Mejoría en el perfil metabólico (sensibilidad a la insulina) como desenlace primario:**

$$N = ((Z\alpha + Z\beta)^2 (\sigma^2) / (\mu_1 - \mu_2)^2) 2$$

$$N = ((1.96 + 0.84)^2 (35.1^2) / (199.1 - 177.4)^2) 2$$

$$N = 24.8$$

$$N = 25 \text{ (por grupo)}$$

$$+ 20\% \text{ de pérdidas} = \mathbf{90 \text{ participantes}}$$

Mejoría en el perfil inflamatorio (IL-6) como desenlace secundario:

$$N = ((Z\alpha + Z\beta)^2 (\sigma^2) / (\mu_1 - \mu_2)^2) 2$$

$$N = ((1.96 + 0.84)^2 (4.13^2) / (4.43 - 1.60)^2) 2$$

$$N = 34$$

$$N = \mathbf{34}$$

Mejoría en el perfil hormonal (testosterona total) como desenlace secundario:

$$N = ((Z\alpha + Z\beta)^2 (\sigma^2) / (\mu_1 - \mu_2)^2) 2$$

$$N = ((1.96 + 0.84)^2 (0.25)^2 / (0.68 - 0.49)^2) 2$$

$$N = 27.14$$

$$N = \mathbf{28}$$

## 8.5 Procedimientos:

Se acudió diariamente a la consulta del Servicio de Medicina de la Reproducción Humana del Hospital de Ginecología y Obstetricia de Centro Médico Nacional La Raza y el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud para identificar pacientes que cumplieran con los criterios de selección. Los residentes de la subespecialidad en Biología de la Reproducción realizaron la captación de las participantes cuando estas acudían a su consulta. Aquellas que aceptaron participar en el estudio se solicitó su consentimiento informado [Anexo 1]. Una vez que aceptaron participar se realizó una historia clínica ginecológica por el médico tratante y ultrasonido (US) vaginal [Anexo 1, 6], se aplicó un cuestionario de recordatorio de 24 horas [Anexo 3] por una licenciada en Nutrición y se agendó cita en la UIMN para determinar composición corporal y distribución de la grasa por bioimpedancia eléctrica (InBody230), y para realizar un Clamp HE. La primera muestra de sangre obtenida se usó para determinar la concentración de ácidos grasos en eritrocitos y para los perfiles metabólico, inflamatorio y hormonal en suero [Anexo 8]. Al finalizar el Clamp HE, se realizó la asignación aleatoria a los grupos y se le entregó tratamiento suficiente para un mes. Se les entregó por escrito el plan de alimentación a seguir, el cual se calculó en base a las recomendaciones propuesto por Valencia para población mexicana. Se calculó una dieta con 60% carbohidratos, 25% lípidos, 15% proteínas. El plan dietario personalizado con restricción energética de 700 kcal de su consumo habitual, así como los formatos para evaluar las alteraciones menstruales y la tasa de ovulación, el formato para registrar la actividad física [Anexo 4 y 5]. El apego a la dieta se valoró por medio de recordatorio de 24 horas de pasos repetidos aplicándolo en la fecha de cada consulta (seis en total). [Anexo 3]

Se les recomendó realizar una caminata de una hora tres veces por semana o bien, 30 minutos por día. Se les entregó un formato de actividad física en el cual registraron el tipo de actividad, el tiempo que se realizó, así como observaciones generales de la misma [Anexo 4].

Las citas en la UIMN fueron mensualmente durante seis meses para registro de cambios antropométricos, evaluación clínica y de su plan de alimentación, entrega de formatos y tratamiento, y para proporcionar una muestra sanguínea solo a los tres meses. El clamp HE se repitió al final del seguimiento de seis meses. Se realizó prueba de embarazo en el momento basal y ante sospecha.

## **8.6 Determinaciones**

### **8.6.1 Mediciones Antropométrica**

Se obtuvo el peso y la estatura utilizando una báscula de pedestal con estadiómetro y se calculó el IMC mediante la siguiente fórmula:  $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Estatura (m}^2\text{)}$ . Además, se midió perímetro de cintura y de cadera utilizando una cinta métrica no elástica siguiendo los procedimientos de Gibson [48] y se calculó el ICC mediante la siguiente fórmula:  $ICC = \text{circunferencia cintura (cm)} / \text{circunferencia cadera (cm)}$ .

Composición corporal y distribución de la grasa. La masa grasa y la masa libre de grasa se determinaron por bioimpedancia eléctrica con un equipo *InBody230*. Este método proporciona 10 mediciones de impedancia mediante el uso de 2 frecuencias diferentes (20kHz, 100kHz) en los 5 segmentos (brazo derecho e izquierdo, tronco, pierna derecha e izquierda).

### **8.6.2 Clamp Hiperinsulinémico-Euglucémico**

Se citó a las participantes con 10 horas de ayuno en la UIMN, el Clamp HE se realizó en base a lo descrito anteriormente por *De Fronzo y cols [20]*. Para administrar la infusión de glucosa e insulina se colocó un catéter intravenoso antecubital en cualquiera de los dos brazos, en base a la factibilidad. La infusión de insulina se calculó por superficie corporal (SC) se administró un bolo inicial (80mU insulina/m<sup>2</sup> SC\*min, durante 10 minutos) y posteriormente se mantuvo a una tasa constante de 40mU insulina/m<sup>2</sup> SC\*min. Se utilizó insulina de acción rápida (Humulin R, Laboratorios Lilly), la infusión de glucosa (dextrosa 20%, Laboratorios Pisa) se

ajustó la infusión para mantener la euglicemia ( $\approx 90 \pm 3 \text{ mg/dl}$ ). Se colocó un catéter intravenoso en posición retrógrada en el dorso de la mano contralateral, el cual se mantuvo en un cojín eléctrico, con el objetivo de arterializar la sangre venosa. El catéter distal se utilizó para tomar las muestras de sangre para determinar la glucosa plasmática; las muestras se recolectaron cada 5 minutos durante los 180 minutos de duración del *clamp*, el volumen de cada muestra fue de 0.5ml. Una vez concluido el *clamp* la paciente recibió un almuerzo sustancioso con el objetivo de evitar una hipoglucemia derivada de la infusión de insulina. Se calculó el valor M ( $\text{mg/Kg} \cdot \text{min}$ ) y la relación M/I ( $\text{mg/Kg} \cdot \text{min}/\text{U}$  de insulina) como parámetros de RI derivados del estándar de oro. [20]

### **8.6.3 Determinaciones bioquímicas**

El perfil metabólico se definió como el análisis de la función hepática y lipídica en sangre, así como el estado de resistencia a la insulina determinada por la técnica de Clamp HE. Previo ayuno de 10 horas se obtuvo una muestra sanguínea de una vena periférica, la cual se colectó en tubos sin anticoagulante. La muestra se centrifugó en la primera media hora a 5000 rpm para separar el suero y los eritrocitos. Los eritrocitos se lavaron mediante técnicas estándares y se conservaron a  $-20^\circ \text{C}$  hasta la determinación de ácidos grasos por cromatografía de gases. La muestra de suero se separó en tres alícuotas de 3 ml las cuales se conservó a  $-70^\circ \text{C}$  hasta la determinación de las moléculas. La primera alícuota se utilizó para la determinación de glucosa, colesterol, TAG, HDL-c, LDL, enzimas de función hepática ALT, AST, GGT y Mg por el método colorimétrico (YSI 2300 Stat Plus Glucose Analyzer, YSI Inc., Yellow Springs OH, USA). La segunda alícuota sirvió para determinar hS-PCR por el método de microesferas; y la tercera alícuota para las determinaciones de hormonas (T, SHBG, DHEAS e IGF-1) por quimioluminiscencia (Millipore, Billerica MA, USA), esta alícuota sigue en almacenamiento para futuras investigaciones y conclusión del estudio como desenlace secundario.

#### **8.6.4 Dieta**

Recordatorio de 24 horas. Se aplicaron siete Recordatorios de 24 horas por pasos múltiples, al momento basal y uno por mes hasta el final del seguimiento [Anexo 3]. Se analizó con el paquete estadístico *Food Processor software*®. Se cuantificaron los macro y micronutrientes, así como el contenido ácidos grasos omega 3 en la dieta y la ingesta de magnesio. Los resultados se reportaron como g/día para los hidratos de carbono, lípidos (saturados, monoinsaturado, poliinsaturados, así como EPA y DHA) y proteína.

#### **8.6.5 Apego al tratamiento.**

En el caso del grupo magnesio, el apego al tratamiento se determinó mediante el incremento en las concentraciones plasma en este grupo. Se analizó las concentraciones de ácidos grasos en la membrana eritrocitaria por técnica de cromatografía de gases. Se estratificaron por familia de ácido graso: saturado (láurico, mirístico, palmítico, esteárico), monoinsaturado (palmitoléico, oleico, nervónico), poliinsaturados omega 3 (linolénico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico) poliinsaturados omega 6 (linoléico, araquidónico). Las concentraciones se reportaron en porcentaje del total de ácidos grasos.

También se cuantificó el consumo de los tratamientos por conteo de cápsulas de forma mensual y el registro de estas en el formato proporcionado [Anexo 5]. Se pidió a las participantes regresar los frascos (y en el caso del grupo metformina su caja con la barra de las tabletas) para realizar el conteo de las cápsulas sobrantes.

## 8.7 Definición de variables

Las variables involucradas en el estudio se presentan en el siguiente cuadro, en la cual se describe la variable, su categoría, su definición operacional y conceptual.

<b>Cuadro 4. Variables de estudio. Variables independientes, dependientes y confusoras del estudio.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Variable INDEPENDIENTE</b>				
Suplementación con magnesio	Nutrimento inorgánico, cofactor enzimático que regula el metabolismo de la glucosa y síntesis de proteínas	400 mg/día de óxido de magnesio vía oral (1 capsula diaria)	Si / No	Cuantitativa dicotómica
Suplementación con AGPI-O3	Grupo de ácidos grasos insaturados que se producen principalmente en aceites de pescado, con tres dobles enlaces en posiciones particulares en la cadena de hidrocarburos.	3.2 gr mg/día O3 (EPA/DHA) Omega Rx: aceite de pescado ultra refinado, Marca Zone) vía oral (4 capsulas diarias).	Si / No	Cuantitativa dicotómica
Metformina	Un agente hipoglicémico de biguanida utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente.	1700 mg/día metformina vía oral (2 tabletas diarias de 850 mg, marca Alpharma)	Si / No	Cuantitativa dicotómica
<b>Variable DEPENDIENTE: Perfil metabólico</b>				
Glucosa sérica	Fuente primaria de síntesis de energía de las células, mediante su oxidación catalítica	Concentración sérica de glucosa determinada mediante método enzimático	mg/dL y mmol/ml	Cuantitativa Continua
Colesterol Total	Esterol que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo	Concentración sérica de colesterol mediante método enzimático	mg/dL	Cuantitativa Continua
LDL-C	Lipoproteínas de baja densidad	Concentración sérica de LDL-C mediante método enzimático	mg/dL	Cuantitativa Continua
HDL-C	Lipoproteínas de alta densidad	Concentración sérica de HDL-C mediante método enzimático	mg/dL	Cuantitativa Continua
Triglicéridos	es un tipo de glicerol que pertenece a la familia de los lípidos.	Concentración sérica de triglicéridos mediante método enzimático	mg/dL	Cuantitativa Continua
Enzimas de función hepática	Enzima que se encuentra principalmente en el hígado AST, ALT y GGT	Concentración sérica mediante método enzimático	Mg/dL	Cuantitativa Continua
Magnesio	Nutrimento inorgánico necesario para reacciones en organismo	Concentración sérica de magnesio mediante método enzimático y en eritrocitos por	mmol/ml	Cuantitativa Continua

		cromatografía de líquidos masas		
<b>Sensibilidad a la insulina</b>	Relación entre la cantidad de insulina que se necesita producir para depositar cierta cantidad de glucosa	Determinación mediante el estudio de Clamp HE.	Valor M y M/I	Cuantitativa Continua
<b>Variable DEPENDIENTE: Perfil Inflamatorio (secundario)</b>				
<b>hS-PCR</b>	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.	Concentración plasmática de hS-PCR determinada por un método de ELISA.	Mg/ml	Cuantitativa Continua
<b>Variable DEPENDIENTE: Perfil Hormonal (secundario)</b>				
Hirsutismo (Escala Ferriman Gallwey)	El hirsutismo es el crecimiento excesivo de vello terminal en la mujer siguiendo un patrón masculino de distribución, en zonas andrógeno-dependientes.	En esta escala se asigna un valor de 1 a 4 a la densidad del pelo terminal en cada una de las 9 áreas de referencia. El resultado de la suma de puntos que resulte inferior a 8 no se considera patológico.	Numérico (0 a 36)	Cuantitativa Continua
SHBG	Es una glucoproteína que se fija a las hormonas sexuales, específicamente a testosterona y estradiol	Concentración plasmática determinada por un método de ELISA.	nmol/L	Cuantitativa continua
<b>Variables de CONFUSIÓN</b>				
Diferencia en el peso corporal	Cantidad de masa que alberga el cuerpo.	Diferencia en el valor final respecto al inicial, determinado por balanza InBody230. (bioimpedancia eléctrica.)	Numérico, Kg	Cuantitativa continua
Diferencia en el porcentaje de grasa	Es la masa total de grasa dividida por la masa corporal total, multiplicada por 100; la grasa corporal incluye grasa corporal esencial y grasa corporal de almacenamiento.	Diferencia en el porcentaje de masa grasa determinada por bioimpedancia eléctrica (InBody230) al final del seguimiento comparado con el basal	Porcentaje, %	Cuantitativa continua
Recordatorio de 24 horas de pasos múltiples	Es una herramienta utilizada en la anamnesis alimentaria nutricional, o historia dietética, que nos permite conocer los hábitos alimentarios de un individuo.	Análisis mediante el paquete Food Processor. Los datos se expresan en macro y micronutrientes del R24.	Numérico, gramos y mcg	Cuantitativa continua
Apego al tratamiento	Tomar la medicación de acuerdo con la dosificación del programa prescrito; y la persistencia, tomar la medicación a lo largo del tiempo.	Registro de consumo de suplemento mediante conteo y registro de capsulas y tabletas [Anexo 5]	Numérico, %	Cuantitativa continua

## 9. ALEATORIZACIÓN DE LA INTERVENCIÓN

La asignación a los grupos de tratamiento se realizó mediante una tabla de números aleatorios, utilizando un software para ensayos clínicos de grupos pareados (Random Allocation Software) creado en Microsoft Visual Basic 6 para Windows. [65]

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico *IBM SPSS Statistics versión 22* y el programa *Minitab versión 17*. Se consideró un valor de alfa  $<0.05$  para la significancia estadística.

Presentación de los datos. Las variables categóricas se reportan como frecuencias y porcentajes ( $n$ , %). Las variables cuantitativas continuas se presentan como mediana y rangos intercuartilares cuando estos tengan distribución libre y como medias  $\pm$  desviación estándar cuando tengan distribución normal de acuerdo por métodos mentales (media, mediana, sesgo y curtosis) y se confirmaran con pruebas de normalidad (*Kolmogorov-Sminof*). Los datos se estratificaron por grupos de tratamiento (Grupo Metformina [Mt], Grupo Omega-3 [O3] y Grupo Magnesio [Mg]).

Para saber si los grupos de intervención son comparables al momento basal se realizó una prueba de ANOVA de un factor con Post-Hoc de Tukey cuando los datos mostraron distribución normal y aquellos con distribución libre se realizó con prueba no paramétrica para K muestras independientes Kruskal Wallis.

El análisis al final del seguimiento (6 meses) se utilizó una prueba de ANOVA de mediciones repetidas para analizar el efecto de la intervención durante el seguimiento incluyendo las variables de confusión. Aquellos con distribución libre se realizó con prueba no paramétrica para K muestras independientes Kruskal Wallis. Para el análisis de variables dicotómicas se analizará mediante una *Xí Cuadrada*.

Se realizó un análisis de correlación de *Spearman* para el valor M del Clamp y las diferencias de peso, porcentaje de grasa y circunferencias de cintura y abdomen para determinar el grado de asociación al final del estudio.

Para la determinación de apego al tratamiento en el grupo O3 por el aumento en el porcentaje de omega 3 en la membrana eritrocitaria y en el caso del magnesio el incremento en las concentraciones plasmáticas se analizó por una prueba no paramétrica para k muestras independientes Kruskal Wallis. El apego al tratamiento por conteo de cápsulas se analizó como frecuencia y porcentaje al igual que los eventos adversos.

Las pacientes que cumplan con más del 80% de adherencia al tratamiento se analizaron por protocolo.

## 11. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo fue evaluado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social y el comité de Investigación en salud del Hospital de Pediatría, CMN siglo XXI. Todos los procedimientos descritos cumplen con los lineamientos éticos contemplados para la investigación en humanos, con riesgo superior al mínimo.

A todas las participantes se les explicó los procedimientos que conllevó el protocolo y se les solicitó la firma de la carta de consentimiento informado [Anexo 1]. Se proporcionó toda la información a detalle y se les explicó que, aunque no se han descrito efectos adversos con la administración de ácidos grasos omega 3 y con magnesio en las dosis que fueron empleados, debieron registrar cualquier dato o molestia atribuible al suplemento como: náusea, vómito, urticaria, equimosis. En caso de que se presentaran cualquiera de estos síntomas (u otros que le atribuyan al suplemento) debieron suspender el tratamiento y llamar a los responsables del estudio. En cada visita se interrogó sobre estos eventos, aún si no se habían reportado. También se les informó que hay reportes del efecto benéfico de los omega-3 y el magnesio, se desconocen los beneficios en mujeres con SOP y no se sabe si realmente proporcionarían el beneficio esperado. Se aseguró la confidencialidad de los datos y de todos los resultados obtenidos, asignando a cada participante un código de identificación, así como a todos los viales para la toma de muestras sanguíneas. Se aseguró el derecho de las participantes de abandonar el protocolo en cualquier momento, sin que esto afectará la atención brindada por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

El protocolo contó con número de Registro ante la Comisión de Ética y Científica ante el Instituto Mexicano del Seguro Social R-2014-785-056.

## **12. RECURSOS, INFRAESTRUCTURA Y FACTIBILIDAD**

### **12.1 Recursos e infraestructura**

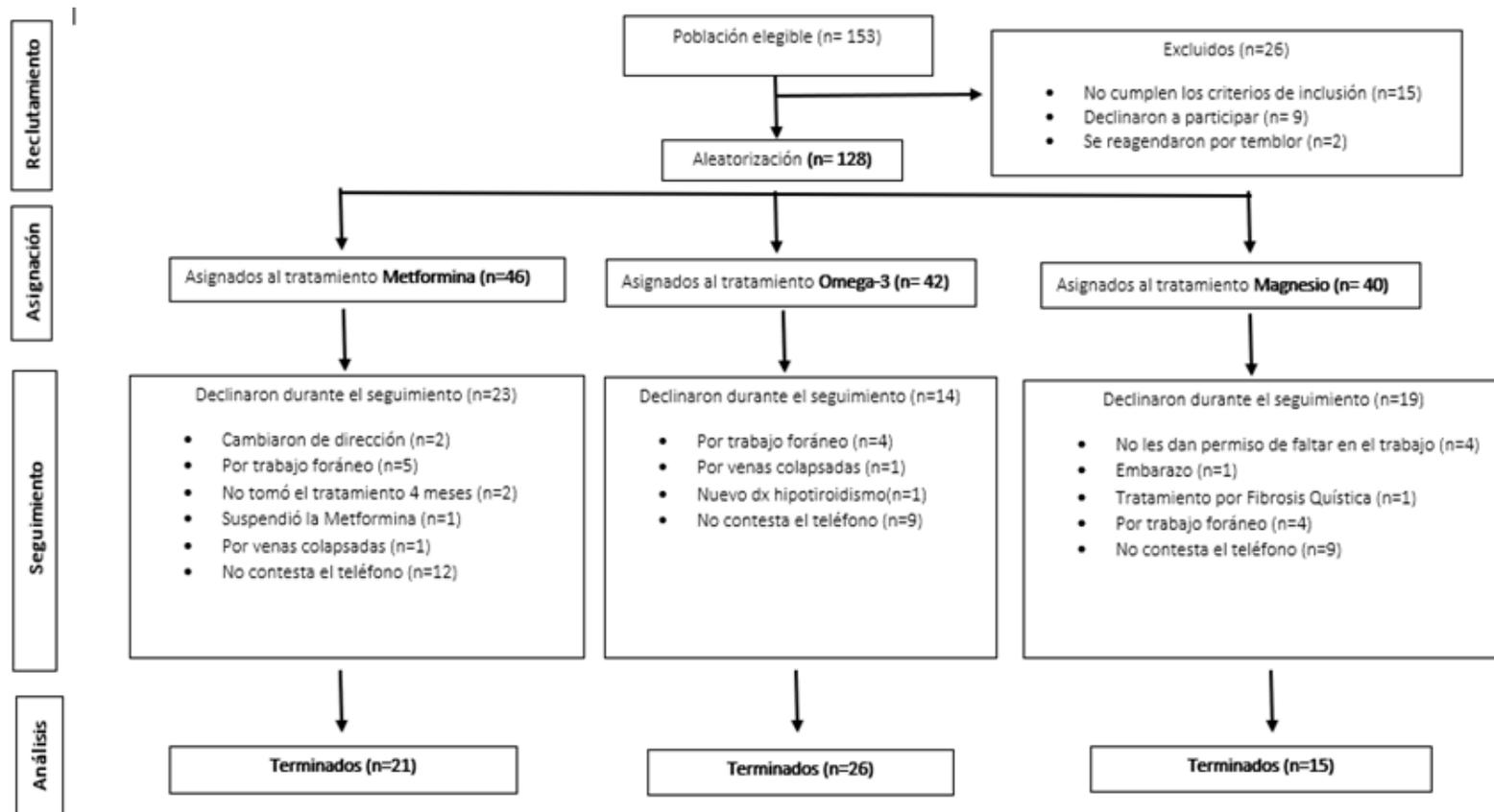
La UIMN contó con la estructura física y de equipo para la elaboración de los Clamp HE y las determinaciones de laboratorio necesarias para el proyecto, así como con el personal capacitado y estandarizado para su elaboración. El Servicio de Biología de la Reproducción del Hospital de La Raza y el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud brindaron su apoyo para la selección de las participantes que cubrieron las necesidades del proyecto.

### **12.2 Financiamiento**

El protocolo contó con financiamiento del Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social con número FIS/IMSS/PROT/PRIIO/14/038.

## Diagrama Consort

“Efecto de una intervención con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 o con magnesio en el perfil inflamatorio, metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Ensayo clínico controlado. Resultados preliminares”. [Diagrama 1]

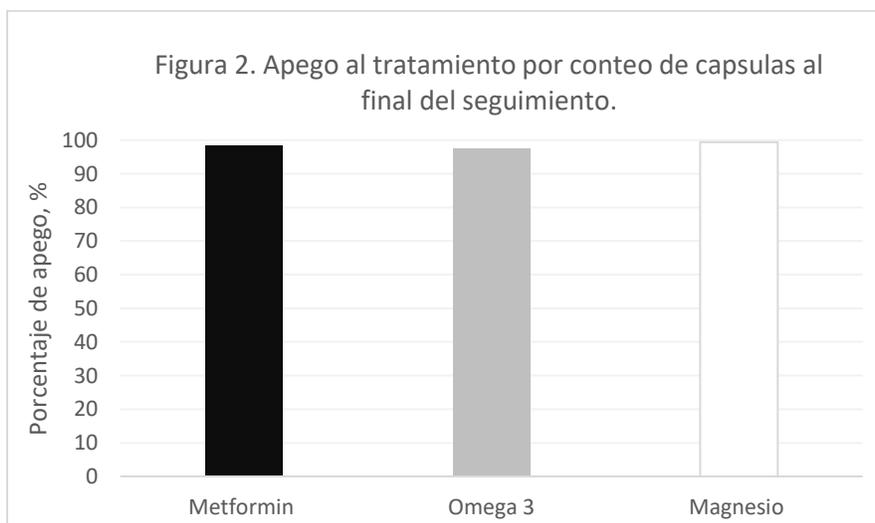


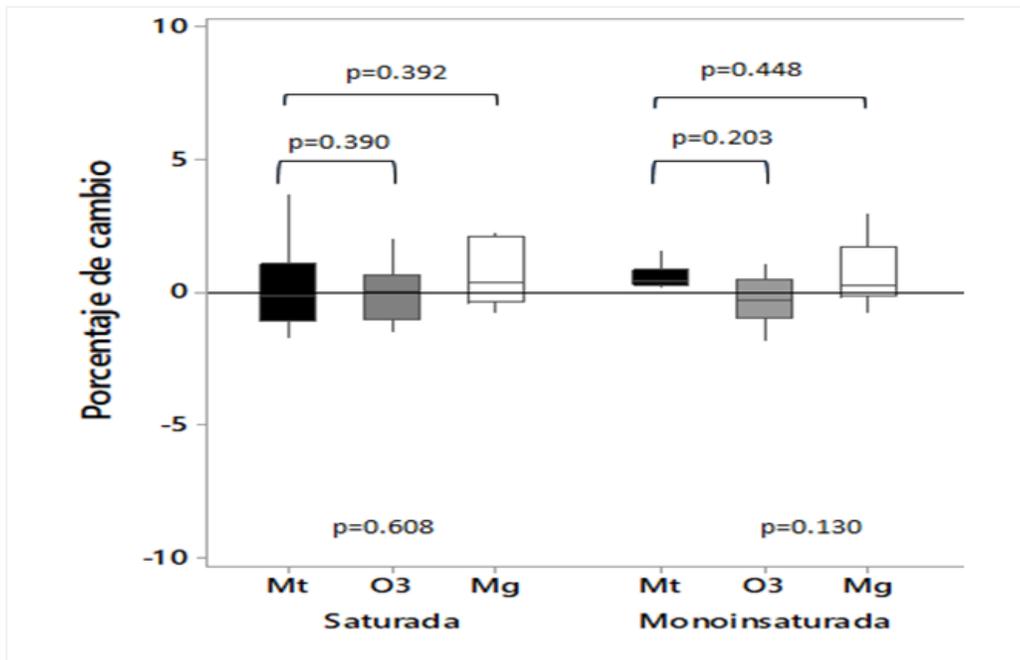
### 13. RESULTADOS

Se invitaron a participar 153 mujeres de las cuales 128 cumplieron los criterios de selección. Posterior a la aleatorización, se asignaron 46 mujeres para recibir metformina (Mt), 42 Omega-3 (O3) y 40 magnesio (Mg). De las participantes, 88 completaron tres meses de seguimiento y 62 cumplieron con el seguimiento de 6 meses (21 Mt, 26 O3 y 15 Mg). Actualmente se encuentran en seguimiento nueve participantes (dos Mt, una O3 y seis Mg). El total de pérdidas durante el seguimiento fue de 57 participantes, las causas reportadas fueron: cambio de residencia, trabajo foráneo, no les daban permiso de faltar en sus empleos y no contestaron los teléfonos proporcionados. Para esta tesis se reportan los resultados de las 62 pacientes que completaron los seis meses de seguimiento [Diagrama 1].

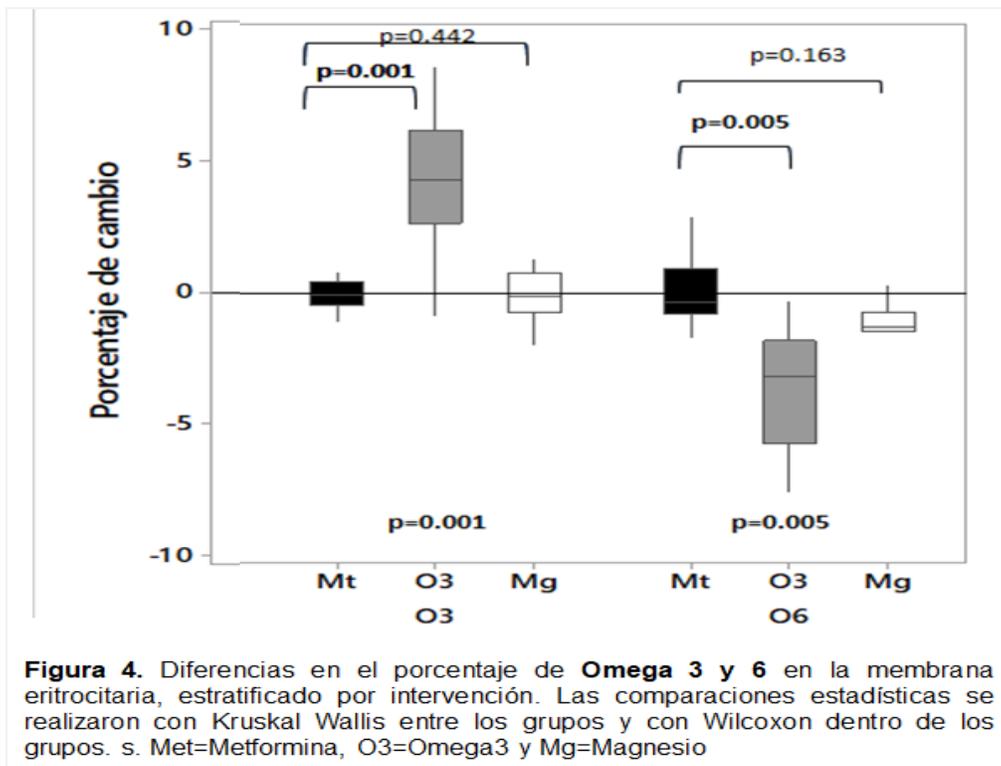
#### Adherencia al tratamiento

Con respecto a la adherencia al tratamiento, las pacientes reportaron haber consumido el 98% en el grupo de Mt, 98% en el grupo O3 y el 99% en el grupo Mg de las cápsulas suministradas [Figura 2]. Tomando en cuenta los cambios en las membranas eritrocitarias o en plasma, se observó que las concentraciones de los ácidos grasos suplementados EPA y DHA, se incrementaron significativamente en el grupo O3 [Figuras 3, 4 y 5], mientras que el magnesio se incrementó en el grupo Mg [Figura 6]. Estos nutrientes no se modificaron en el grupo Mt.

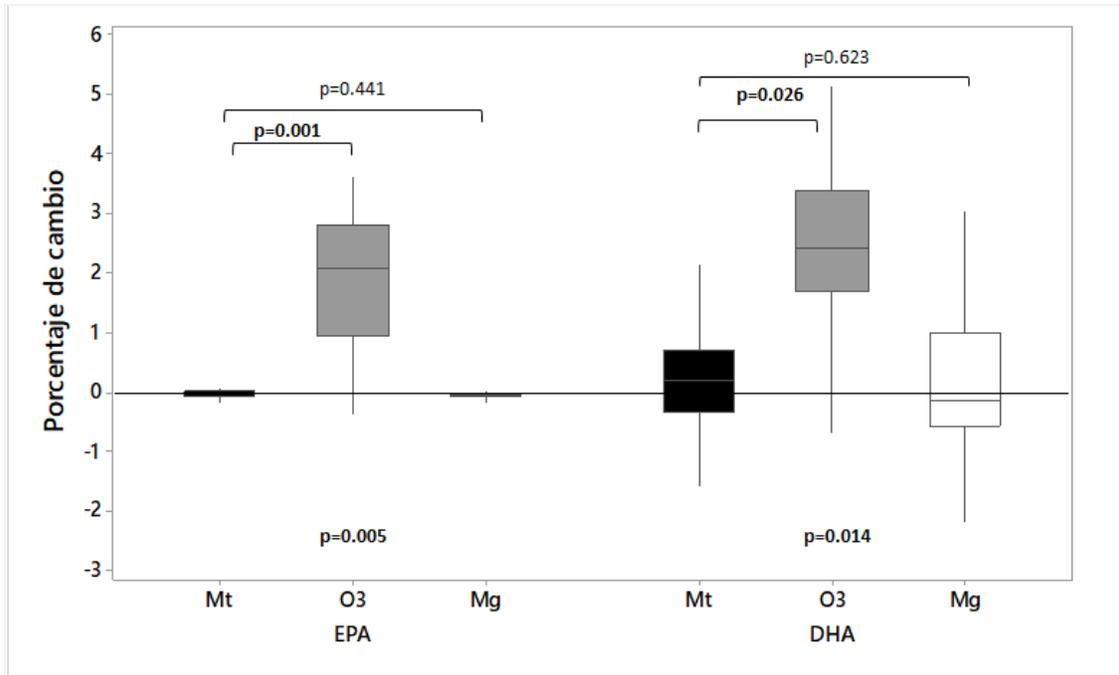




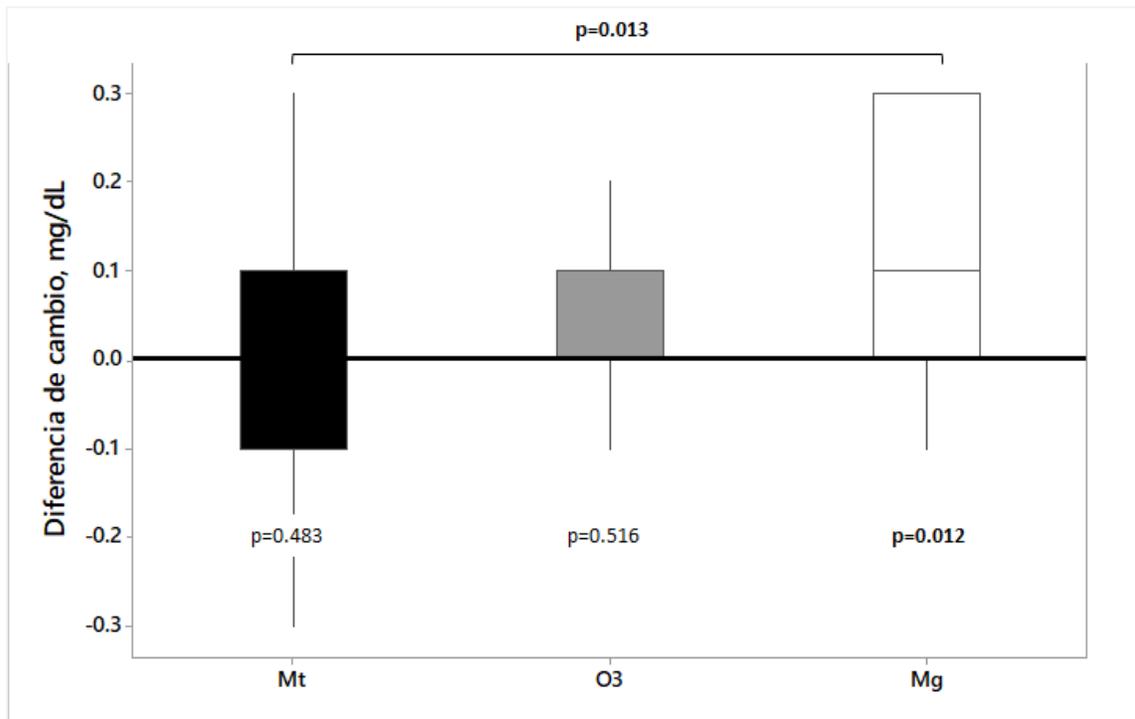
**Figura 3.** Diferencias en el porcentaje de ácidos grasos **saturados y monoinsaturados** en la membrana eritrocitaria, estratificado por intervención. Las comparaciones estadísticas se realizaron con Kruskal Wallis entre los grupos y con Wilcoxon dentro de los grupos. s. Met=Metformina, O3=Omega3 y Mg=Magnesio



**Figura 4.** Diferencias en el porcentaje de **Omega 3 y 6** en la membrana eritrocitaria, estratificado por intervención. Las comparaciones estadísticas se realizaron con Kruskal Wallis entre los grupos y con Wilcoxon dentro de los grupos. s. Met=Metformina, O3=Omega3 y Mg=Magnesio



**Figura 5.** Diferencias en el porcentaje de ácidos grasos **EPA y DHA** en la membrana eritrocitaria, estratificado por intervención. Las comparaciones estadísticas se realizaron con Kruskal Wallis entre los grupos y con Wilcoxon dentro de los grupos. Met=Metformina, O3=Omega3 y Mg=Magnesio



**Figura 6.** Diferencias en las concentraciones de **Magnesio**, estratificado por intervención. Las comparaciones estadísticas se realizaron con Kruskal Wallis entre los grupos y con Wilcoxon dentro de los grupos. s. Met=Metformina, O3=Omega3 y Mg=Magnesio

## **13.1 Características basales**

### **13.1.1 Comparación de las participantes que abandonaron el estudio y las que terminaron el seguimiento.**

Se compararon las características basales de las participantes que completaron el seguimiento con aquellas que abandonaron antes del término. Las mujeres que abandonaron el estudio tenían concentraciones de glucosa en ayuno mayor que las que completaron el seguimiento, pero dentro de límites normales. El resto de las características fueron comparables [Cuadro 5].

### **13.1.2 Características antropométricas, bioquímicas y clínicas de las mujeres que completaron el seguimiento, estratificadas por tipo de tratamiento.**

Las características basales se presentan en el cuadro 6. Excepto por la edad, todas las características clínicas ginecológicas y antropométricas fueron comparables entre los grupos. Sin embargo, algunas variables como el hiperandrogenismo clínico (Ferriman-Gallwey) y la inflamación (PCR > 3 mg/L) se observaron por arriba del punto de corte de normalidad en los tres grupos. De la misma manera, las concentraciones de SHBG se encontraron por debajo del valor de referencia en los tres grupos. La concentración de glucosa fue mayor en el grupo metformina respecto al omega y magnesio, sin embargo, esta se encuentra en el rango de normalidad.

**Cuadro 5. Comparación de las características basales de las participantes que abandonaron el estudio y las que terminaron el seguimiento. \***

<b>Variables</b>	<b>Total</b>	<b>Pérdidas</b>	<b>Seguimiento M6</b>	<b>P</b>
n	128	57	62	
Edad (años)	29 (18, 38)	29.5 (18, 38)	29.2 (18, 38)	0.856
<b>Clínicos ginecológicos (n, %)</b>				
Amenorrea	51 (39.5)	25 (43.9)	26 (39.4)	0.375
Dismenorrea	66 (51.2)	28 (49.1)	38 (57, 6)	0.225
Ferriman Gallwey	11 (3, 30)	11.5 (3, 30)	12 (5, 30)	0.427
<b>Antropométricos</b>				
Peso (kg)	79 (61, 129)	78 (61, 129)	77.3 (62.7, 122.4)	0.588
Talla (metros)	157 (145, 174)	158.2 (148.8, 172)	157.9 (145,174)	0.935
IMC (kg/m2)	31.6 (27, 44.4)	32 (27.1, 43.7)	30.5 (27, 44.4)	0.631
C. Cintura (cm)	98.5 (80.5, 143)	106 (80.5, 143)	98.5 (84.6, 133.8)	0.477
C. Cadera (cm)	108 (95.5, 141.1)	111.5 (95, 135)	107.5 (95.5, 141.1)	0.477
Musculo, kg	25 (18.2, 38)	25.1 (19.2, 31.4)	24.7 (18.2, 38.4)	0.554
Grasa %	43.8 (33.8, 53.2)	43.5 (33.8, 50.9)	43.2 (34.1, 53.2)	0.681
Androide	54.5 (36.4, 62.4)	54.1 (36.4, 62.3)	55.8 (44.7, 62.4)	0.594
Ginoide	50.9 (39.1, 60.1)	50.7 (41.8, 60.4)	51.5 (39.1, 60.1)	0.887
Índice A:G	1.07 (0.82, 1.35)	1.06 (.82, 1.24)	1.07 (.93, 1.35)	0.927
<b>Bioquímicos</b>				
Glucosa (mg/dL)	86.8 (61, 137)	89.5 (61,113)	84 (61, 137)	0.001
Triglicéridos (mg/dL)	138 (47, 461)	139 (47, 377)	137 (54, 461)	0.616
Colesterol Total (mg/dL)	162.5 (89, 266)	161 (89, 228)	163 (102, 622)	0.765
HDL-C (mg/dL)	38 (17, 65)	36.5 (17, 61)	39 (18, 65)	0.099
VLDL-C (mg/dL)	27.6 (9.4, 92.2)	27.8 (9.4, 75.4)	27.4 (10.8, 92.2)	0.564
TGO (mg/dL)	33 (15, 143)	34.5 (15, 143)	32 (19, 110)	0.312
TGP (mg/dL)	32 (8, 184)	33.5 (8, 184)	31 (17, 127)	0.363
GGT (mg/dL)	26 (7, 93)	27 (9, 84)	24 (7, 93)	0.057
Magnesio (mg/dL)	1.9 (1.3, 2.2)	2 (1.7, 2.2)	1.9 (1.6, 2.2)	0.058
Calcio (mg/dL)	9.4 (7.2, 13.6)	9.3 (7.2, 10.4)	9.4 (7.3, 13.6)	0.139
Valor M clamp (mg/kg x min)	4.41 (0.6, 11.2)	4.12 (0.22,11.2)	4.61 (0.1, 9.49)	0.509
<b>Hormonal</b>				
SHBG	24.2 (8, 134)	22.8 (9, 80)	26.8 (8, 134)	0.127

\*Las variables se describen como número (porcentaje) o mediana (mínimo, máximo) según corresponda.

\*\* Análisis prueba no paramétrica para k muestras independientes Kruskal Wallis, para las variables dicotómicas análisis de  $\chi^2$ . Significancia estadística  $p < 0.05$ . HDL-C: Lipoproteína de alta densidad; VLDL-C: Lipoproteína de baja densidad, TGO: Aspartato Aminotransferas, TGP: Alanina Aminotransferasa, GGT: Gama glutamil transpeptidasa, SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales.

**Cuadro 6. Comparación de las características basales de las participantes que terminaron el seguimiento, estratificadas por tratamiento. \***

Variables	Metformina	Omega-3	Magnesio	P**
n	22	26	15	
Edad (años)	31 (19, 38)	27 (18, 35)	33 (18,38)	<b>0.013</b>
<b>Clínicos ginecológicos (n, %)</b>				
Infertilidad	11 (50)	12 (46.2)	10 (66.7)	0.572
Amenorrea	10 (45.5)	13 (50)	6 (40)	0.824
Dismenorrea	11 (50)	11 (42.3)	8 (53.3)	0.763
Ferriman Gallwey	10.5 (8,20)	10 (5,20)	11 (6,20)	0.795
<b>Antropométricos</b>				
Peso (kg)	77.5 (62.7, 101.3)	81.1 (62.9, 122.4)	74.7 (65.9, 107)	0.865
IMC (kg/m2)	31.05 (27.1, 42.7)	29.9 (27.3, 44.4)	31.1 (27, 39.8)	0.838
C. Cintura (cm)	98 (87, 124)	97.1 (83, 133.8)	99 (84.6, 131.9)	0.711
C. Cadera (cm)	107.4 (95.5, 133.5)	108.1 (96, 132)	107 (98.4, 141.1)	0.978
Musculo, kg	24.6 (19.9, 38.4)	25.1 (18.5, 34.2)	23.2 (18.2, 30.3)	0.380
Grasa %	43.6 (36.4, 53.2)	42.7 (34.3, 53.2)	45 (34.1, 53.2)	0.449
Índice A:G	1.06 (0.96, 1.35)	1.06 (0.93, 1.27)	1.08 (0.93, 1.24)	0.692
<b>Bioquímicos</b>				
Glucosa (mg/dL)	86.5 (71,130)	82 (61, 95)	80 (66, 137)	<b>0.047</b>
Insulina (mg/dL)	18.6 (2.96, 41.6)	13.2 (4.08, 223.8)	12.6 (2.78, 70.3)	0.266
Triglicéridos (mg/dL)	147.5 (60, 318)	137.5 (73, 461)	134 (54, 345)	0.970
Colesterol (mg/dL)	159 (108, 233)	164 (102, 266)	155 (126, 212)	0.929
HDL-C (mg/dL)	40 (23, 56)	35 (19, 65)	43 (18, 52)	0.391
LDL-C (mg/dL)	27 (12, 63)	27.5 (14.6, 92.2)	26.8 (10.8, 69)	0.970
TGO (mg/dL)	32.5 (24, 110)	32 (19, 45)	34.1 (21, 53)	0.925
TGP (mg/dL)	36 (19, 127)	30.5 (17, 65)	29 (17, 81)	0.582
GGT (mg/dL)	21.5 (10, 93)	23 (9, 40)	25 (7, 64)	0.620
Magnesio (mg/dL)	1.9 (1.7, 2.2)	1.9 (1.6, 2.2)	1.9 (1.7, 2.3)	0.953
Calcio (mg/dL)	9.4 (8.3, 10.2)	9.3 (6.5, 13.6)	9.5 (6.9, 10.2)	0.622
<b>Valor M clamp (mg/kg x min)</b>	4.58 (0.61, 8.8)	4.76 (1.8, 9.49)	4.61 (1.18, 9.14)	0.997
<b>Hormonal</b>				
SHBG	26.4 (13.2, 134)	21.9 (8.16, 53.3)	35.8 (15.7, 49.6)	<b>0.011</b>
<b>Inflamatorio</b>				
PCR (mg/L)	3.84 (0.59, 23.2)	3.19 (0.36, 12.7)	4.88 (0.18, 22.5)	0.702

Las variables se describen como número (porcentaje) o mediana (mínimo, máximo) según corresponda. \*\* Análisis prueba no paramétrica para k muestras independientes Kruskal Wallis, para las variables dicotómicas análisis de  $\chi^2$ . Significancia estadística  $p < 0.05$ . HDL-C: Lipoproteína de alta densidad; VLDL-c= Lipoproteína de baja densidad, TGO= Aspartato Aminotransferas, TGP= Alanina Aminotransferasa, GGT= Gama glutamil transpeptidasa, SHBG= Globulina transportadora de hormonas sexuales.

### 13.1.3 Características de la composición de la dieta estratificadas por grupo de tratamiento.

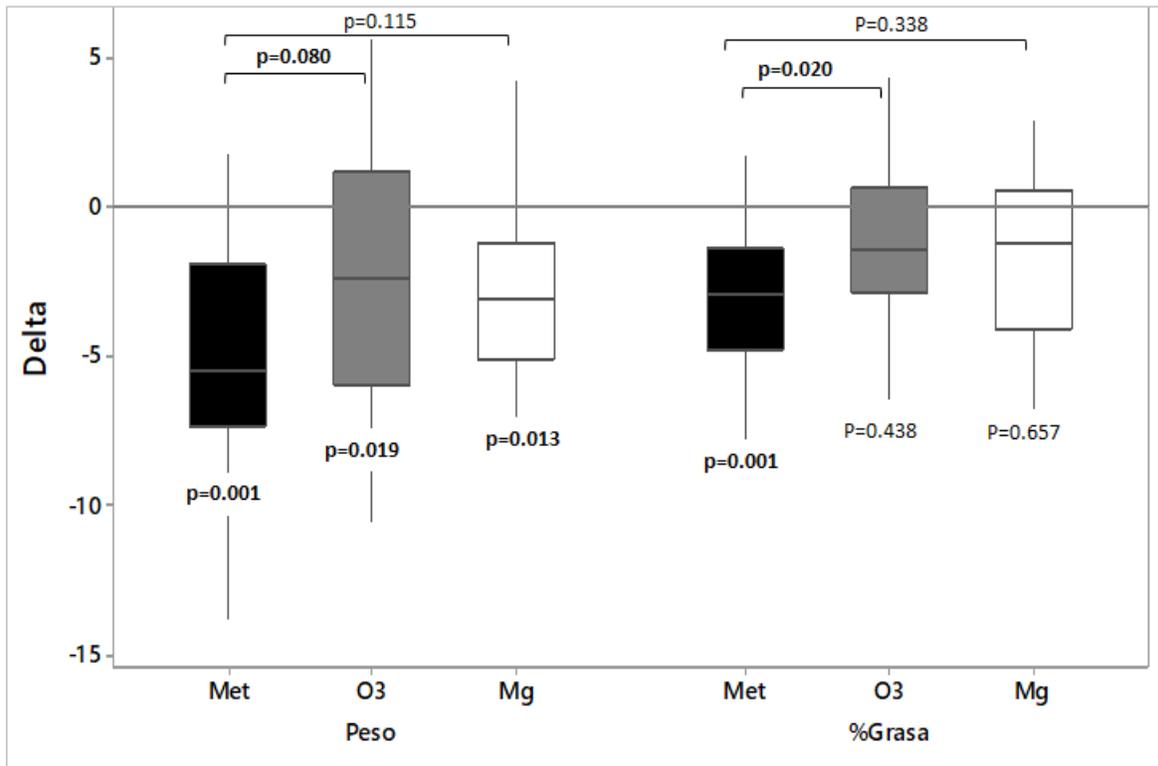
El contenido de macro y micro nutrientes en la dieta fue comparable entre los grupos. Mientras que el consumo de hidratos de carbono, lípidos totales, proteínas y azúcares totales se observó por arriba de lo recomendado por la IDR en los tres grupos, el consumo de fibra y de micro nutrientes como magnesio, ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y 6, y vitaminas liposolubles (A, D y E) e hidrosolubles (vitamina C) fue deficiente en los tres grupos. [Cuadro 7]

<b>Cuadro 7. Características de la dieta por recordatorio de 24 horas, estratificado por tratamientos. *</b>					
<b>Variable</b>	<b>Metformina</b>	<b>Omega 3</b>	<b>Magnesio</b>	<b>IDR</b>	<b>p**</b>
Energía (kcal)	1983 (704, 4887)	1887 (715, 4558)	2138 (600, 5097)	---	0.784
<b>Macro nutrientes</b>					
Carbohidratos (g/d)	247 (57.9, 625)	248 (76, 573)	227 (87, 494)	130	0.776
Proteínas (g/d)	76.14 (42, 195)	74.2 (39, 223)	87 (32, 137)	46	0.715
Lípidos Totales (mg/d)	63 (15.3, 237)	53.6 (10, 152)	77.7 (9, 162)	ND	0.285
Saturada (mg/d)	19.1 (5.1, 62)	15.7 (2.48, 33.85)	21.9 (2.77, 59)	ND	0.240
Mono insaturada (mg/d)	16.6 (4.13, 69)	14.2 (2.92, 56.8)	18.7 (1.71, 72)	ND	0.259
Poliinsaturada (mg/d)	10.5 (2.52, 93)	7.9 (1.77, 46.1)	14.3 (1.61, 35)	ND	0.181
Trans (mg/d)	0.26 (0, 4.88)	0.23 (0, 4.66)	0.21 (0, 2.24)	ND	0.671
Colesterol (mg/d)	218 (27.85, 764)	240 (37.2, 890)	223.6 (35, 990)	300	0.968
Azúcar (g/d)	87.8 (6.99, 232)	94 (13.5, 199)	73 (11, 361)	ND	0.711
Fibra (g/d)	18.25 (5, 53)	17.7 (5, 37)	20 (11.5, 46)	25	0.297
<b>Micro nutrientes</b>					
Magnesio (mg/d)	281 (75.98, 721)	219 (2.68, 748.37)	271 (1.57, 669)	350	0.128
Sodio (mg/d)	1910 (497, 5541)	1709 (507, 5356)	1749 (472, 9398)	1500	0.740
Zinc (mg/d)	8.84 (1.91, 36)	7.27 (0.44, 45.5)	9.77 (2.67, 40.3)	8	0.548
Omega-3 (g)	0.55 (0.08, 3.87)	0.43 (0.15, 4.44)	0.66 (0.13, 1.41)	0.6,1.2	0.590
Omega-6 (g)	5.18 (1.32, 22.6)	4.91 (1.37, 19,79)	5.45 (1.28, 21.37)	5,10	0.419
<b>Vitaminas</b>					
A (RAE)	361.4 (6.01, 9513)	352 (43, 27083)	494.6 (22.5, 4520)	900	0.583
C (mg/d)	45 (0.5, 518)	54.8 (0, 550)	62.5 (1.2, 600)	60	0.171
D (UI)	94.4 (0, 297)	96 (0, 353)	97.6 (0, 601)	ND	0.168
D (mcg)	2.44 (0.06, 7.52)	1.31 (0, 8.81)	2.89 (0, 15)	50	0.105
E (mg)	3.98 (.8, 24.6)	3.5 (1, 50)	5.1 (1.1, 25)	15	0.622

\*Las variables se describen como mediana (mínimo, máximo). \*\* Análisis prueba no paramétrica para k muestras independientes Kruskal-Wallis. Significancia estadística  $p < 0.05$ . Valores de Referencia IDR [60]

### 13.2 Diferencias en los valores de las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas al final del seguimiento comparados con los valores basales.

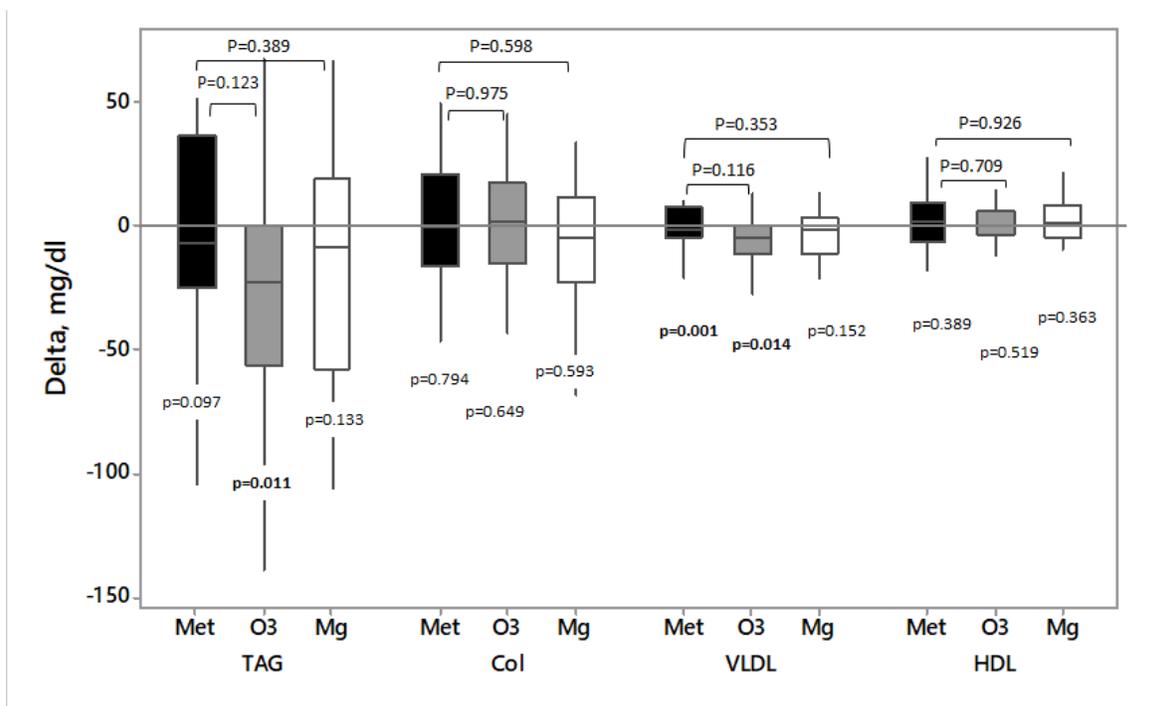
Las variables antropométricas se modificaron en forma similar en los tres grupos al final del seguimiento, pero el porcentaje de grasa disminuyó únicamente en el grupo Mt ( $p=0.001$ ) [Figura 7]. No hubo cambios respecto a la circunferencia de cintura.



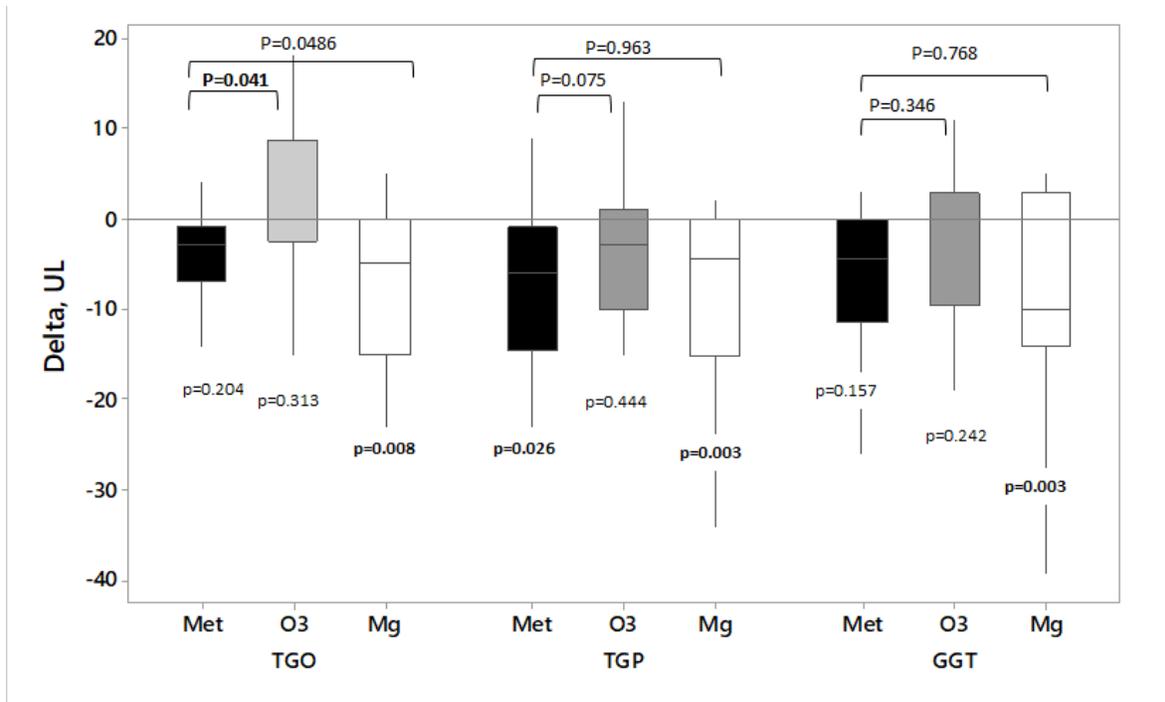
**Figura 7. Diferencias entre el final y basal del Peso y Porcentaje de Grasa.** Las comparaciones estadísticas se realizaron con Kruskal Wallis entre los grupos y con Wilcoxon dentro de los grupos. Met=Metformina, O3=Omega3 y Mg=Magnesio.

Las concentraciones de glucosa (-2.5, 3 y 2 mg/dL para Mt, O3 y Mg respectivamente;  $p=0.123$ ) e insulina (-1.9, 1.4 y 0.7 mg/dL para Mt, O3 y Mg respectivamente;  $p=0.486$ ) no se modificaron después de la intervención en ninguno de los tres grupos. En cambio, las concentraciones de triglicéridos y LDL-C ( $p=0.011$  y  $0.014$  mg/dL, respectivamente) disminuyeron sólo en el grupo O3 [Figura 8]. En

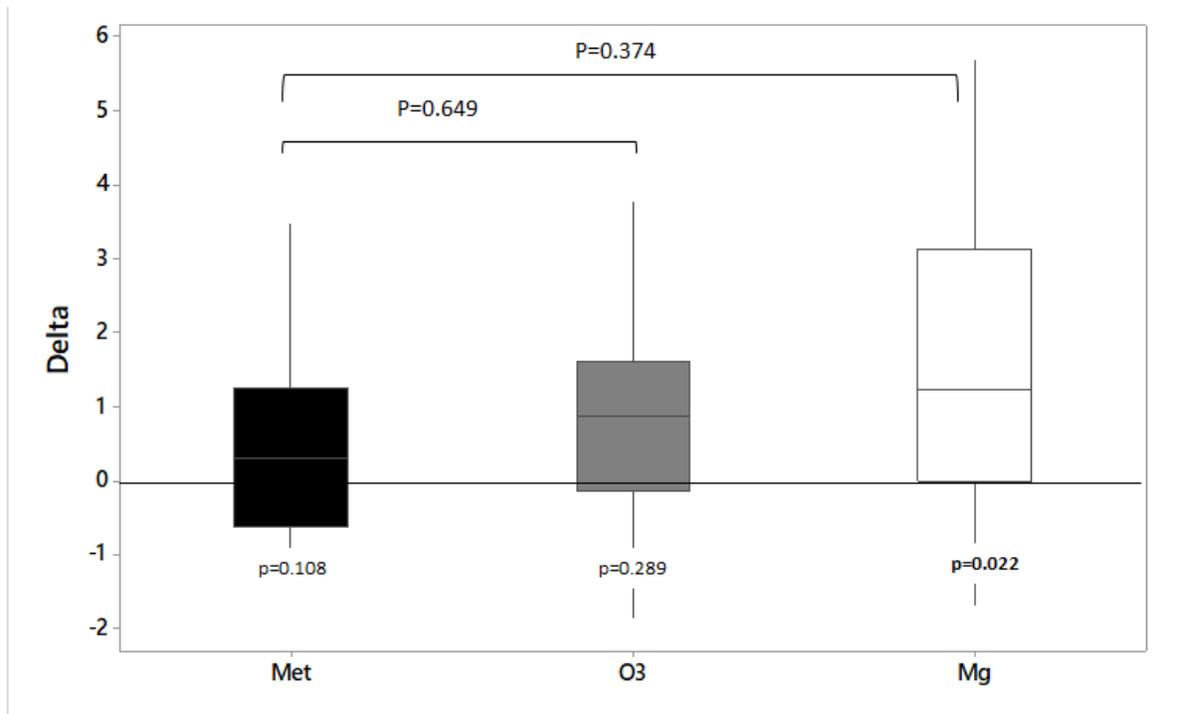
cuanto a las enzimas de función hepática, se observó que las concentraciones de TGO, TGP y GGT disminuyeron sólo en el grupo Mg ( $p=0.008$ ,  $0.003$  y  $0.003$  mg/dL, respectivamente) [Figura 9]. Por otra parte, la sensibilidad a la insulina determinada por el valor M del Clamp HE se incrementó en los tres grupos, aunque sólo alcanzó significancia estadística en el grupo Mg ( $p=0.022$ ) [Figura 10]. Respecto a las concentraciones de SHBG (nmol/L), el grupo O3 mostró una disminución significativa al final del seguimiento ( $p=0.003$ ). No hubo diferencias entre los grupos [Figura 11].



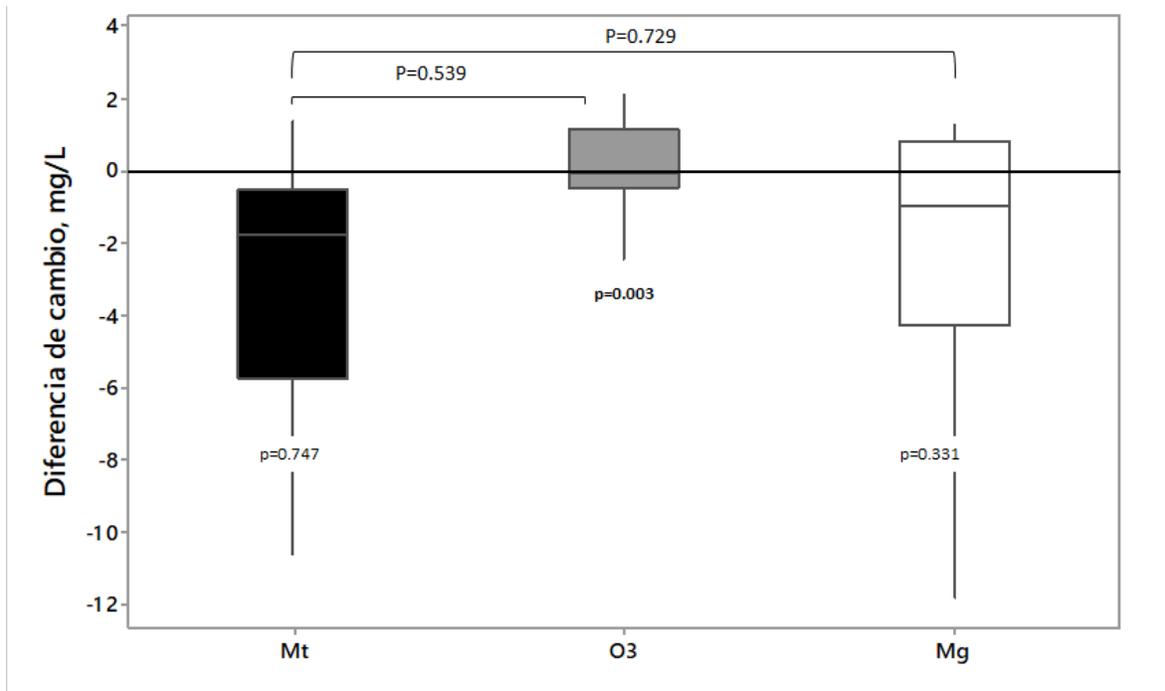
**Figura 8.** Diferencias entre el final y basal del Perfil Lipídico (triglicéridos, colesterol, VLDL y HDL). Las comparaciones estadísticas se realizaron con Kruskal Wallis entre los grupos y con Wilcoxon dentro de los grupos. Met=Metformina, O3=Omega3 y Mg=Magnesio.



**Figura 9.** Diferencias entre el final y el basal del **Perfil Hepático** (TGO, TGP, GGT). Las comparaciones estadísticas se realizaron con Kruskal Wallis entre los grupos y con Wilcoxon dentro de los grupos. Met=Metformina, O3=Omega3 y Mg=Magnesio.

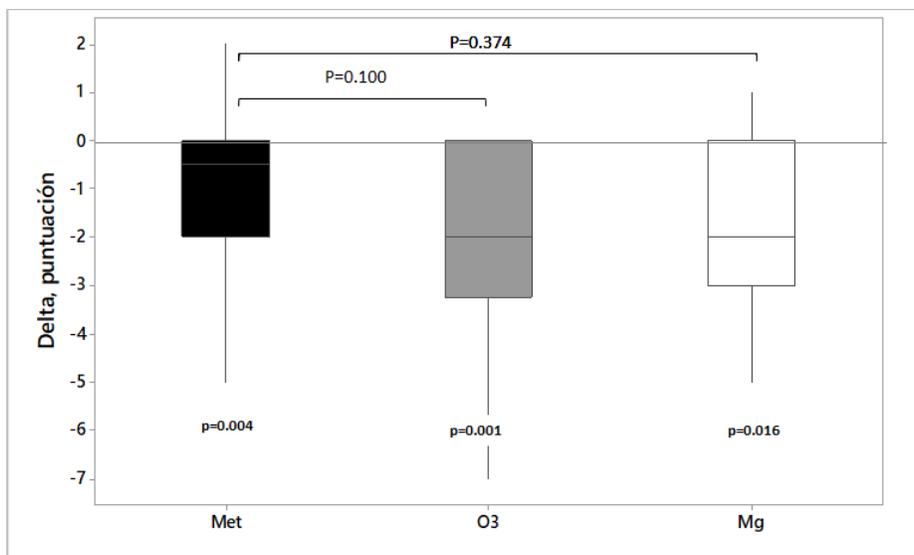


**Figura 10.** Diferencias entre el final y basal del **Valor M de clamp hiperinsulinemico euglicemico**. Las comparaciones estadísticas se realizaron con Kruskal Wallis entre los grupos y con Wilcoxon dentro de los grupos. Met=Metformina, O3=Omega3 y Mg=Magnesio.



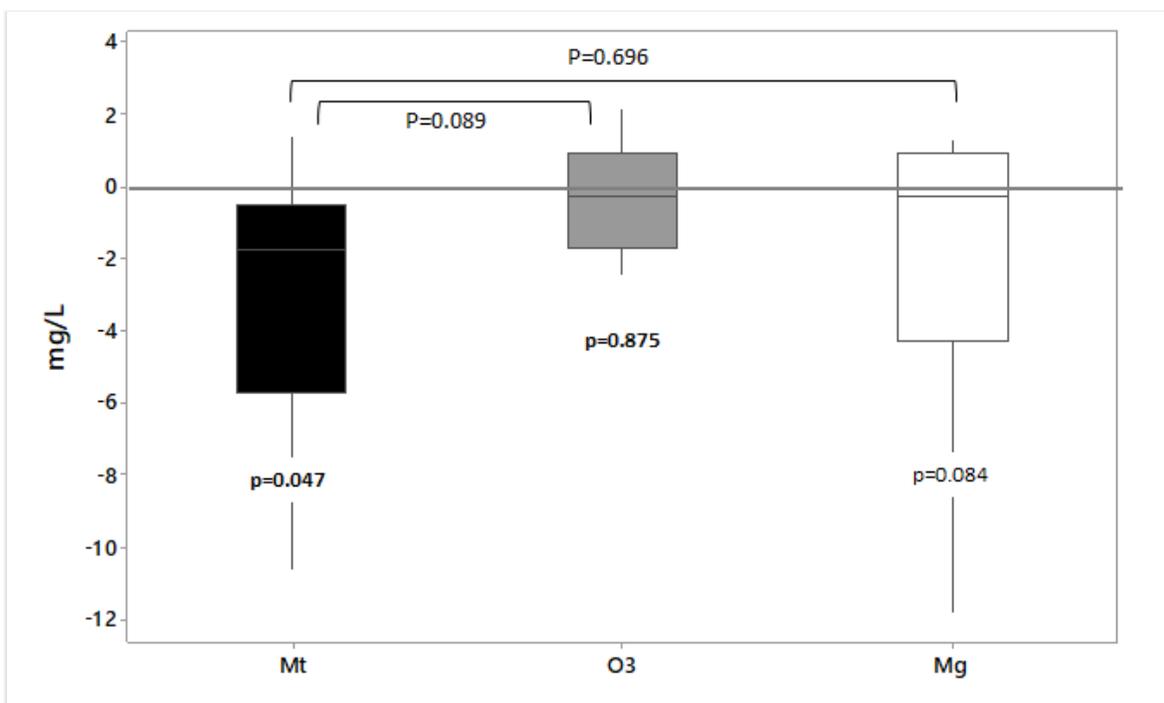
**Figura 11. Diferencias entre el final y basal en las concentraciones de SHBG en suero.** Las comparaciones estadísticas se realizaron con Kruskal Wallis entre los grupos y con Wilcoxon dentro de los grupos. Mt=Metformina, O3=Omega3 y Mg=Magnesio.

Con respecto a los cambios clínicos, la escala Ferriman Gallway, indicadora de hirsutismo, disminuyó significativamente en los tres grupos ( $p=0.004$ ,  $0.001$  y  $0.016$ ) [Figura 12].



**Figura 12. Diferencias entre el final y basal de la Escala de Ferriman Wallway.** Las comparaciones estadísticas se realizaron con Kruskal Wallis entre los grupos y con Wilcoxon dentro de los grupos. Met=Metformina, O3=Omega3 y Mg=Magnesio.

Como objetivo secundario, se planteó explorar el **perfil inflamatorio**. Se analizaron las concentraciones de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hS-PCR) de 45 participantes (n=15, por grupo) elegidos aleatoriamente entre los grupos. Al final del seguimiento, mientras el grupo Mt disminuyó significativamente ( $p=0.047$ ), y el grupo Mg mostró una tendencia a disminuir ( $p=0.084$ ), en el grupo O3 no se observaron cambios. Sin embargo, la comparación entre grupos no mostró significancia estadística [Figura 13].



**Figura 13.** Diferencias entre el final y el basal de las concentraciones de **hS- PCR**. Las comparaciones estadísticas se realizaron con Kruskal Wallis entre los grupos y con Wilcoxon dentro de los grupos. Mt=Metformina, O3=Omega3 y Mg=Magnesio.

### 13.4 Correlaciones univariadas

Como se espera de acuerdo al comportamiento biológico de las variables, el valor M final se asoció con el valor M inicial. Al final del seguimiento, se observó una asociación inversa entre las diferencias en el valor y las tres variables analizadas, sugiriendo que la pérdida de peso, cintura y grasa se asoció con una mejoría en la sensibilidad a la insulina [Cuadro 8].

<b>Cuadro 8. Correlación entre la diferencia en el valor M de Clamp HE vs las diferencias de las variables antropométricas. *</b>		
<b>Variable</b>	<b>r</b>	<b>p*</b>
Diferencia IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.171	0.135
Diferencia circunferencia cintura (cm)	-0.343	<b>0.010</b>
Diferencia Peso (kg)	-0.305	<b>0.021</b>
Diferencia en masa grasa (%)	-0.286	<b>0.032</b>

\*Correlación de Spearman.

### 13.5 Variables de seguridad para uso de metformina, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 y magnesio.

En cuanto a los eventos adversos reportados por la suplementación de los diferentes tratamientos (en su mayoría reportados durante el primer mes del tratamiento), los malestares gastrointestinales como náusea (8 eventos), mareos (6), cefalea (6), diarrea (5), dolor abdominal (3) y estreñimiento (3) fueron más frecuentemente reportados en el grupo de Mt. El grupo de O3 reportó dolor abdominal (3 eventos), cefalea (2) náusea y diarrea (1 caso). El grupo Mg fue el que reportó menos eventos adversos, los más frecuentes fueron náusea, mareo, cefalea, diarrea (2 eventos por síntoma) y fue el único en reportar eructos (1). [Cuadro 10]

**Cuadro 10. Eventos adversos durante el seguimiento estratificados por grupo de tratamiento. \***

Eventos	Metformia (n=22)	Omega 3 (n=26)	Magnesio (n=15)
Nausea	8 (36)	0 (0)	2 (13)
Mareo	6 (28)	1 (4)	2 (13)
Cefalea	6 (28)	2 (8)	2 (13)
Diarrea	5 (23)	1 (4)	2 (13)
Dolor abdominal	3 (14)	3 (12)	1 (7)
Estreñimiento	2 (9)	0 (0)	0 (0)
Vomito	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Dispepsia	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Eructos	0 (0)	0 (0)	1 (7)

\*Se reportan frecuencias (porcentaje).

## 14. DISCUSIÓN DE RESULTADO

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el papel de la suplementación con magnesio y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 mejora las alteraciones metabólicas de mujeres con obesidad y SOP en un grado igual o mayor al alcanzado con la metformina. El objetivo secundario fue determinar el efecto de la suplementación en el perfil hormonal e inflamatorio.

1. La suplementación con Omega-3 mejoró el perfil lipídico, sensibilidad a la insulina y androgenismo
2. La suplementación con Magnesio mejoró el perfil hepático y sensibilidad a la insulina y androgenismo

En nuestros resultados encontramos que tras una suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 con una dosis de 3.2g al día por vía oral durante 6 meses de intervención, el perfil lipídico (triglicéridos y LDL-c) de las mujeres mostró una disminución significativa respecto a la suplementación con Metformina (1,700 mg/d), mostrando superioridad en este parámetro. Las enzimas de función hepática no mostraron cambios en este grupo de intervención. En cuanto a la sensibilidad a la insulina, si bien, las mujeres mejoraron su sensibilidad por un aumento en el valor M de Clamp HE, estos cambios no fueron significativos. Cabe mencionar que el grupo comparador (control) de las intervenciones fue el que recibió metformina y al haber cambios al final en este grupo respecto al inicio, esto podría explicar que no hubo diferencias entre los grupos porque ambos mejoraron de forma igualitaria.

En un meta análisis realizado por [Kailin \(2018\)](#) [66] para determinar la efectividad de los ácidos grasos omega 3 en el SOP, se incluyeron 591 y se compararon con grupo control. La suplementación con los ácidos grasos Omega-3 fue de **900 mg/día hasta 4,000 mg/día, con seguimiento de 8 a 12 semanas**. Se determinó la resistencia a la acción de la insulina por índice HOMA-IR, encontrando los resultados siguientes: el efecto del Omega 3 es protector respecto a la resistencia

a la insulina determinado por los cambios del índice HOMA-IR (OR=-0.80, 95IC -0.89, -0.71,  $p=0.001$ ). En los cambios de la suplementación en el perfil lipídico, la concentración de colesterol total fue a favor del O3 vs el control (OR=-9.43, 95IC -11.9, -6.95,  $p=0.001$ ), los triglicéridos disminuyeron en el grupo del O3 respecto al placebo sin diferencia estadística entre ambos (OR=-0.55, 95IC -1.31, 0.21,  $p=0.16$ ). en las concentraciones LDL-c disminuyeron significativamente en el grupo omega 3 (OR=-9.62, 95IC -10.3, -8.94,  $p=0.001$ ), no se observó cambios estadísticos en las concentraciones de HDL-c. En el perfil hormonal, se determinaron las concentraciones de la hormona Folículo Estimulante y la Luteinizante, así como la globulina transportadora de hormonas sexuales, sin mostrar cambios después de la suplementación con omega 3. Los autores concluyen que se recomiendan los ácidos grasos omega 3 para el tratamiento del SOP y la resistencia a la insulina.

En otro estudio realizado por [Golara y colaboradores 2017](#), [67] determinaron el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega 3 en el perfil metabólico en pacientes con SOP mediante un ensayo clínico controlado, aleatorizado y con placebo. Incluyeron a 60 mujeres con SOP por criterios de Rotterdam, entre 18 a 40 años. Las mujeres fueron suplementadas con **1,000 mg de O3(n=30) o placebo (n=30) durante 12 semanas**. Después de la intervención, encontraron diferencias significativas en el valor del índice HOMA-IR entre los grupos ( $-0.7 \pm 7.7$  vs  $0.3 \pm 0.9$ ,  $p=0.01$ ). las concentraciones en suero de triglicéridos y colesterol disminuyeron significativamente en el grupo de O3 y las concentraciones de colesterol HDL incremento. Las concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad disminuyó en comparación con el control ( $-1.6 \pm 3.1$  vs  $0.2 \pm 1.5$  mg/L,  $p=0.004$ ). en este estudio no encontraron diferencias significativas en el perfil hormonal (andrógenos libres, testosterona total, SHBG) ni en las concentraciones de óxido nítrico. Concluyen que la suplementación con ácidos grasos omega 3 por 12 semanas beneficia a las mujeres con SOP en la sensibilidad a la insulina y perfil lipídico, sin embargo, no se observa cambios en el perfil hormonal en estas mujeres.

3. La suplementación con magnesio mejora el perfil hepático y sensibilidad a la insulina y androgenismo.

Nuestros hallazgos mostraron que una suplementación con 400 mg/día óxido de magnesio de durante 6 meses en mujeres con SOP, el perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, HDL-c y VLDL) no muestra cambios significativos respecto a los que se suplementaron con metformina. En el perfil hepático se observa una tendencia estadística en la disminución de AST respecto a lo observado en el grupo metformina. Los resultados sugieren que el magnesio actúa directamente sobre el aumento de la sensibilidad a la insulina, ya que al comparar en este grupo de intervención su sensibilidad al final de la suplementación respecto al inicio, incrementaron 1.38 mg/kg\*min, siendo esto significativo en el tiempo ( $p=0.022$ ). Los resultados del proceso inflamatorio determinado por hS-PCR no mostro diferencias entre los grupos.

En un estudio diseñado para determinar si las mujeres con SOP exhiben deficiencias de magnesio en suero y su posible relación con la RI, Sherifi y colaboradores (2012) [68] estudiaron a 103 mujeres con SOP y 103 mujeres sanas emparentadas por su edad e IMC. No encontraron correlación entre las concentraciones de magnesio y la sensibilidad a la insulina, dislipidemia y andrógenos en sangre, siendo la primera evidencia refutando lo anterior.

En un estudio reciente publicado por Cutler y colaboradores (2019) [69] analizaron el patrón de alimentación de 137 mujeres (n= 87 con SOP y n=50 controles) mediante recordatorio de 24 horas, así como características antropométricas y perfil hormonal y metabólico, con el objetivo de asociar el consumo de fibra dietética y magnesio con resistencia a la insulina e hiperandrogenismo en mujeres con SOP en un estudio de cohorte. En sus resultados, no encontraron diferencias en el consumo de macro nutrientes. La media de ingesta de magnesio fue menor en ambos grupos, siendo el SOP menor ingesta a lo recomendado por la IDR (273 vs 238 mg/día). La resistencia a la insulina se correlacionó negativamente con las concentraciones de magnesio ( $r=-0.27$ ,  $p=0.02$ ) y con la proteína C-reactiva ( $r=-0.39$ ,  $p<0.001$ ). Las concentraciones de testosterona se asociación negativamente

con el magnesio ( $r=-0.31$ ,  $p=0.01$ ) El aumento en la ingesta de fibra y magnesio en la dieta puede ayudar a reducir la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo en mujeres con SOP.

En un ensayo clínico controlado aleatorizado, Faranehy y cols [70] (2017) investigaron el efecto de la suplementación con magnesio y zinc en los marcadores de inflamación y de estrés oxidativo en mujeres con SOP. Este estudio se realizó en 60 mujeres, las cuales se suplementaron con **250 mg de óxido de magnesio más 220 mg de sulfato de zinc (N=30) o placebo (N=30) dos veces por día durante 12 semanas**. La suplementación con magnesio y zinc disminuyó la proteína C-reactiva vs control ( $-1.6 \pm 2.4$  vs  $0.1 \pm 0.7$  mg /L,  $p=0.001$ ) al igual que el factor de necrosis tumoral alfa ( $p=0.03$ ).

En el 2013, Muneyyirci y colaboradores [71] investigaron si el tratamiento con gluconato (500 mg/d), **óxido de magnesio (400 mg)** y espironolactona (50 mg/día) mejoraba (equivalentemente) los niveles de ácidos grasos libres (AGL) en suero en pacientes con SOP después de 12 semanas. Las concentraciones de AGL disminuyeron significativa mente en los tres grupos, sin ser clínicamente relevante. Dado que los AGL están involucrados en la resistencia a la insulina, estos resultados sugieren que estos tratamientos (espironolactona) y suplemento (óxido de magnesio) pueden ser útiles para disminuir la resistencia a la insulina en mujeres con SOP.

#### **14.1 Limitaciones**

Las principales limitantes de este estudio fueron, en primer lugar, las pérdidas de los seguimientos mayor a lo esperado durante el estudio. La falta de financiamiento para el análisis de metabolitos para responder a los objetivos secundarios (perfil inflamatorio y hormonal) acotaron el estudio a solo un perfil de interés en cuanto a la suplementación en mujeres con SOP. Se determinó hiperandrogenismo por la escala de Ferriman Gallwey, siendo ésta una herramienta con poca sensibilidad para la condición a determinar. El tamaño de la muestra calculado para una

adecuado poder y significancia estadística no se logró quedando con un poder estadístico del 70%.

## **14.2 Fortalezas**

La fortaleza del estudio fue que se aplicaron los estándares de oro para la determinación de sensibilidad a la insulina (Clamp HE), el análisis de ácidos grasos en la membrana eritrocitaria por cromatografía de gases (como variable de calidad en la maniobra de suplementación). La asignación a los diferentes tratamientos fue aleatorizada.

Al ser un ensayo clínico controlado aleatorizado, metodológicamente se contó con la base científica más sólida para la evaluación de diferentes alternativas terapéutica. Los grupos fueron estratificados y distribuidos de manera homogénea mediante la aleatorización. Los grupos fueron comparables en el momento basal. El tiempo de seguimiento fue suficiente para observar cambios en el estado metabólico (sensibilidad a la insulina, parámetros bioquímicos metabólicos, enzimas hepáticas y cambios en la composición corporal). El seguimiento mensual de las mujeres permitió llevar un registro en los cambios de composición corporal.

## **15. CONCLUSIONES**

La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 o con magnesio mejoran la sensibilidad a la insulina por lo menos igual que el grupo metformina. Además, la suplementación con magnesio parece mejorar más el perfil hepático (disminuyendo TGO, TGP y GGT) y la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 el perfil lipídico (TAG y VLDL). Ambos tratamientos mejoran metabólicamente a las mujeres con SOP.

## **15.1 Recomendaciones y futuras investigaciones**

Sería útil la aplicación de estas intervenciones con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 o con magnesio a un mayor número de mujeres con síndrome de ovario poliquístico para valorar si existe consistencia en los resultados obtenidos en esta investigación. Así mismo, se propondría realizar otros grupos de intervención, usando como base del tratamiento metformina y como un coadyuvante la suplementación con magnesio y omega 3 (1,700 mg/d de metformina + 3.2 g de O3 o 1,700 mg/d de metformina + 400 mg de óxido de magnesio) pudiendo así acotar el tiempo de seguimiento menor a 6 meses, evitando así las pérdidas durante este. El manejo multidisciplinario fortalece la atención a las participantes para lograr los objetivos como personales y para la investigación.

## 16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición a medio camino 2016. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública México; 2017.
2. Marsh K, Brand-Miller J. The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? *Brit J Nutr* 2005;94:154-165.
3. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370:685-697.
4. Goodarazi MO, Quiñones MJ, Azzis R, et al. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: Prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril* 2005;84:766-769.
5. Moran, Carlos, et al. "Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women." *Gynecologic and obstetric investigation* 69.4 (2010): 274.
6. Silva Dantas, W., Gualano, B., Patrocínio Rocha, M., Roberto Grimaldi Barcellos, C., dos Reis Vieira Yance, V., Marcondes, M., & Antonio, J. (2013). Metabolic disturbance in PCOS: clinical and molecular effects on skeletal muscle tissue. *The Scientific World Journal*, 2013.
7. Ehrmann, D. A. (2005). Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(12), 1223-1236.
8. Ortiz-Flores, A. E., Luque-Ramírez, M., & Escobar-Morreale, H. F. (2019). Síndrome de ovario poliúístico en la mujer adulta. *Medicina Clínica*. doi:10.1016/j.medcli.2018.11.019
9. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353:2578-88
10. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012;33:981-1030.
11. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005;26:19-35.

12. Taylor AE. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their Implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:S94-S100
13. Raiane P. Crespo<sup>1</sup>, Tania A. S. S. Bachega<sup>1</sup>, Berenice B. Mendonça<sup>1</sup>, Larissa G. Gomes<sup>1</sup> (2018). An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62/3
14. Dobrjansky A, Dunaif A, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38(9):1165-1174.
15. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *Hum Reprod* 2013;28:777-784.
16. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83(5):1454-1460.
17. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, et al. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: A comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1362-1369.
18. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;1:141-146.
19. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;32:S13-S16.
20. DeFronzo RA, Tobin JD, Andrews R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237(3):E214-E223.
21. Basila, A. M., Hernández, J. M., & Alarcón, M. L. (2011). Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 68(5), 397-404.
22. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance

- and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419.
23. Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*, 27(6), 1487-1495.
  24. Radikova, Z., et al. (2006). Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 114(05), 249-256.
  25. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2767-2774.
  26. Guía de práctica clínica de Síndrome de ovario poliquístico. [www.imss.gob.mx/.../guiasclinicas/000GER\\_OvariosPoliquisticos.pdf](http://www.imss.gob.mx/.../guiasclinicas/000GER_OvariosPoliquisticos.pdf)
  27. Lord MJ, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 2003;327:951-956.
  28. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, et al. The Role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrin Met* 2002;13:251-257.
  29. Devlin JT. Effects of Exercise on Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes Care* 1992;15:1690-1693.
  30. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, et al. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Hum Reprod* 2011;17:171-183.
  31. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology. 7th ed. USA: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins editors; 2010.
  32. Bruner B, Chad K, Chizen D. Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31:384-391
  33. Harrison CL, Stepto NK, Hutchinson SK, et al. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2012;76:351-357.

34. Vigorito, C., et al (2007). Beneficial effects of a three-month structured exercise training program on cardiopulmonary functional capacity in young women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(4), 1379-1384.
35. Thomson, R. L., et al (2008). The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(9), 3373-3380.
36. Hutchison, S. K, et al (2011). Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(1), E48-E56.
37. Harrison, C. L., Lombard, C. B., Moran, L. J., & Teede, H. J. (2010). Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Human reproduction update*, 17(2), 171-183.
38. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 812-819
39. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: A position statement of the androgen excess and polycystic ovary society. *Fertil Steril* 2009;92: 1996-1982.
40. Phelan N, O'Connor A, Tun TK, et al. Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome: Results from a cross-sectional analysis and a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:652-662.
41. Takaya J, Hagashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnesium Res* 2004;17(2):126-136.
42. Song Y, Manson JE, Buring JE, et al. Dietary Magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:59-65.

43. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:1147-1152.
44. Guerrero-Romero F, Rodríguez Morán M. Serum magnesium in the metabolically-obese normal weight and healthy-obese subjects. *European Journal of Internal Medicine* 2013; 24(7):639-643.
45. Rodríguez-Hernández H, Cervantes-Huerta M, Rodríguez Morán M, et al. Oral magnesium supplementation decreases alanine aminotransferase levels in obese woman. *Magnesium Res* 2010;23(2):90-96.
46. Rodríguez Morán M, Guerrero-Romero F. Oral Magnesium supplementation improves the metabolic profile of metabolically obese, normal weight individuals: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Arch Med Res*; doi:10.1016/j.arcmed.2014.05.003. Consultado el 02/06/2014
47. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnesium Res* 2001;14(4):257-262
48. National Research Council Committee on Dietary Allowances, National Research Council US Food, & Nutrition Board. *Recommended Dietary Allowances: Vol. 2941. National Academy of Sciences; 1980*
49. Kauffman RP, Tullar PE, Nipp RD, et al. Serum magnesium concentrations and metabolic variables in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gyn Scan* 2011;90:452-458.
50. Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Demir H, et al. Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome. *Hum Exp Toxicol* 2012;31(5):452-456.
51. Sharifi F, Mazloomi S, Hajihosseini R, et al. Serum magnesium concentrations in polycystic ovary syndrome and its association with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(1):7-11.
52. Gibson, R. S. (2005). *Principles of nutritional assessment*. Oxford University Press.
53. Muneyyirci-Delale O, Kaplan J, Joulak I, Yang L, Von Gizycki H, Nacharaju VL. Serum free fatty acid levels in PCOS patients treated with glucophage,

- magnesium oxide and spironolactone. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(5):474-477.
54. Maria C. Linder. *Nutritional Biochemistry and Metabolism*. USA: Appleton and Lange; 1991.
  55. Rodríguez-Cruz M, et al. Mecanismos moleculares de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (3): 457-472460
  56. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1205S-1519S.
  57. Uauy BR, Valenzuela A. Marine oils as a source of omega-3 fatty acids in the diet: How to optimize the health benefits. *Prog Food Nutr Soc* 1992;16:199-243.
  58. Taouis M, Dagou C, Ster C, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids prevent the defect of insulin receptor signaling in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E664-E6671.
  59. Nettleton JAS, Katz R. n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: A review. *J Am Diet Associ* 2005;105:350-1.
  60. Hendrich S. (n3) Fatty Acids: Clinical trials in people with type 2 diabetes. *Adv Nutr* 2010;1:3-7.
  61. Holness MJ, Greenwood GK, Smith ND, et al. Diabetogenic impact of long-chain omega-3 fatty acids on pancreatic beta-cell function and the regulation of endogenous glucose production. *Endocrinology* 2003;144:3958-3968.
  62. Mohammadi E, Rafrat M, Farzadi L, et al. Effects of omega 3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21(4):511-518
  63. Oner G, Muderris II. Efficacy of omega-3 in the treatment of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol* 2013;33(3):289-291
  64. Nadjarzadeh A, Dehghani Fjrouzabadi R, Vaziri N, Daneshbodi H, Lotfi MH, Mozaffari-Khosravi H. The effect of omega-3 supplementation on androgen profile and menstrual status in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2013;11(8):665-672.

65. <http://msaghael.com/Software/dnld/RA.zip>.
66. Yang, K., Zeng, L., Bao, T., & Ge, J. (2018). Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 27.
67. Sadeghi, A., Djafarian, K., Mohammadi, H., & Shab-Bidar, S. (2017). Effect of omega-3 fatty acids supplementation on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11(2), 157-162.
68. Sharifi, F., Mazloomi, S., Hajhosseini, R., & Mazloomzadeh, S. (2012). Serum magnesium concentrations in polycystic ovary syndrome and its association with insulin resistance. *Gynecological Endocrinology*, 28(1), 7-11.
69. Cutler, D. A., Pride, S. M., & Cheung, A. P. (2019). Low intakes of dietary fiber and magnesium are associated with insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: A cohort study. *Food science & nutrition*, 7(4), 1426-1437.
70. Ebrahimi, F. A., Foroozanfard, F., Aghadavod, E., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2018). The effects of magnesium and zinc co-supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress, and gene expression related to inflammation in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Biological trace element research*, 184(2), 300-307.
71. Muneyyirci-Delale, O., Kaplan, J., Joulak, I., Yang, L., Von Gizycki, H., & Nacharaju, V. L. (2013). Serum free fatty acid levels in PCOS patients treated with glucophage, magnesium oxide and spironolactone. *Gynecological Endocrinology*, 29(5), 474-477.

## 17. ANEXOS

### Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

**Nombre del estudio:** “Efecto de una investigación con ácidos grasos polinsaturados de cadena larga Omega 3 o con Magnesio en el perfil inflamatorio, metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Ensayo clínico controlado.”

Ciudad de México a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_

Se le invita a participar en un protocolo diseñado para buscar alternativas de tratamiento para pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). Este protocolo se llevará a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición ubicado en el 4to Piso del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI y en el Servicio de Biología de la Reproducción ubicado en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No.3 de Centro Médico Nacional La Raza. Su participación en este protocolo es totalmente voluntaria; SI USTED NO DESEA PARTICIPAR, NO TIENE QUE HACERLO. Le suplicamos tomarse el tiempo necesario para leer este documento y manifestar cualquier duda que pudiera surgir. Se le informa que usted se encuentra en absoluta libertad de abandonar el protocolo en cualquier momento, si es que así lo desea, sin que esto afecte la atención brindada por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

#### **Justificación y objetivo del estudio.**

El objetivo del estudio es investigar si la administración de un suplemento con Ácidos Grasos Omega-3 más dieta para bajar de peso y ejercicio moderado, o la administración de un suplemento con Magnesio más dieta y ejercicio moderado, ayudan a disminuir la resistencia a la insulina y las alteraciones hormonales y menstruales propias del SOP. Se sabe que las pacientes con SOP suelen tener obesidad, alteraciones hormonales y resistencia a la insulina, lo que las pone en un riesgo mayor a desarrollar diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer e infertilidad. Parece ser que tanto los ácidos grasos Omega-3 como el Magnesio son efectivos para disminuir estas alteraciones, pero esto no se ha demostrado, así que es posible que durante este tiempo no reciba ningún beneficio. Los ácidos grasos Omega-3 se encuentran normalmente en el pescado y en algunos alimentos enriquecidos mientras que el Magnesio se encuentra en algunas frutas, verduras, cereales y nueces, por lo que el consumo de ambos suplementos es seguro y no implica ningún riesgo a la salud.

#### **Procedimientos**

Si usted desea participar, deberá reunir los siguientes requisitos: Tener entre 18 y 38 años, diagnóstico de SOP e intención de embarazo, no padecer otras enfermedades crónicas como diabetes y no haber recibido tratamiento para el SOP en los últimos 3 meses. Una vez que entre al estudio se hará un sorteo para asignarla a uno de los siguientes tratamientos: Omega-3, Magnesio

o Metformina, que es el que hasta ahora se usa en el hospital. Se espera que el efecto alcanzado sea el mismo independientemente del tratamiento que reciba, pero eso no se sabe todavía.

En la primera entrevista se obtendrá su historia clínica, información de su dieta y se dará una cita para que acuda a la Unidad de Investigación Médica en Nutrición en donde se hará un estudio llamado CLAMP que sirve para identificar si usted ya tiene resistencia a la insulina y en que grado, y un estudio de composición corporal llamado DXA que es como una radiografía (fotografía) de cuerpo entero para identificar cuanta grasa tiene y en donde se acumula más. Para estos estudios se le solicitara que se presente a las 08:00 am, con 10 horas de ayuno.

A su llegada, se realizará una prueba de embarazo en orina, una vez que se tenga el resultado se realizará el DXA. Para esta prueba usted deberá permanecer acostada durante 10 minutos mientras se hace un escaneo de su cuerpo. El DXA emite una pequeña cantidad de radiación (rayos x), pero es menor que una radiografía y no conlleva ningún tipo de riesgo o molestia. Una vez que concluya el DXA se realizara el CLAMP.

Para realizar el CLAMP se le darán dos “piquetes” para colocar dos catéteres; el primero para sacar sangre y el segundo para administrar glucosa e insulina. El primer catéter se coloca en una vena a la altura de la muñeca y se utilizaran para tomar muestras de sangre de 0.5 ml (más o menos un ¼ de cucharadita) cada 5 minutos durante 3 horas y cada 30 minutos de 3ml. (más o menos ½ cucharadita) para medir insulina. Durante el tiempo que dure el CLAMP, su mano deberá permanecer envuelta en un cojín caliente que se utiliza con la finalidad de obtener mediciones más exactas. A través del mismo catéter se le pasara un “suero” con el único objetivo de mantener la vena permeable. El segundo catéter se colocará en el pliegue del codo para administrar una infusión de insulina y una infusión de glucosa. La glucosa y la insulina son sustancias que están normalmente presentes en la sangre y en este estudio se administran con el objetivo de evaluar la sensibilidad de cuerpo a la acción de la insulina. Para disminuir el dolor ocasionado por la colocación de ambos catéteres, se adormecerá la piel con una pomada analgésica.

Durante el tiempo de estudio usted deberá permanecer acostada y no podrá levantarse de la cama, en este lapso usted puede ver televisión o tomar siesta. Una vez concluidas 3 horas se retirará la infusión de insulina y de mantendrá la infusión de glucosa por espacio de una a dos horas más. Durante este tiempo se le proporcionara un almuerzo sustancioso (generalmente hamburguesa de res o pollo, papas fritas, refresco y postre) para que no le vaya a “bajar la azúcar”. Una vez que usted haya terminado de comer y que su glucosa se encuentre estable se procederá a retirar ambos catéteres y el estudio habrá terminado.

### **Posibles riesgos y molestias.**

Los riesgos que conlleva el CLAMP incluyen: dolor o “moretón” en el sitio donde se coloquen los catéteres. En ocasiones aisladas puede haber una “baja de azúcar”, sin embargo, este riesgo es mínimo. La cantidad total de sangre extraída será de 40-50 ml, lo cual no representa ningún riesgo para su salud.

### **Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.**

Se espera que el efecto alcanzado sea el mismo independientemente del tratamiento que reciba, pero eso no se sabe todavía. No se garantiza que usted obtendrá un beneficio extra a la atención médica y nutricional brindada.

### **Información sobre resultados y alternativas de tratamiento.**

Los resultados obtenidos en los estudios realizados le serán entregados a usted de forma impresa, así mismo, si se detecta alguna alteración se le proporcionara esta información a su médico tratante para que quede asentado en su expediente y le brinden la atención correspondiente.

**Participación o retiro.**

Su participación en este protocolo es totalmente voluntaria; SI USTED NO DESEA PARTICIPAR, NO TIENE QUE HACERLO. Se le informa que usted se encuentra en absoluta libertad de abandonar el protocolo en cualquier momento, si es que así lo desea, sin que esto afecte la atención brindada por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

**Privacidad y confidencialidad.**

La información obtenida en este estudio será tratada con absoluta confidencialidad ya que su nombre no aparecerá en ninguna publicación o presentación de los resultados. Los resultados obtenidos le serán entregados personalmente.

**En caso de colección de material biológico.**

Además, solicitamos su autorización para guardar el material genético aislado de las muestras sanguíneas con el objetivo de analizar la reacción entre alteraciones genéticas y el síndrome de ovario poliquístico en estudios futuros. Se resguardarán las muestras por un periodo de tiempo de 3 años posterior a su toma.

- |                          |   |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | No autorizo que se tome la muestra y sea resguardada y utilizada para futuras investigaciones |
| <input type="checkbox"/> | Si autorizo que se tome la muestra y sea resguardada y utilizada para futuras investigaciones |
| <input type="checkbox"/> | Si autorizo que se tome la muestra para el estudio y estudios futuros.                        |

**Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes:**

Una vez concluido el CLAMP se le darán las indicaciones de dieta y ejercicio y se le entregara el tratamiento correspondiente para un mes, dependiendo el grupo al cual usted haya sido asignada. También se le entregaran unos formatos que usted deberá llenar en casa para valorar el adecuado consumo del tratamiento y la actividad física realizada durante el mes. Usted será citada 1 vez al mes durante 5 meses en CMN siglo XXI, en cada cita se harán la valoración medica y la dieta correspondiente y se tomara una muestra de sangre de 10 ml para medir sus hormonas (esto es parte de su tratamiento). En el sexto mes de seguimiento se repetirán el CLAMP y DXA de la misma forma que ya fueron descritos.

En caso de dudas o aclaraciones con el estudio podrá dirigirse a: En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con la responsable del proyecto la Dra. Mardia López Alarcón al teléfono: 56-27-69-44, correo electrónico: [mardyalo@hotmail.com](mailto:mardyalo@hotmail.com)

Investigador responsable: Dra. Azucena Martínez Basila al teléfono: 56-27-69-00 Ext. 22483 y 22484, correo electrónico: [basila007@yahoo.com](mailto:basila007@yahoo.com).

Colaboradores: Dra. Azucena Martínez Basila al teléfono: 56-27-69-00 Ext. 22483 y 22484, correo electrónico: [basila007@yahoo.com](mailto:basila007@yahoo.com).

Después de haber leído y comprendido este documento, ES MI DESEO PARTICIPAR en dicho protocolo de investigación.

Nombre y firma del PARTICIPANTE: \_\_\_\_\_

Nombre y firma QUIEN OBTIENE EL CONCENTIMIENTO: \_\_\_\_\_

Nombre, dirección y firma de TESTIGO 1 \_\_\_\_\_

Nombre, dirección y firma de TESTIGO 2 \_\_\_\_\_

## Anexo 2. Hoja de Expediente clínico

**EXPEDIENTE CLÍNICO. ANVERSO.** Efecto de una intervención con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 o con magnesio en el perfil inflamatorio, metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Ensayo clínico controlado



FECHA: \_\_\_\_\_

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_ AFILIACIÓN: \_\_\_\_\_

OCUPACIÓN: \_\_\_\_\_ TELÉFONO: \_\_\_\_\_

**Antecedentes Heredo-Familiares:**

**Antecedentes Personales no patológicos (Incluir: tabaquismo, alcoholismo, alergias)**

**Medicación previa/medicación actual (incluir suplementos alimenticios, multivitamínicos, minerales)**

**Antecedentes gineco-obstétricos**

Prueba inmunológica de embarazo (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_): \_\_\_\_\_

**Antecedentes Personales Patológicos**





## Anexo 5. Hoja de Consumo de suplemento

CONSUMO DE SUPLEMENTO. HOJA DE REGISTRO DEL PROTOCOLO:

Efecto de una intervención con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 o con magnesio en el perfil inflamatorio, metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Ensayo Clínico Controlado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI

NOMBRE: \_\_\_\_\_ NÚMERO DE AFILIACIÓN: \_\_\_\_\_

EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

INSTRUCCIONES PARA EL LLENADO:

- 1) Escriba el mes en curso y marque con una X los días que tomó el suplemento y anote en el cuadro correspondiente:
- 2) Número de tabletas que tomó
- 3) Efectos adversos que usted atribuya al suplemento, si es que los hubo

MES: \_\_\_\_\_

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

MES: \_\_\_\_\_

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

## Anexo 6. Hoja de Parámetros clínicos y ultrasonido

### PARÁMETROS CLÍNICOS y ULTRASONOGRÁFICOS. HOJA DE REGISTRO DEL PROTOCOLO:

Efecto de una intervención con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 o con magnesio en el perfil inflamatorio, metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Ensayo Clínico Controlado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI

NOMBRE: \_\_\_\_\_

EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

NÚMERO DE AFILIACIÓN: \_\_\_\_\_

Ultrasonido Transvaginal Hallazgos	Fecha: _____
---------------------------------------	--------------

Ultrasonido Transvaginal Hallazgos	Fecha: _____
	Fecha: _____

### Escala de Ferriman-Gallwey



**BASAL**

Fecha: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_

**MES 3**

Fecha: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_

**MES 6**

Fecha: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_



## Anexo 8. Hoja de Parámetros bioquímicos y hormonales

Efecto de una intervención con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 o con magnesio en el perfil inflamatorio, metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico y obesidad. Ensayo Clínico Controlado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_  
EDAD: \_\_\_\_\_ NÚMERO DE AFILIACIÓN: \_\_\_\_\_

	Basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Referencia
Fecha de toma								_____
FUM								_____
Glucosa								70-99mg/dl
Insulina								1-15mU/l
Triglicéridos								< 150mg/dl
Colesterol								< 200mg/dl
HDL-C								♀ > 50mg/dl
AST								8-45
ALT								8-45U/l
GGT								♀ 13-55U/l
Mg sérico								≥ 7mM/l
Ca sérico								8.4-10.2mg/dl
Testosterona								8-81ng/dl
DHEAs								60.9-337mcg/ml
SHBG								35-450mcg/dl
Progesterona								> 2ng/ml (lútea)
Adiponectina								
IL-6								
PCR								
TNF-α								
Mg eritrocitos								