

11204 17



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

**" EFECTO COMPARATIVO ENTRE
PIOGLITAZONA Y METFORMINA
SOBRE LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA
Y EL PERFIL ANDROGÉNICO EN UN GRUPO
DE MUJERES CON SÍNDROME DE
OVARIOS POLIQUÍSTICOS. ESTUDIO PILOTO"**

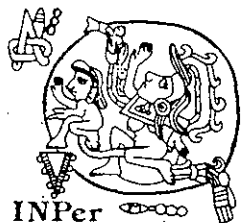
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
**ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA**

P R E S E N T A :
DRA. SOFÍA LUNA OSORIO

PROFESOR TITULAR:
DR. ANTONIO ESPINOSA DE LOS MONTEROS MENA

ASESORES:
DR. CARLOS ORTEGA GONZÁLEZ
DR. FRANCISCO MOBALES CARMONA



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

2008

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, mi más profundo agradecimiento por brindarme su apoyo, comprensión y orientación, durante mis años de estudio para lograr mi formación profesional, que constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir.

A mis hermanos David, Aranzazú y Omar Lenin.

Al Dr. Carlos Ortega González por su empeño y paciente dedicación en este trabajo.

Al Dr. Adalberto Parra Covarrubias por su gran espíritu docente.

Al Dr. Antonio Espinosa de los Monteros Mena por su gran calidad humana.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

	<u>PAGINA</u>
RESUMEN	2
INTRODUCCION	5
MARCO TEORICO	6
JUSTIFICACION	20
OBJETIVOS	31
HIPOTESIS	31
MATERIAL Y METODOS	32
RESULTADOS	37
DISCUSION	39
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFIA	44
ANEXOS	47

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESUMEN

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

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

Todas las mujeres recibieron información precisa sobre este estudio y aquellas que aceptaron intervenir, debieron otorgar su consentimiento informado por escrito, para su inclusión.

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

Con la CTOG-2h se descartó la posibilidad de algún grado de alteración en la tolerancia de los azúcares o incluso de diabetes mellitus, se determinó el área bajo la curva (ABC) tanto de glucosa como de insulina. Asimismo, la determinación basal tanto de insulina como de glucosa durante la CTOG-2h, permitió evaluar la sensibilidad a la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

insulina, por medio de dos índices recientemente descritos, el primero de ellos se determina obteniendo el valor recíproco del logaritmo de la concentración de insulina en ayuno más el logaritmo de la concentración de glucosa en ayuno (QUICKI); el segundo, es la evaluación del modelo de homeostasis (HOMA) que se obtuvo al multiplicar la glucosa de ayuno por la insulina de ayuno y el resultado se dividió entre 22.5 (constante). De igual manera, la presencia o ausencia de hiperinsulinemia se evaluó mediante la relación glucosa/insulina en condiciones basales, así como con las determinaciones del ABC para insulina, durante la CTOG-2h.

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

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

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

Se incluyeron 33 pacientes, de las cuáles 17 (51.5 %) pertenecieron al grupo de tratamiento con metformina y 16 pacientes (48.5 %) al grupo de pioglitazona. La edad mínima de las pacientes fue de 20 años y la máxima de 35 años, con un promedio de 28.48 años \pm SD 3.86 años). Al momento del reporte 15 pacientes completaron las tres determinaciones, es decir 6 meses de tratamiento, 6 pacientes fueron manejadas con metformina (40 %) y 9 pacientes con pioglitazona (60 %). En este grupo sólo se reportó un embarazo en una paciente que recibió pioglitazona, cuyo embarazo actualmente cursa 36 SDG, que presentó diabetes gestacional a las 32 SDG. En el otro subgrupo de pacientes se incluyen 18 pacientes que completaron sólo dos determinaciones, es decir 3 meses de tratamiento, de las cuáles, 11 recibieron metformin (61.1 %) y 7 recibieron pioglitazona (38.8 %). En este grupo de pacientes se embarazaron 4 pacientes: 2 pacientes que recibían pioglitazona, de las cuáles una presentó aborto espontáneo a las 9 SDG; y 2 pacientes que recibieron metformin, en una de ellas se realizó cesárea

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

McDonald a las 14SDG, las tres continúan actualmente con su embarazo, con evolución favorable.

Las características demográficas se reportan en las siguientes tablas, así como los resultados de las determinaciones hormonales que se les realizaron. Este es un reporte preliminar, ya que a la fecha todavía el resto del grupo $n = 35$ pacientes, aún se encuentran en la determinación intermedia ($n = 18$) y pendientes de determinación intermedia y final ($n = 17$).

Se observaron cambios importantes en el peso, índice de masa corporal, índice cintura/cadera y sobrepeso de las pacientes comparándose el grupo de metformin vs pioglitazona, a través de las tres determinaciones. Se reportó una disminución importante en el peso en el grupo de metformin y un aumento en el peso, en el grupo de pioglitazona.

No se observaron cambios significativos en el perfil de androgenos, pero sí una disminución importante en las concentraciones séricas de LH principalmente en el grupo de pioglitazona, el cuál además presentó el mayor número de embarazos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

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

Estudios recientes han demostrado que el uso de fármacos sensibilizadores a la insulina, tales como la metformina y la troglitazona, son útiles para corregir muchas de las anomalías metabólicas asociadas con SOP²⁻¹¹. Esta corrección puede dar como resultado la reaparición de la ovulación, la disminución de la resistencia a la insulina y por ende, una mejoría en la sensibilidad a la insulina, como resultado de un mejor funcionamiento de las células beta del páncreas. Sin embargo, debido a las alteraciones hepáticas reportadas con el uso de la troglitazona¹²⁻¹⁴, éste fármaco fue retirado del mercado y a la fecha no se han reportado estudios realizados con algún otro fármaco perteneciente al grupo de las tiazolidinedionas, en mujeres con SOP y resistencia a la insulina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCO TEÓRICO

Síndrome de Ovarios Poliquísticos

El SOP es una alteración extremadamente común que se presenta aproximadamente entre el 5 y 10% de todas las mujeres en edad reproductiva^{1,15} y está caracterizada básicamente por hiperandrogenismo y anovulación crónica.

A pesar de que durante mucho tiempo el SOP se ha relacionado principalmente con alteraciones reproductivas¹⁶ además de riesgo incrementado de cáncer de endometrio, en la actualidad los estudios más importantes se han enfocado básicamente en las alteraciones metabólicas así como en el riesgo cardiovascular incrementado de las mujeres que lo presentan, existiendo una fuerte asociación de estas alteraciones con la resistencia a la insulina¹⁶.

El SOP puede ser diagnosticado clínicamente en mujeres que presentan hirsutismo, ciclos menstruales irregulares, obesidad y morfología ovárica clásica. Después de la Conferencia de los Institutos Nacionales de Salud en 1990, se propuso como criterios diagnósticos:

1. Irregularidad menstrual.
2. Evidencia clínica de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné o calvicie con patrón masculino) o bioquímica (niveles de andrógenos séricos elevados).
3. Exclusión de otras enfermedades.

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La exposición a altos niveles de andrógenos en la etapa prenatal temprana llevan a reprogramación de sistemas de órganos múltiples durante el desarrollo resultando en SOP.

Dr. Abbott sugiere que la reprogramación prenatal temprana resulta en niveles de LH que provocan un incremento de testosterona y 17 hidroxiprogesterona del ovario. El desbalance metabólico se asocia con deficiencia en la secreción pancreática de insulina de las células beta que resulta en la producción de andrógenos y obesidad visceral. La adiposidad aumentada en la adultez, provoca defectos anovulatorios en el SOP. El tiempo de exposición a andrógenos en la vida prenatal temprana y no necesariamente la dosis de andrógenos es un factor causal potencial para SOP.

La producción de andrógenos está incrementada en las células de la teca en el ovario principalmente. Los pasos enzimáticos clave involucrados en la producción de andrógenos son : 17 alfa-hidroxilasa (codificado por el gen CYP17), la división en la cadena de colesterol (codificado por gen CYP11a), StAR (proteínas esteroideogénicas regulatorias agudas), 3 beta y 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa. Se observó que las células de la teca muestran niveles aumentados de testosterona, 17-alfa hidroxiprogesterona y progesterona. producción aumentada de andrógenos es un defecto intrínseco en las células de la teca en el SOP.

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

Estudios en cultivos de células de la teca del SOP mostraron que hay activación selectiva de enzimas biosintéticas androgénicas en SOP, y que los mecanismos de transcripción y post-traducción de la regulación están involucrados que pueden tener manifestaciones clínicas relevantes del SOP.

La unión de insulina al receptor a insulina permanece normal en el SOP, lo que sugiere un defecto post-unión en la señal de traducción mediada por IR. En el 50% de pacientes, hubo evidencia de una reducción en la actividad de tirosina-cinasa del IR

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

(receptor a insulina) y se determinó que un factor extrínseco del IR (posiblemente una serina cinasa) fuera responsable de la fosforilación de serina del la inhibición del IR o de la actividad de cinasa del IR. En el otro 50% de pacientes, defectos en los pasos de señalización fueron involucrados y se postulo que un factor comun podría fosforilar la serina ambos del IR y de los sustratos hacia abajo del recptor a insulua (IRS-1, IRS-2) que inhiben la acción a insulina.

El defecto de resistencia a insulina en SOP es selectivo de las acciones metabolicas de la insulina, La disminucion significativa en la fosforilación de glucogeno-sintetasa cinasa 3 estimulada por insulina se observó en los fibroblastos en el SOP. La Dra. Dunaif especuló que un defecto subyacente a la fosforilación de la serina se asocia con insulina no activa en el SOP que puede resultar de la actividad aumentada de GSK-3. Una disminución significativamente relevante en la activación del IRS-1, mediado por insulina se observó en SOP no se atribuyó a cambios en la abundancia del IR, PI 3-cinasa o IRS-1. Un aumento en el 50% en IRS-2, el cual es insuficiente para corregir la deficiencia de la disposición de glucosa estimulada por insulina. Ningún defecto en el transporte de glucosa mediado por insulina se hicieron evidentes en las células músculo-esqueléticas cultivadas aisladas de los pacientes, que sugiere que el defecto en la señalización de insulina en el músculo esquelético en SOP es adquirido y no intrínseco. Varios factores son subyacentes al defecto adquirido en la señalización de insulina, incluyen ácidos grasos libres (que activan a la protein-cinasa a serina fosforilada por proteínas del IRS o por IR), factor de necrosis tumoral alta (que puede fosforilar la serina en IRS-1 e inhibe la señalización de la insulina); y un segundo mensajero no identificado en el músculo esquelético. El SOP se caracteriza por diferencias de tejido específico en la acción de la insulina.

Diferencias tejido-específicas en la acción de la insulina están presentes en SOP, y la falta en la señalización de la insulina puede reflejar un defecto intrínseco o adquirido.

La Dra. Andrea Dunaif, fue la primera que señaló que las mujeres con SOP son profundamente resistentes a insulina y tienen deficiencia en el metabolismo de glucosa mediado por insulina que es comparable a lo observado en DM2.

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

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

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

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

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

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

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

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

La resistencia a insulina es un defecto importante en la patogénesis de diabetes mellitus no insulino-resistente. Encontramos que las mujeres obesas con SOP tienen un incremento significativo en los niveles de glucosa durante una curva de tolerancia a la glucosa oral comparado con mujeres ovulatorias hiperandrógenicas de la misma edad y sexo. Veinte por ciento de mujeres obesas con SOP tienen intolerancia a la glucosa o DMNID franca por los criterios del Grupo Nacional de diabetes. La frecuencia de prevalencia de intolerancia a la glucosa es del 40% en mujeres obesas con los criterios

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de la OMS. Se ha extrapolado que el SOP relacionada a la resistencia a insulina contribuye en 10% de casos de intolerancia a la glucosa en mujeres premenopáusicas. Las acciones de la insulina son la regulación del metabolismo de la glucosa, inhibición de la lipólisis y estimulación del transporte de aminoácidos. Esto puede ser estudiado cuantitativamente en humanos con la técnica del clamp de glucosa euglicémico: una dosis dada de insulina es administrada y se mantiene euglicemia por infusión simultánea variable de glucosa cuya frecuencia se ajusta basada en las determinaciones frecuentes de glucosa en sangre y un principio de retroalimentación negativa. En estado basal la cantidad de glucosa que se infunde es igual a la cantidad de glucosa tomada por los tejidos periféricos y puede usarse como una medida de la sensibilidad periférica a la insulina, conocida como disposición de glucosa mediada por insulina. La supresión de la producción hepática de glucosa por insulina puede valorarse por el uso de infusión simultánea de glucosa marcada isotópicamente. La disposición de glucosa mediada por insulina ocurre sólo en músculo (esquelético y cardíaco) y en grasa; músculo ocurre el 85% de esto. El clamp de glucosa euglicémico ha demostrado disminución significativa y sustancial en la disposición de glucosa mediada por insulina en SOP. La obesidad (masa grasa), localización de grasa corporal (superior vs inferior, índice de cintura/cadera) y masa muscular tienen efectos independientes importantes sobre la sensibilidad a insulina. Alteración en estos parámetros puede contribuir potencialmente a la resistencia a la insulina en SOP.

La producción hepática basal de glucosa y el ED 50 de la insulina para la supresión de la producción de glucosa hepática están aumentadas significativamente en mujeres obesas con SOP. El efecto negativo sinérgico de la obesidad y SOP sobre la producción hepática de glucosa es un factor importante en la patogénesis de intolerancia a la glucosa. Estudios del clamp euglicémico con dosis múltiples de insulina han indicado que el ED 50 de insulina para la utilización de glucosa está aumentado significativamente y la frecuencia máxima de disposición de glucosa está disminuida significativamente en mujeres delgadas y obesas en SOP. La grasa corporal tiene un efecto negativo más pronunciado sobre la sensibilidad a insulina en mujeres con SOP.

En presencia de resistencia a la insulina periférica, la secreción pancreática de insulina por las células beta esta aumentada en forma compensatoria. La DMNID se desarrolla cuando el incremento compensatorio de los niveles de insulina no es suficiente para mantener euglicemia. La hiperinsulinemia en ayuno está presente en mujeres obesas con SOP y es secundaria a un incremento en la secreción basal de insulina. La

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

respuesta de la insulina a una carga de glucosa oral está aumentada en mujeres delgadas y obesas con SOP, pero la respuesta aguda de la insulina a una carga de glucosa intravenosa, la secreción de insulina, en la primera fase, es similar en mujeres control del mismo peso.

En estados de resistencia a insulina, el aclaramiento de insulina está disminuido, desde que el aclaramiento de insulina está mediado por el receptor, y una disminución adquirida en el número de receptores y/o función están presentes en la resistencia a insulina secundaria a hiperinsulinemia y/o hiperglucemia. El receptor a insulina pertenece a una familia de receptores protein-tirosina-quinasa que incluyen el factor de crecimiento-1 similar a insulina (IGF-1), con el cual comparte una secuencia sustancial y estructural homóloga, así como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y los receptores de factor-1 estimulante de colonias. La unión a ligandos, induce cambios en la conformación, autofosforilación del receptor a insulina con residuos tirosina específicos y además *activación de la actividad de la quinasa intrínseca*. El receptor de insulina activado, fosforila los sustratos intracelulares de tirosina para iniciar la transducción de la señal. La insulina tiene numerosas acciones sobre los tejidos, tal como la estimulación del transporte de glucosa, regulación de gen, síntesis de ADN y transporte de aminoácidos. Se ha postulado que la proteín-quinasa C, mediada por la fosforilación de la serina, sobre el receptor de insulina es importante en la patogénesis de hiperglicemia inducida por resistencia a insulina. Evidencia reciente sugiere que el factor de necrosis tumoral alfa media la fosforilación de la serina del receptor a insulina-1 inhibe la señalización del receptor a insulina y es el mecanismo de resistencia a la insulina mediado por FNT-alfa. Consistentemente, con los resultados tempranos de estudios de los adipocitos, los fibroblastos de mujeres con SOP no mostraron cambios en la unión a insulina o afinidad del receptor. Sin embargo, el 50% de fibroblastos en SOP, presentaron disminución en la autofosforilación del receptor a insulina. Esto fue secundario a un marcado incremento en la autofosforilación basal con mínima autofosforilación subsecuente estimulada por insulina. Los fibroblastos del 50% de mujeres con SOP no tienen anomalía detectable en la fosforilación del receptor a insulina. Se sugiere que un defecto en la cascada de señalización del receptor a insulina, tal como la fosforilación del IRS-1 o la activación de PI3-K, es responsable de la resistencia a insulina en mujeres con SOP.

La cinasa-treonina-serina, PKC, es un candidato para el factor de fosforilación de la serina. Otras cinasas treonina-serina, que pueden causar incremento en la fosforilación de la serina del receptor a insulina en SOP,

Incluyen la enzima cinasa-caseína-1 y la protein-cinasa dependiente de AMPc. Alternativamente una nueva cinasa treonina-serina o un inhibidor de fosfatasa treonina-serina puede ser responsable de fosforilación anormal de los receptores a insulina en SOP.

De los defectos genéticos subyacentes se han identificado en menos del 5% de individuos con DMNID y consisten en mutaciones de genes tal como el gen receptor de insulina, de ADN mitocondrial o de glucocinasa.

La resistencia a insulina se correlaciona mejor con hiperandrogenemia que con anovulación en hermanas afectadas por SOP, lo que sugiere que la resistencia a insulina no causa anovulación.

El gen de folistatina no parece jugar un rol significativo en el SOP. Un marcador genético localizado cerca del gen del receptor a insulina asociado con SOP y que puede jugar un papel potencialmente en la acción de la insulina.

HIPOTESIS QUE EXPLICAN LA ASOCIACION DE RESISTENCIA A INSULINA Y SOP

¿Los andrógenos causan resistencia a insulina? Es posible que los andrógenos produzcan resistencia a la insulina leve. Mujeres que reciben anticonceptivos orales conteniendo progestinas andrógenicas pueden experimentar descompensación en la tolerancia a glucosa, así como los individuos que reciben esteroides anabólicos sintéticos. Se ha sugerido que la resistencia a insulina mediada por andrógenos, puede ser resultado de un incremento en el número de fibras musculares esqueléticas tipo II b menos sensibles a insulina y en la inhibición de la actividad glucógeno sintetasa del músculo. Se ha propuesto que los andrógenos tienen diferentes efectos sobre la acción de la insulina, la testosterona empeora la sensibilidad a insulina y el andrógeno suprarrenal, dehidroepiandrosterona, la mejora. Estudios en los cuales la DHEA o el SDHEA administrados a humanos han fallado para apoyar esta hipótesis. El hiperandrogenismo modesto del SOP, puede contribuir a la resistencia a insulina asociada. Se necesitan factores adicionales que expliquen la resistencia a insulina, desde que la supresión de los niveles de andrógenos no restaura completamente la sensibilidad a insulina normal.

Además, que la administración de andrógenos no produce resistencia a insulina en la misma magnitud que en el SOP.

¿La hiperinsulinemia causa hiperandrogenismo? La insulina puede estimular la secreción ovárica de estrógenos, andrógenos y progesterona *in vitro*. Aunque estas acciones se han observado en concentraciones fisiológicas de insulina, la mayoría de acciones se han observado con concentraciones mayores. La regulación del factor de crecimiento de la esteroidogénesis ovárica parece ser un sistema paracrino primario con producción local de IGF-1 y IGFBP, que actúa sobre las células vecinas junto con las gonadotropinas. Un número de otros factores de crecimiento, incluyendo IGF-II, EGF, y factor de crecimiento transformador alfa y beta parecen tener un papel en la regulación de la esteroidogénesis del ovario (estimulación e inhibición). La insulina no puede interactuar directamente con los receptores de estas hormonas. Sin embargo, los receptores de algunos de estos factores de crecimiento, tal como el receptor EGF son proteínas-cinasas. Existe comunicación entre el sistema IGF-1 insulina y los otros sistemas de factores de crecimiento proteína-cinasas a través de una comunicación con el receptor y/o compartiendo cinasas o fosfatasas que regulan todos estos receptores. La insulina en altas concentraciones puede imitar las acciones de IGF-1 ocupando el receptor de IGF-1 y este se ha propuesto como un mecanismo de hiperandrogenismo mediado por insulina. Sin embargo, recientemente se ha mostrado que la insulina tiene acciones específicas sobre la esteroidogénesis que actúan a través de su propio receptor. Así solo las vías de señalización que regulan el metabolismo de carbohidratos pueden estar dañadas en SOP, mientras que aquellas que involucran la esteroidogénesis están preservadas así se explica la paradoja de la producción persistente de andrógenos

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

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

La insulina puede estimular la secreción de estrógenos ováricos, de andrógenos suprarrenales y ováricos y de progesterona *in vivo*. Igualmente se ha demostrado que la

insulina puede estimular la secreción de gonadotropinas en células hipofisarias de rata, sin embargo esto no ha podido ser reproducido en estudios realizados a humanos.

Se sabe que existe una predisposición familiar en el desarrollo del SOP. Se ha reportado el hallazgo ultrasonográfico de poliquistosis ovárica en madres y hermanas de pacientes con SOP, principalmente en mujeres hispanas y del Caribe. Igualmente se han realizado estudios en indias Pima, las cuales se sabe presentan una prevalencia elevada de resistencia a la insulina. Al examinarse la historia reproductiva y niveles de andrógenos en estas mujeres, se encontró que aquéllas que presentaban resistencia a la insulina *manifestaron irregularidades menstruales, mientras que las mujeres con sensibilidad normal a la insulina no presentaron irregularidades menstruales, siendo significativamente menos obesas que las que presentaban resistencia a la insulina.* Asimismo, los niveles de andrógenos correlacionaron significativamente con la presencia de irregularidades menstruales.

La insulina disminuye la producción hepática de IGFBP-1, la principal proteína circulante ligadora de IGF-1. Así los niveles de IGF-1 están incrementados en mujeres con SOP resistentes a insulina y puede contribuir a las anomalías en la esteroidogénesis del ovario, vía la activación del receptor de IGF-1. En mujeres delgadas, el incremento en la liberación de GH puede afectar directamente la esteroidogénesis ovárica. Niveles relativamente fisiológicos de insulina (100 uU/ml o 600pm) infundidos en 2hr, pueden aumentar ligeramente los niveles plasmáticos de androstenediona en mujeres normales. Estudios en los cuáles los niveles de insulina se han mantenido bajos por periodos prolongados por 7 días a 3 meses con agentes que disminuyen la secreción de insulina, como el diazóxido o somatostatina o que mejoren la sensibilidad a insulina como metformin o troglitazona. Los niveles circulantes de andrógenos disminuyen significativamente en mujeres con SOP en estos estudios. La globulina fijadora de hormonas sexuales está incrementada, compatible con el papel principal de la insulina en regular la producción hepática de esta proteína. Anomalías en la actividad de 17,20 liasa, han mejorado en paralelo con la disminución de los niveles circulantes de insulina consistente con la estimulación de la insulina, mediada por esta enzima. Sin embargo, los niveles de estrógenos disminuyeron significativamente, sugiriendo que la insulina tiene efectos difusos sobre la esteroidogénesis. Cambios en los niveles de estrógenos se vieron solo cuando los niveles de insulina disminuyeron con troglitazona y estos cambios pueden resultar de que la troglitazona incrementa el metabolismo de los esteroides sexuales, una

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

acción reportada recientemente de este agente. Es posible que la troglitazona afecte directamente la esteroidogénesis. Las tiazolidinedionas han mostrado tener tales efectos sobre la esteroidogénesis de la granulosa. (206). (200-206).

Aunque la insulina ha mostrado estimular la liberación de gonadotrofinas en células hipofisarias de rata aisladas, estudios en humanos sobre la liberación de gonadotrofinas tienen resultados contradictorios. La infusión aguda de insulina no cambia la liberación pulsátil de LH o FSH o la sensibilidad de gonadotropos a GnRH en mujeres normales o con SOP, a pesar de los efectos directos sobre la esteroidogénesis gonadal en mujeres con SOP. La supresión a largo plazo de los niveles de insulina con diazóxido, lo cual resulta en niveles de testosterona circulantes disminuidos, lo cual no altera los niveles circulantes de LH. En contraste, la disminución en los niveles de LH observados después de 7 días de la disminución de insulina mediada por somatostatina, después de metformin por 8 semanas, o después de troglitazona por 3 meses. Es posible que los cambios mediados por insulina en la liberación de gonadotrofinas contribuye a los cambios en la esteroidogénesis producida por la insulina en humanos.

La infusión aguda de insulina disminuye los niveles de SDHEA en hombres y mujeres, lo que sugiere que la insulina es un modulador negativo del metabolismo de andrógenos suprarrenales. Cuando los niveles de insulina están crónicamente disminuidos, los niveles de DHEA circulante y SDHEA aumentan en hombres, pero no en mujeres, sugiriendo que la regulación del metabolismo de andrógenos suprarrenales es sexualmente dimórfico. El mecanismo de esto parece ser una acción directa de la insulina a la sensibilidad incrementada a ACTH en mujeres con hiperandrogenismo. La insulina puede disminuir directamente la producción hepática de SHBG, explicando la correlación inversa observada entre la insulina periférica y los niveles de SHBG. La insulina parece ser el principal regulador de la producción de SHBG, más que de los esteroides sexuales.

POSIBLE ASOCIACION GENETICA DE SOP Y RESISTENCIA A INSULINA

La agregación familiar de SOP sugiere una etiología genética que se ha establecido claramente. Cooper et al, (212), reportó una historia de oligomenorrea más común en madres que en hermanas de mujeres con SOP que en los controles. El mecanismo de herencia es autosómico dominante con disminución de la penetrancia. Se observó una mayor frecuencia de alteraciones metabólicas, tal como DMNID e hiperlipidemia, en descendientes masculinos y femeninos. Entre los parientes hubo varios hombres con oligospermia y uno con Síndrome de Klinefelter (47 XXY). Elevación de LH/FSH estuvo

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

presente en algunos hombres y 89% de sus hijas tuvieron SOP. Esto sugiere una herencia ya sea autosómica o dominante ligada al X. Los familiares femeninos de primer grado tuvieron una frecuencia incrementada de síntomas de SOP (hirsutismo, oligomenorrea e infertilidad) y familiares masculinos de primer grado tuvieron una frecuencia aumentada de calvicie prematura o vello excesivo comparado con los controles. La morfología de ovario poliquístico familiar fue observada en 51 de 62 descendientes (92%). La proporción de mujeres afectadas fue de 80.5%. La calvicie masculina prematura puede ser el fenotipo masculino.

La resistencia a insulina y el hiperandrogenismo pueden ser un fenotipo prepuberal es apoyado por estudios recientes que sugieren que el desarrollo de SOP en adolescentes resistentes a insulina con adrenarca prematura. Nuestros estudios sugieren que el hiperandrogenismo sin resistencia a insulina es otro fenotipo en parientes femeninos de pacientes con SOP. También encontramos familiares femeninos hiperandrogenicos postmenopaúsicos con sensibilidad a insulina normal, lo cual puede representar un fenotipo postmenopaúsico adicional.

GENES CANDIDATOS PARA SOP.

El fenotipo bioquímico reproductivo en SOP se caracteriza por aumento en la secreción de LH y liberación acíclica de FSH. Los ovarios en respuesta a LH, secretan andrógenos suprarrenales excesivos, y hay disminución de la aromatización ovárica de andrógenos a estrógenos. La retroalimentación de andrógenos circulantes sobre el eje hipotálamo-hipófisis (directamente o por vía extragonadal de aromatización de andrógenos a estrógenos) incrementa la liberación de LH en relación a FSH, produciendo un síndrome sustancial.

La resistencia a insulina en SOP es secundaria a un defecto post-unión en la señalización del receptor a insulina. En 50% de mujeres con SOP, la anomalía parece ser una enzima que regula la actividad de tirosina-cinasa del receptor a insulina. Esta enzima, es un gen candidato para resistencia a insulina en SOP. Esta enzima es responsable de la actividad alterada de P450c17, que resulta en hiperandrogenismo y un fenotipo reproductivo de SOP. Parece que al menos 50% de mujeres con SOP no tienen este defecto en la acción de la insulina. El polimorfismo en el gen P450c17, no afecta la región promotora del gen, y la frecuencia del polimorfismo estuvo incrementada en SOP, sugiriendo que puede jugar un papel en modificar el fenotipo. Otros genes candidatos investigados en esta familia, sugieren una unión con el gen CYP11a de la síntesis de

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

esteroides, y un estudio en asociación indicó un aumento significativo en el polimorfismo CYP11a en mujeres con SOP hirsutas.

SI LA RESISTENCIA A INSULINA PRODUCE SOP EN MUJERES CON SOP?

Hermanos y hermanas de mujeres con SOP, pueden ser resistentes a insulina. Hermanas insulino-resistentes también tienen SOP. El 50% de mujeres con SOP, tienen un defecto en la fosforilación del receptor a insulina, que persiste en células cultivadas.

La hiperinsulinemia resulta de un espectro de defectos en la acción de la insulina, al menos algunos de los cuales son genéticos, puede jugar un papel permisivo en el desarrollo de SOP en mujeres genéticamente susceptibles. Los ovarios poliquísticos pueden secretar andrógenos excesivos cuando la hiperinsulinemia y/o resistencia a insulina está presentes.

¿PUEDE EL SOP Y LA RESISTENCIA A INSULINA RESULTAR DE UN DEFECTO UNICO?

Miller y colegas, recientemente observaron que la fosforilación de la serina del P450c17 de humanos, es la enzima reguladora de la biosíntesis de andrógenos suprarrenales y ováricos, e incrementa la actividad de 17,20 liasa. Esto podría resultar en un aumento en la secreción de andrógenos. Una modulación de la actividad enzimática esteroidogénica por la fosforilación de la serina se ha reportado por la 17B-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Si el mismo factor que fosforila la serina del receptor a insulina, causa resistencia a insulina también la serina fosforilada de P450c17, causa hiperandrogenismo, puede explicar la asociación de SOP y resistencia a insulina, por un defecto único. La protein-cinasa A, es un candidato treonina-serina cinasa que puede fosforilar la serina del receptor a insulina y P450c17 in vitro.

DIAGNOSTICO CLINICO DE RESISTENCIA A INSULINA

Todas la mujeres con SOP tienen un riesgo de resistencia a insulina y las anomalías metabólicas asociadas del síndrome de resistencia a insulina: dislipidemia, enfermedad coronaria e hipertensión. Los niveles de lípidos y lipoproteínas se obtienen después de un ayuno y 2hr post carga de glucosa de 75gr, como un screen de intolerancia a la glucosa.

OTRAS ALTERACIONES METABOLICAS EN SOP.

DISLIPIDEMIA, FIBRINOLISIS Y ENFERMEDAD CORONARIA

Mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de dislipidemia debido a niveles elevados de andrógenos y son obesas frecuentemente. Desde que son hiperinsulinémicas o

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

resistentes a insulina, tienen lipoproteínas de alta densidad disminuídas (HDL) y/o niveles de HLD2 , así como triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad aumentados, cuando se correlaciona con los controles de la misma edad, sexo y peso. La insulina, más que los niveles de andrógenos se correlaciona mejor con las anormalidades en los lípidos, y la supresión de los niveles de andrógenos no altera el perfil de lípidos en SOP. Mujeres con SOP tienen la actividad fibrinolítica dañada con niveles circulantes aumentados de inhibidor-activador de plasminógeno, PAI-1, éste asociado con resistencia a insulina, se considera un factor de riesgo cardiovascular independiente por incremento del riesgo intravascular de trombosis. En SOP, el aumento en los niveles de PAI-1 se asocia con resistencia a insulina, y estos niveles disminuídos con mejoría en la sensibilidad a insulina, mediada por pérdida de peso o por agentes sensibilizadores a insulina.

Mujeres con SOP tienen mayores niveles de testosterona libre, triglicéridos y péptido C y más bajos niveles de LDL.

HIPERTENSION

La resistencia a insulina causa hipertensión. Así las mujeres con SOP se espera que sean hipertensas. La hipertensión no se manifiesta sino hasta más tarde en la vida en las mujeres con SOP. Es posible que la asociación entre resistencia a insulina e hipertensión no existe en SOP.

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Mujeres con historia de Diabetes mellitus gestacional son resistentes a insulina, con un riesgo aumentado para el desarrollo de DMNID, y tienen defectos en la función de las células beta que pueden ser detectados en ausencia de tolerancia a la glucosa.

LEPTINAS EN SOP.

Las leptinas, un producto identificado recientemente, del gen ob se ha investigado en SOP. Desde que las leptinas son un producto de las células grasas que actúa sobre el hipotálamo y puede unir las alteraciones metabólicas y neuroendócrinas características de SOP. La producción de leptinas es regulada por insulina y puede ser modulada en mujeres con SOP resistentes a insulina por este mecanismo.

CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS

Los agentes que exacerban la resistencia a insulina deber ser evitados en mujeres con SOP. Los anticonceptivos orales son usados ampliamente en mujeres con SOP, para el contro de las irregularidades menstruales e hiperandrogenismo. La mayoría de



anticonceptivos orales, se ha demostrado producir resistencia a insulina en mujeres normales. Los anticonceptivos que contienen sólo noretindrona no causan resistencia a insulina en mujeres normales, esto puede ser una alternativa en mujeres con SOP.

Los glucocorticoides pueden exacerbar la resistencia a insulina y deben ser evitados en SOP. Existen varios agentes que mejoran la sensibilidad a insulina en SOP, estos son espironolactona, análogos de GnRH y flutamida. El acetato de medroxiprogesterona no disminuye la sensibilidad a insulina en mujeres normales.

El metformin actúa principalmente suprimiendo la producción hepática de glucosa y sus acciones de sensibilizador a insulina están mediadas a través de la pérdida de peso que ocurre frecuentemente durante la terapia. En un estudio se ha asociado con pérdida de peso y en otros estudios no. En contraste las tiazolidinedionas troglitazona mejora la sensibilidad a insulina sin alterar el peso corporal y disminuyendo los niveles circulantes de andrógenos, estrógenos, LH en mujeres con SOP.

Es claro que el SOP está asociado con resistencia a la insulina profunda, así como con defectos en la secreción de insulina, junto con la obesidad, explica el aumento en la prevalencia de intolerancia a la glucosa en SOP. La resistencia a insulina relacionada con SOP, es una causa importante de DMNID en mujeres. La resistencia a la insulina, en al menos 50% de mujeres con SOP, parecer estar relacionada con fosforilación a la serina excesiva del receptor a insulina. Un factor extrínseco al receptor a insulina, presumiblemente una treonina-serina-cinasa, causa esta anomalía y es un ejemplo de un mecanismo nuevo para resistencia a la insulina, relacionada a factores que controlan la señalización del receptor a insulina. La fosforilación de la serina, parece modular la actividad de la enzima clave regulatoria de la biosíntesis de andrógenos, P450c17. Es posible que un defecto único produzca la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo en algunas mujeres con SOP. La insulina actúa a través de su propio receptor (más que del receptor de IGF-1) en SOP aumentando no solo la esteroidogénesis ovárica y suprarrenal y también la liberación hipofisiaria de LH. El defecto en la acción de la insulina, parece ser selectivo, afectando el metabolismo de la glucosa pero no el crecimiento celular. Aunque la presencia de anomalías en los lípidos, dislipidosis y la resistencia a insulina colocan las mujeres con SOP en un alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACION

El Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), es un alteración extremadamente común que ocurre en 4-7% de mujeres en edad reproductiva. Se asocia con morbilidad reproductiva, incremento en el riesgo de cáncer endometrial, aumento en el riesgo metabólico y cardiovascular. Mujeres con SOP tienen un riesgo aumentado de alteración en la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo II e hipertensión. Se cree que la enfermedad cardiovascular tiene mayor prevalencia en mujeres con SOP, quienes tienen un riesgo aumentado para infarto al miocardio. Muchas anomalías en los lípidos (más notable en los niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad y niveles elevados de triglicéridos), fibrinólisis dañada.

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

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

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

La resistencia a insulina en mujeres con SOP, aumenta el riesgo de intolerancia a la glucosa y DMII. El 31% de mujeres obesas, en edad reproductiva con SOP tienen intolerancia a la glucosa y el 7.5% con DMII. El 10.3% de mujeres no obesas con SOP tienen intolerancia a la glucosa y 1.5% de diabetes, una frecuencia casi 3 veces que la población general. Un seguimiento a largo plazo de mujeres tratadas con cuña de ovarios mostró que 16% desarrollaron DMII en la menopausia. Se sugiere realizar una curva de tolerancia a la glucosa oral en mujeres obesas con SOP antes de intentar el embarazo y en todas las mujeres con SOP después de los 40 años.

Las mujeres con SOP tienen varias anomalías en el perfil de lípidos y lipoproteínas, incluyendo niveles elevados de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad y apolipoproteínas A-1. Esto depende el peso corporal, dieta y etnicidad. La principal característica en la alteración de lípidos en SOP son los niveles disminuidos de HDL2. El hiperandrogenismo probablemente juega algún papel en estas anomalías.

Las mujeres con este síndrome tienen dañada la actividad fibrinolítica, valorada por niveles circulantes de inhibidor-activador del plasminógeno. Este hallazgo se asocia con la resistencia a la insulina y el riesgo de lesiones vasculares. Las lipoproteínas de baja densidad, HDL, triglicéridos deben ser medidos en todas las mujeres afectadas a los 35 años. Mujeres con resultados normales se deben repetir cada 3-5 años. 40-50% de mujeres con SOP son obesas, tipo androide, con aumento en el índice cintura-cadera. La obesidad empeora la resistencia a la insulina y aumenta el riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. El tratamiento de la obesidad debe ser el principal enfoque de la medicina preventiva en mujeres con SOP. La pérdida de peso es difícil, debido a un daño en la lipólisis del adipocito, lo cual se une a la resistencia a la insulina. La hipertensión es rara en mujeres jóvenes con SOP, pero aumenta su prevalencia en la perimenopausia. El aumento se aproxima al 40%, lo cual hace necesario monitorizar a las pacientes cuidadosamente desde el diagnóstico. La aterosclerosis es más prevalente en mujeres con SOP. El factor principal que contribuye al riesgo de enfermedad cardiovascular es la disglucemia. Mujeres con SOP tienen un aumento de 7 veces de riesgo para el infarto al miocardio. El perfil de riesgo cardíaco aumentado y esta relacionado a la resistencia a la insulina. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte. El SOP debe ser considerado un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. El diagnóstico de SOP a temprana edad, tiene consecuencias importantes asociadas con la reproducción. Es una oportunidad para la medicina preventiva, para aliviar el riesgo de enfermedad metabólica y cardiovascular. La reducción en la resistencia a la insulina debe ser una estrategia a largo plazo. La dieta y el ejercicio son importantes, en el tratamiento de primera línea, los agentes sensibilizadores a insulina se consideran benéficos debido a que mejoran los factores de riesgo. Los anticonceptivos orales de baja dosis se utilizan en el tratamiento de la irregularidad menstrual característica y reducen el riesgo de cáncer endometrial y ovárico. Los anticonceptivos orales tienen un efecto neutral sobre la resistencia a insulina, disminuyen el perfil androgénico; las nuevas formulaciones incrementan HDL.

Diversos estudios sobre las concentraciones de leptinas en mujeres con SOP han sido reportados en fechas recientes³⁰⁻³³. La leptina es una hormona producida en el tejido adiposo, cuyas concentraciones séricas se correlacionan con la cantidad de grasa corporal, resultando controversial el papel de otros factores tales como el patrón de distribución de la grasa corporal, así como las concentraciones de varias hormonas tales

como la insulina, las hormonas sexuales y los glucocorticoides, en la regulación de los niveles circulantes de leptinas³⁰⁻³³. Debido a que las mujeres con SOP cursan con hiperandrogenismo y la mayoría de ellas presenta también hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y obesidad (particularmente visceral) resulta un grupo adecuado para el estudio del papel que probablemente estas hormonas tienen, en la regulación de las concentraciones séricas de leptinas.

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

Basados en estas consideraciones, las modalidades terapéuticas actuales que utilizan agentes sensibilizantes de insulina han mostrado resultados favorables en mujeres con SOP. Uno de los fármacos mayormente utilizados es la metformina la cual actúa principalmente suprimiendo la producción hepática de glucosa y sus acciones sensibilizantes a la insulina están primariamente mediadas por la pérdida de peso que se observa frecuentemente con su uso. Sin embargo, los estudios realizados con metformina resultan contrastantes ya que algunos de ellos reportan disminución de peso en las pacientes, así como decremento de las concentraciones de andrógenos circulantes, como efectos principales, otros no observaron cambios significativos en estos dos parámetros. En un estudio entre 33 mujeres que recibieron metformin, desarrollaron diabetes gestacional en 1 de 33 (3%) embarazadas vs 8 de 12 (67%) de sus embarazos previos sin metformin. Entre 39 mujeres que no tomaron metformin, desarrollaron diabetes gestacional 14 de 60 (23%) de los embarazos. Cuando se combinaron los nacidos vivos, ocurrió diabetes gestacional en 22 de 72 embarazos (31%) en mujeres en quienes no tomaron metformin vs 1 de 33 embarazadas (3%) en aquellas que tomaron metformin. En SOP, el uso de metformin está asociado con 10 veces en reducción en diabetes gestacional (31% a 3%). Esto también reduce la resistencia a insulina y la secreción de insulina, disminuyendo las demandas de secreción impuestas a las células beta-pancreáticas por la resistencia a insulina y el embarazo.

Las mujeres con SOP se caracterizan por obesidad, resistencia a insulina e hiperinsulinemia, los cuales son factores de riesgo de diabetes gestacional. Las mujeres que desarrollan diabetes gestacional es más probable que padezcan SOP, y las mujeres con SOP es más posible que desarrollen diabetes gestacional. En mujeres con DMII, diabetes gestacional y pacientes no diabéticas con SOP, el metformin no fue teratogénico y redujo en más del 65%, la posibilidad de aborto en el primer trimestre en SOP hasta 10 veces.

En casi todos los estudios, las mujeres con SOP desarrollaron diabetes gestacional más frecuente que las mujeres sanas, 20% vs 8.9% y 41% vs 3%. En este estudio, la prevalencia de diabetes gestacional en el embarazo de mujeres que no toman metformin (31%) fue comparable a los reportes previos. El 3% de prevalencia de diabetes gestacional en mujeres que toman metformin se aproxima al de la población general 3.52% y representa una reducción del 10 veces, comparado con embarazos de mujeres con SOP que no recibieron metformin. De acuerdo con reportes previos, encontramos que antes del embarazo, el metformin y la dieta disminuyen el peso, IMC, insulina, resistencia a insulina y la secreción de insulina; esta disminución debe reducir las demandas sobre las células beta-pancreáticas. En mujeres que toman metformin, estos efectos son mantenidos, durante el embarazo. Sin restricción calórica durante el embarazo, el peso corporal promedio de las mujeres que toman metformin no incrementó ($p>1$), esto junto con una dieta baja en carbohidratos (44% de calorías), puede contribuir a reducir el desarrollo de diabetes gestacional.

El metformin se ha usado en un grupo de pacientes no seleccionado con SOP durante ciclos espontáneos, inducidos con citrato de clomifeno y gonadotropinas. El tiempo ideal del metformin para inducción de ovulación en mujeres con SOP no se ha determinado. Se realizó un estudio en un grupo de mujeres donde se les asignó metformina oral 850mg dos veces al día y otro grupo de mujeres control con placebo oral. Si la menstruación no ocurría antes de los 28 días se inducía sangrado por privación con acetato de medroxiprogesterona 10 mg diario por 5 días. Todos los sujetos se les continuó tratamiento con citrato de clomifeno 100 mg/día del día 3 al 7 del ciclo. Se aplicó gonadotropina corionica 10000 UI, si el diámetro del folículo dominante era de más de 18 mm ó 3 folículos con diámetro mayor a 16 mm y con estradiol de 150-200pg/ml para un folículo. Se aconsejó relación sexual a las 24hrs después de la administración de HCG.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los valores endocrinos y las variables antropométricas en ambos grupos no fueron diferentes, pero IMC, LH, DHEAS y T estuvieron significativamente disminuidos y E2 aumentados en el grupo de metformin después del primer ciclo de estudio. No hubo cambio significativo entre los dos grupos de tratamiento en el IC/C y FSH, comparada con los valores basales. Al final de un ciclo de tratamiento, LH basal (8.45+ - 2.46mU/ml) y T (1.04+ - 0.34ng/dl) del segundo ciclo en el grupo 1 fue significativamente más bajo que en el grupo 2 (10.7+ - 4.9 mU/ml y 1.31+ - 0.4ng/ml). una paciente se embarazó en el grupo 1 al final del primer ciclo y se excluyó del análisis. En el grupo 1, la glucosa e insulina en ayuno no difirieron significativamente después de un ciclo de tratamiento. Durante la CTGO oral de 75 grs. a los 60 y 120 min. la glucosa e insulina disminuyeron significativamente en respuesta al metformin, mientras que en el grupo placebo no hubo cambio significativo. El porcentaje de resistencia a insulina disminuyó significativamente después del tratamiento en el grupo 1 y permaneció sin cambio en el grupo 2. en el día .14 del segundo ciclo con citrato de clomifeno, el grosor endometrial, el estradiol y el grado cervical en el grupo 1 fue mayor que en el grupo 2. en el grupo 1, 92.9% de las pacientes tuvieron 1 ó más folículos maduros, mientras que solo 28.5% de las pacientes en el grupo 2 tuvieron folículos maduros (p<0.001). 21 pacientes (77%) tuvieron ovulación en el grupo 1 VS 4 pacientes (14.2%) en el grupo 2 (p<0.001). 3 embarazos (11%) en el grupo 1 ninguno en el grupo 2. aunque la frecuencia de embarazo durante el ciclo inducido con clomifeno fue mayor en el grupo del metformin que en el placebo no hubo diferencia estadísticamente significativa.

La hiperinsulinemia incrementa la producción de andrógenos estimulando la esteroidogénesis ovárica en SOP. A mayores concentraciones la insulina se une a los receptores del factor de crecimiento parecido a insulina, transmite la señalización a un estado hiperandrogenico ovárico como consecuencia a una disregulación enzimático de p450c17alfa e inhibe la síntesis hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales. IGF-1 aumenta la respuesta androgenica de las células de la teca a LH y la activación de receptores de IGF-1 por insulina incrementa la producción de andrógenos. La secreción de hormona de crecimiento también es inhibida por un mecanismo de retroalimentación negativa que incrementa la disponibilidad de IGF, estos hallazgos son compatibles con un incremento en la producción de andrógenos en la teca por la vía IGF y alteración de la maduración folicular por el sistema FSH. Se demostró una disminución en LH, T, y niveles de insulina estimulados después del tratamiento con metformin en un grupo resistente a citrato de clomifeno en SOP. La terapia a corto plazo con metformin favorece un cambio

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

en los niveles de andrógenos, gonadotropinas e insulina. Es posible que las pacientes con SOP resistente a citrato de clomifeno tengan un incremento en la respuesta a este debido a una alteración intrínseca de la esteroidogénesis folicular causada por el efecto del metformin sobre la vía IGF-1 en las células de la granulosa. Este estudio demostró una diferencia significativa en la respuesta ovárica a citrato de clomifeno, mejoría metabólica y endocrina, relacionada a mejoría de respuesta de órgano final, obtenida por el pretratamiento con el metformin. Parece que el resultado hormonal después del tratamiento con metformin tenga un efecto de normalizar el eje hipotálamo-hipófisis-ovario en mujeres con SOP resistente a citrato de clomifeno. Aunque la disminución de los niveles de insulina y la retroalimentación negativa de IGF-1 alterada sobre la secreción de hormona de crecimiento puede ser una explicación para la respuesta a citrato de clomifeno. Mayores frecuencias de ovulación, incremento del grosor endometrial a mitad del ciclo y mejoría en el grado cervical, se observaron en respuesta a citrato de clomifeno en el grupo de metformin, así como un incremento en la frecuencia de embarazo. Nestler demostró un incremento en la respuesta de ovulación a CC después del tratamiento con metformin en mujeres obesas disminuyendo la secreción de insulina. Demostró que 12 de 35 mujeres (34%) en el grupo de metformin ovularon espontáneamente comparado con 1 de 26 (4%) en el grupo placebo. Nuestro estudio dos ciclos de metformin produjeron ciclos ovulatorios (77.7%) y embarazo (14%) disminuyendo los niveles de andrógenos y LH, secundario a la disminución de los niveles de insulina. Estudios previos demostraron que CC tienen un efecto antagonista sobre el endometrio en los estudios histológicos y puede reducir el grosor endometrial. El bloqueo de los receptores de estrógenos en el cervix resulta en una disminución de la hidratación del moco cervical debido a una modificación de la permeabilidad vascular. Los estrógenos exógenos muestran un incremento en el grosor endometrial y mayor frecuencia de embarazo de CC. En este estudio los mayores niveles de E2 son responsables del incremento del grosor endometrial y la mejoría del grado cervical en el grupo del metformin + CC.

Se realizó un estudio, donde antes del tratamiento con metformin, 10 mujeres tuvieron 22 embarazos previos con 16 abortos espontáneos en el primer trimestre (73%). Mientras recibían metformin, estas 10 mujeres tuvieron 6 RN vivos normales (60%), un aborto espontáneo (10%) y 3 (30%) embarazos normales (todos de más de 13 SDG, gestación promedio de 23 SDG). Entre las mujeres que recibían metformin, incluyendo aquellas con nacidos vivos y embarazo normal al menos en el primer trimestre, 1 de 10

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

(10%), tuvieron aborto espontáneo en el primer trimestre comparado con 73% en 22 embarazos previos sin metformin ($p < 0.002$). A la fecha, las 19 mujeres que recibieron metformin no tuvieron efectos adversos maternos, ni defectos en el recién nacido; 9 (47%) tuvieron nacidos de término vivos, 2 (11%) tuvieron nacidos normales y apropiados para la edad gestacional (uno a las 33 y otro a las 35 SDG), 6 (32%) continúan con su embarazo normal, al final del primer trimestre, y 2 (10.5%) tuvieron abortos espontáneos del primer trimestre. El ultrasonido mostró desarrollo fetal normal sin defectos congénitos en los 6 embarazos que continúan (gestación promedio de 23 SDG). Entre las mujeres que recibieron metformin antes del embarazo, la reducción en insulina y actividad del inhibidor activador del plasminógeno fue correlacionada ($p = 0.04$). La terapia de metformin durante el embarazo en mujeres con SOP reduce la alta frecuencia de abortos espontáneos del primer trimestre entre las mujeres que no reciben metformin y no parece ser teratogénico.

Sin tratamiento con metformin, las mujeres con SOP son infértiles, 44% de las que se embarazan, abortan en el primer trimestre. En un estudio previo, de 41 mujeres que no tomaron metformin y tuvieron más de un embarazo. Estas 41 mujeres tuvieron 77 embarazos que resultaron en 34 abortos (44%) y 42 nacidos vivos (55%). La actividad hipofibrinolítica de PAI fue asociada independiente y positivamente con aborto. Una proteólisis dependiente del plasminógeno dañada en mujeres puede favorecer el aborto recurrente promoviendo la circulación placentaria temprana o limitando el desarrollo del trofoblasto. Debido a que una mayor actividad del PAI promueve aborto, probablemente a través de inducción trombótica de insuficiencia placentaria y debido a que el metformin baja la actividad de PAI, se especula que el tratamiento con metformin durante el embarazo reduce una alta frecuencia de aborto espontáneo del primer trimestre en mujeres con SOP.

Debido a que el tratamiento con metformin produce ciclos menstruales regulares en 91 % de mujeres previamente infértiles, oligomenorreicas. Muchos embarazos ocurren en mujeres con SOP que conciben mientras toman metformin. Coetze y Jackson reportaron que el metformin no es teratogénico y tiene un impacto negativo sobre los resultados fetales y aunque el metformin es clasificado como un fármaco clase B por la FDA, nuestra anecdótica experiencia es que el metformin se discontinúa durante el embarazo en mujeres con SOP que conciben mientras reciben el fármaco.

Antes del tratamiento con metformin, los niveles de insulina sérica en ayuno, se correlacionaron positivamente con la actividad de PAI ($p = 0.004$). En un período de

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

tratamiento de 6 meses, antes de la concepción, la insulina sérica en ayuno promedio disminuyó de 25 a 15 u/ml en 15 mujeres. Esta reducción en los niveles séricos de insulina en ayuno durante el tratamiento con metformin y antes de la concepción fue correlacionada positivamente con reducción en la actividad PAI.

En un estudio previo de 41 mujeres con SOP sin tratamiento con metformin, sólo 55% de los embarazos resultaron en infantes vivos; 44% terminaron en abortos del primer trimestre. La actividad hipofibrinolítica PAI se encontró como un factor independiente significativo de aborto. La terapia con metformin disminuye la actividad PAI sin disminuir los niveles plasmáticos de glucosa en mujeres euglicémicas con SOP y reduce la frecuencia de aborto espontáneo. La capacidad del metformin para disminuir la actividad de PAI se relaciona con la reducción en los niveles séricos de insulina en ayuno y resistencia a insulina. Cuando los embarazos que ocurrieron en ausencia de tratamiento con metformin y aquellos que ocurrieron mientras se recibía tratamiento con metformin se compararon en la misma cohorte de mujeres, la frecuencia de aborto espontáneo en el primer trimestre se redujo de un valor histórico de 73% a 10% ($p < 0.002$). Esta reducción se activó sin teratogenicidad evidente y sin efectos colaterales maternos persistentes. La actividad del PAI, un determinante principal de hipofibrinólisis, es un determinante independiente de aborto espontáneo en mujeres con SOP; causa aparentemente insuficiencia placentaria al reducir la lisis de trombos en la placenta.

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

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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

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

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

Después de su administración oral, la pioglitazona se absorbe rápidamente, reportándose concentraciones en suero 30 minutos después de su ingestión. La concentración pico en plasma se alcanza a las 2 h y la vida media promedio es de 3 a 7 horas. La pioglitazona se metaboliza a 5 metabolitos principales activos en el humano, por medio de hidroxilación y oxidación, transformándose en conjugados de glucurónido o sulfato, siendo las principales isoenzimas del CYP involucradas la CYP2C8 y la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CYP3A4³⁹. La pioglitazona se une en forma importante a la albúmina (99%) y el 15 a 30% del fármaco se excreta por orina en forma de metabolitos inactivos. La mayor parte del fármaco se elimina sin cambios por la bilis, o bien en forma de metabolitos³⁹.

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

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

Si bien, la pioglitazona es considerada por la FDA como un fármaco categoría C en relación a su uso durante el embarazo, debido a que no existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas, su utilización está justificada sólo cuando los beneficios potenciales son mayores que el riesgo potencial sobre el feto.

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

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

los periodos de gestación tardía y lactancia (aproximadamente 2 veces la dosis oral máxima en mg/m2 recomendada en humanos) ³⁹.

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

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

OBJETIVOS

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

HIPOTESIS

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

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

OBJETIVOS

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

HIPOTESIS

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

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

MATERIAL Y METODOS

Estudio experimental, longitudinal, analítico, prospectivo, de ensayo clínico, en el área de endocrinología donde se estudió la respuesta terapéutica comparativa entre dos fármacos específicos para el tratamiento de la sensibilidad disminuida a la insulina.

Estudio realizado en los Departamentos de Endocrinología, Ginecología y Obstetricia, Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología y Clínica de Lípidos del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán".

Para este estudio piloto se calculó una muestra de 50 pacientes provenientes de la consulta externa de los servicios de Endocrinología y Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología, que tengan el diagnóstico clínico y bioquímico de SOP (anovulación crónica, irregularidades menstruales, hirsutismo, hiperandrogenismo, además de concentraciones séricas elevadas de testosterona libre y androstenediona) con datos de resistencia a la insulina (fundamentalmente *acantosis nigricans* e hiperinsulinemia) y con antecedentes de esterilidad atribuible al SOP, habiéndose descartado previamente otras alteraciones endócrinas condicionantes de esterilidad, tales como: Hipotiroidismo, Hiperprolactinemia, Síndrome de Cushing, Hiperplasia Suprarrenal Congénita y Diabetes Mellitus. En síntesis que tengan anovulación crónica e hiperandrogenismo funcional ovárico. Los criterios de inclusión fueron : a) Pacientes entre 18 y 35 años de edad b) Con diagnóstico de SOP (Anovulación crónica e hiperandrogenismo funcional ovárico) y resistencia o disminución en la sensibilidad a la insulina c) Con IMC ≥ 25 Kg/m² d) Con historia de infertilidad e) Sin evidencia clínica y de laboratorio de algún grado de intolerancia a los azúcares o diabetes mellitus franca f) Que no se encuentren recibiendo algún tratamiento (citrato de clomifeno, anticonceptivos orales, antiandrógenos, anorexígenos) que pueda alterar el curso clínico del estudio o que interfiera con el uso de los medicamentos a estudiar g) Que otorguen su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

Criterios de no inclusión : Que se encuentren embarazadas.

Criterios de exclusión : a) Pacientes que deserten del estudio b) Pacientes que muestren elevación de las transaminasas séricas c) Pacientes que rehusen continuar en el estudio.

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

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

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

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

Las dosis utilizadas tanto de metformina como de pioglitazona, se determinaron en base a estudios previos en mujeres con SOP y resistencia a la insulina, donde las dosis de metformina utilizadas fueron similares a las utilizadas en otros grupos de pacientes con síndrome de resistencia a la insulina, oscilando entre 500 mg y 2.55 g/día en dosis fraccionadas, por lo general en 2 a 3 tomas al día. No existen reportes sobre el uso de pioglitazona en mujeres con SOP, pero en estudios realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 las dosis utilizadas de pioglitazona como monoterapia, oscilaron entre 15 y hasta 45 mg/día en una sola toma. De tal manera que, las dosis utilizadas en nuestro estudio se encuentran dentro de los márgenes establecidos (30 mg/día de pioglitazona y 1.75 g/día de metformina).

Una vez hecha la distribución de las pacientes y previo al inicio del tratamiento se realizaron una historia clínica completa que incluyó los siguientes datos demográficos:

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Edad, Peso, Talla, Índice de masa corporal (IMC), relación cintura/cadera, así como antecedentes heredofamiliares y personales patológicos. Asimismo, se tomarán los exámenes basales de la siguiente manera:

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

De igual manera, se determinaron las concentraciones séricas basales de Glucosa, Colesterol Total (CT), Triglicéridos (Tg), Lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), Lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), Hemoglobina glucosilada (HbA1c) y Leptina, así como pruebas de funcionamiento hepático que incluyeron Aspartatoaminotransferasa (AST), Alaninoaminotransferasa (ALT) y Fosfatasa alcalina (FA). Inmediatamente se administró una carga oral de 75 g de glucosa anhidra diluida en 200 ml de agua, que la paciente ingirió en un lapso no mayor de 5 minutos y de ahí se tomaron muestras de sangre no heparinizada de 3 ml c/u, a los 30, 60, 90 y 120 minutos. En cada una de estas muestras se determinaron las concentraciones de glucosa e insulina séricas, las cuales se utilizaron para el cálculo del área bajo la curva (ABC) tanto de glucosa como de insulina y se calculó el índice de glucosa-insulina basal (G/I)⁴¹ así como el índice de sensibilidad basal a la insulina (QUICKI)⁴²⁻⁴³ mediante la siguiente fórmula:

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

donde, Ins_0 = Concentración basal de insulina.

Gluc_0 = Concentración basal de glucosa.

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



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

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

El régimen de alimentación de cada una de las pacientes (grupos 1 y 2) no fue manipulado, con la finalidad de evitar cambios importantes (de incremento o disminución) en el peso corporal y eliminar sesgos en cuanto a la apreciación de los resultados obtenidos durante y al final del estudio.

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

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

Las pacientes que presentaron efectos colaterales indeseables (que se sabe se asocian al tratamiento tanto con metformina como con tiazolidinedionas, tales como: náusea, vómito, diarrea, distensión abdominal severa o elevación de las transaminasas séricas), que les impidió continuar con el tratamiento, así como las pacientes que abandonaron el mismo voluntariamente, fueron excluidas del estudio; sin embargo, sí se tomaron en consideración para el análisis final.

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

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

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

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

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

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

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS

Se incluyeron 33 pacientes, de las cuáles 17 (51.5 %) pertenecieron al grupo de tratamiento con metformina y 16 pacientes (48.5 %) al grupo de pioglitazona. La edad mínima de las pacientes fue de 20 años y la máxima de 35 años, con un promedio de 28.48 años \pm SD 3.86 años). Al momento del reporte 15 pacientes completaron las tres determinaciones, es decir 6 meses de tratamiento, 6 pacientes fueron manejadas con metformina (40 %) y 9 pacientes con pioglitazona (60 %). En este grupo sólo se reportó un embarazo en una paciente que recibió pioglitazona, cuyo embarazo actualmente cursa 36 SDG, que presentó diabetes gestacional a las 32 SDG. En el otro subgrupo de pacientes se incluyen 18 pacientes que completaron sólo dos determinaciones, es decir 3 meses de tratamiento, de las cuáles, 11 recibieron metformin (61.1 %) y 7 recibieron pioglitazona (38.8 %). En este grupo de pacientes se embarazaron 4 pacientes: 2 pacientes que recibían pioglitazona, de las cuáles una presentó aborto espontáneo a las 9 SDG; y 2 pacientes que recibieron metformin, en una de ellas se realizó cerclaje McDonald a las 14SDG, las tres continúan actualmente con su embarazo, con evolución favorable.

Las características demográficas se reportan en las siguientes tablas, así como los resultados de las determinaciones hormonales que se les realizaron. Este es un reporte preliminar, ya que a la fecha todavía el resto del grupo $n = 35$ pacientes, aún se encuentran en la determinación intermedia ($n = 18$) y pendientes de determinación intermedia y final ($n = 17$).

En las tablas y gráficos se describen los resultados del grupo de pacientes que completaron las tres determinaciones.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**DATOS DEMOGRAFICOS EN AMBOS GRUPOS DE
PACIENTES QUE COMPLETARON 3
DETERMINACIONES**

DATOS DEMOGRAFICOS EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES			Total
VARIABLES	GRUPO I Metformin (n = 6)	GRUPO II Pioglitazona (n= 9)	
Antec. DMII	2 de 6 (33.33 %)	2 de 9 (22.22 %)	4 de 15 (26.6 %)
Antec. HASC	2 de 6 (33.33 %)	3 de 9 (33.33 %)	5 de 15 (33.33%)
Antec. Obesidad	5 de 6 (83.3%)	6 de 9 (66.6 %)	11 de 15 (73.33 %)
Antec. SOP	2 de 6 (33.33 %)	2 de 9 (22.22 %)	4 de 15 (26.6 %)
Opsomenorrea	5 de 6 (83.3%)	9 de 9 (100 %)	14 de 15 (93.3 %)
Amenorrea	1 de 6 (16.6 %)		1 de 15 (6.7 %)
Gestas			
	0 5 de 6 (83.3%)	6 de 9 (66.6 %)	11 de 15 (73.33 %)
	1	1 de 9 (11.11 %)	1 de 15 (6.7 %)
	2 1 de 6 (16.6 %)	2 de 9 (22.22 %)	3 de 15 (20 %)
Paras	0 6 de 6 (100 %)	9 de 9 (100 %)	15 de 15 (100%)
Abortos			
	0 5 de 6 (83.3%)	6 de 9 (66.6 %)	11 de 15 (73.33 %)
	1	1 de 9 (11.11 %)	1 de 15 (6.7 %)
	2 1 de 6 (16.6 %)	2 de 9 (22.22 %)	3 de 15 (20 %)
Cesáreas	6 de 6 (100 %)	9 de 9 (100 %)	15 de 15 (100%)
0			

Se observaron cambios importantes en el peso, índice de masa corporal, índice cintura/cadera y sobrepeso de las pacientes comparándose el grupo de metformin vs pioglitazona, a través de las tres determinaciones. Se reportó una disminución importante en el peso en el grupo de metformin y un aumento en el peso, en el grupo de pioglitazona. Lo cual se describe en los siguientes gráficos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

EFFECTO COMPARATIVO SOBRE EL PERFIL DE SOMATOMETRIA EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES A TRAVES DE LAS TRES DETERMINACIONES

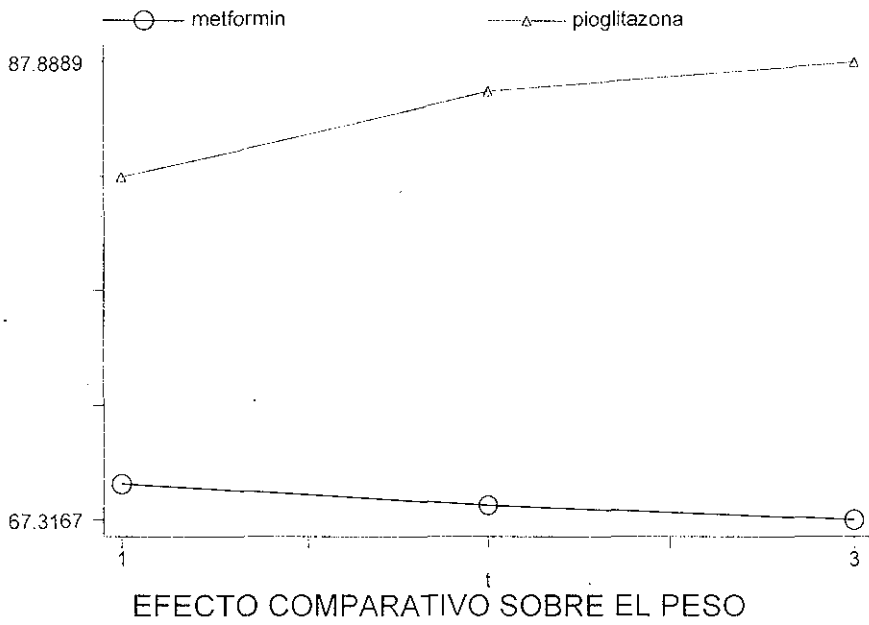
GRUPO DE TRATAMIENTO	PESO1	PESO2	PESO3	IMC	IMC2	IMC3	CC1	CC2	CC3	SP1	SP2	SP3	HIRSUT1	HIRSUT2	HIRSUT3
METFORMIN	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mediana	70.75	67.95	67.5	26	25.87	25.57	0.86	0.86	0.875	16.5	16.37	14.455	17.5	12	12
Media	66.9167	67.95	67.3167	27.4383	27.0533	26.84	0.9	0.8587	0.9267	22.7317	21.2017	20.5517	17.5	12.17	12.5
Mínimo	60.5	60	60	24.93	23.71	23.89	0.81	0.79	0.82	11.39	6.26	7.08	9	8	6
Máximo	77.2	76	74.9	31.9	32.03	31.6	1.1	0.92	1.2	42.8	43.41	41.47	23	17	19
SD	6.9043	6.6705	6.2579	3.012	3.284	3.084	0.1099	4.84E-02	0.1419	13.4487	14.5672	14.321	5.01	3.86	5.5408
PIOGITAZONA	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Mediana	81.2	85	87	33.4	34.4	35.8	0.91	0.9	0.9	49.2	53.6	59.92	14	9	9
Media	82.7111	86.5889	87.8889	33.9444	35.4956	36.0833	0.9311	0.8989	0.9233	52.0356	58.93	61.4878	14.78	12.11	9.7778
Mínimo	64.8	67.5	66.5	28.1	30.1	29.95	0.82	0.82	0.85	30.2	35.1	34.61	8	6	0
Máximo	99	103	103.7	41.7	43.4	43.75	1.19	0.87	1.05	86.7	94.3	95.66	24	29	27
SD	12.3662	12.9968	13.7837	4.6562	4.781	5.0517	0.1065	4.83E-02	6.99E-02	20.6333	21.1676	22.3432	4.79	7.39	7.9022
Total	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Mediana	74	76	74.9	30.5	30.8	31.5	0.9	0.89	0.9	36.6	38.6	41.47	16	10	9
Media	77.1933	79.1333	79.66	31.342	32.1187	32.386	0.9187	0.862	0.9247	40.314	43.8387	45.1133	15.87	12.13	10.8667
Mínimo	60.5	60	60	24.93	23.71	23.89	0.81	0.79	0.82	11.39	6.26	7.08	8	6	0
Máximo	99	103	103.7	41.7	43.4	43.75	1.19	0.87	1.2	86.7	94.3	95.66	24	29	27
SD	12.3631	14.2038	15.2112	5.1491	5.9364	6.3206	0.1051	5.13E-02	9.96E-02	22.9932	26.4169	28.0967	4.9	6	6.968
p < 0.05	0.028	0.007	0.006	0.01	0.002	0.002				0.009	0.002	0.002			

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

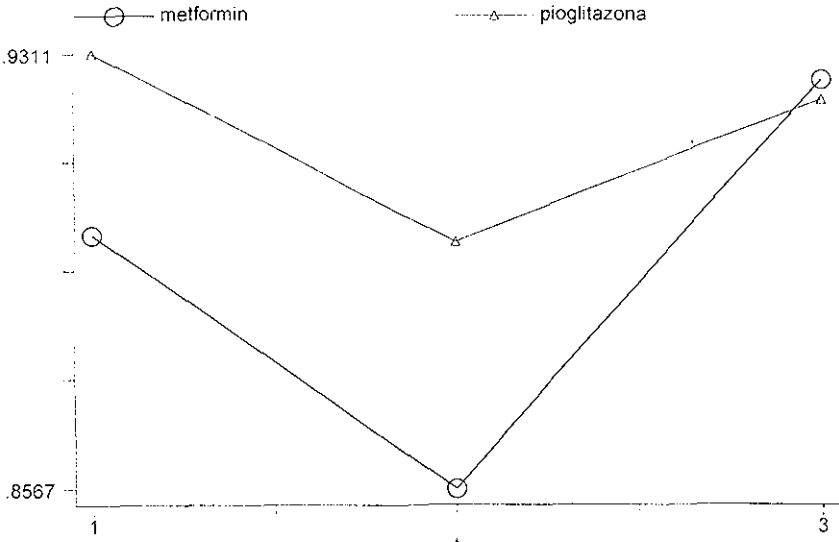
EFFECTO COMPARATIVO SOBRE EL PERFIL HORMONAL EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES

	GRUPO TX	Determinación Inicial			p < 0.05	Determinación Intermedia			p < 0.05	Determinación Final			p < 0.05
		n	Media	SD		n	Media	SD		n	Media	SD	
LH	METFORMIN	6	7.1667	2.9609		6	4.7	1.8319		6	3.3333	1.7728	
	PIOGLITAZONA	9	4.5889	2.1115		9	6.3333	2.6019		9	2.9	1.036	
FSH	METFORMIN	6	3.2333	1.5332		6	3.6667	1.5095		6	3.0333	0.5785	
	PIOGLITAZONA	9	4.6222	1.6315		9	4.0222	2.232		9	3.5	1.253	
E2	METFORMIN	6	35.25	10.4313	0.055	6	35.6283	11.6123	0.059	6	22.8117	4.6379	0.024
	PIOGLITAZONA	9	60.4444	27.6352		9	67.5244	36.1136		9	38.67	16.94	
TL	METFORMIN	6	2.7833	1.7927		6	1.85	1.033	0.016	6	2.4167	1.5562	
	PIOGLITAZONA	9	3.5944	1.9571		9	4.3111	2.3138		9	3.1	1.6263	
A4	METFORMIN	6	4.05	0.8597		6	2.4183	0.5704		6	2.1717	0.5285	
	PIOGLITAZONA	9	3.9367	1.685		9	2.9944	0.6603		9	2.3278	0.4503	
P4	METFORMIN	6	0.5233	0.1768		6	2.675	3.987		4	0.74	0.1953	
	PIOGLITAZONA	9	1.1533	1.1568		9	1.5956	2.3065		8	4.0813	4.3825	
T3T	METFORMIN	6	118.4167	22.0621		6	123	12.1984		6	111.5	35.4161	
	PIOGLITAZONA	9	131.6333	41.2139		9	119.7333	21.0699		9	116.4444	13.7396	
T4L	METFORMIN	6	1.4667	0.2422		6	1.2	0.2191		6	1.1667	0.2338	
	PIOGLITAZONA	9	1.3	0.2236		9	1.3111	0.1537		9	1.2333	0.1658	
TSH	METFORMIN	6	1.6167	1.0128		6	2.525	3.264		6	1.5083	0.9962	
	PIOGLITAZONA	9	1.6867	0.884		9	2.0333	1.1651		9	1.5889	1.0799	
SDHEA	METFORMIN	6	242.8333	32.2268		6	245.3333	78.3573		6	197.1667	45.3802	
	PIOGLITAZONA	9	275.2556	120.3898		9	253.0667	100.578		9	251.4444	123.3786	
17-OHP4	METFORMIN	6	1.65	0.5468		6	1.7433	0.8568		6	1.3517	0.3664	
	PIOGLITAZONA	9	3.7533	5.5236		9	3.5311	4.708		9	2.38	3.2717	
CORTISOL	METFORMIN	6	124.6	23.1765		6	136.7	60.3251		6	108.5167	39.4521	
	PIOGLITAZONA	9	135.7667	62.6151		9	119.3556	27.1535		9	115.9444	34.2197	
COLESTEROL	METFORMIN	6	178.5	19.7358		6	199	84.3232		3	156	29.4449	
	PIOGLITAZONA	9	195	29.6184		9	189.8889	28.8593		9	171.3333	31.0725	
TRIGLICERIDOS	METFORMIN	6	134.6667	76.4557		6	189.8333	119.9423		3	102	46.5725	
	PIOGLITAZONA	9	174.7778	67.9334		9	146.3333	58.7452		9	145.3333	66.7308	
HDL	METFORMIN	6	36.5	8.9833		6	45.1667	16.6062		3	41	9.5394	
	PIOGLITAZONA	9	42.4444	10.1626		9	46.8889	10.179		9	43	7.9215	
LDL	METFORMIN	6	104.6667	18.5544		6	125	54.8088		3	102	33.4515	
	PIOGLITAZONA	9	119.2222	24.4376		9	116.5556	18.709		9	112.5556	22.5838	
TGP	METFORMIN	6	22.5	17.8833		6	31.8333	15.5874		3	15.6667	5.8595	
	PIOGLITAZONA	9	29.2222	15.9748		9	21.8889	6.0093		9	21	10.0499	
TGO	METFORMIN	6	21.1667	6.6156		6	28.8333	13.3329		3	21.6667	6.5064	
	PIOGLITAZONA	9	20.7778	6.1192		9	20.8889	4.8591		9	17.7778	4.5765	
FA	METFORMIN	6	86.3333	25.3509		6	95	61.6668		3	121.6667	66.5307	
	PIOGLITAZONA	9	91.8889	22.7566		9	82.7778	18.2605		9	76.1111	20.2759	
PRL	METFORMIN	6	14.2833	10.1383		6	15.6667	7.5917		6	11.35	7.1397	
	PIOGLITAZONA	9	11.3667	2.3833		9	11.6889	2.4251		9	13.3333	5.8643	

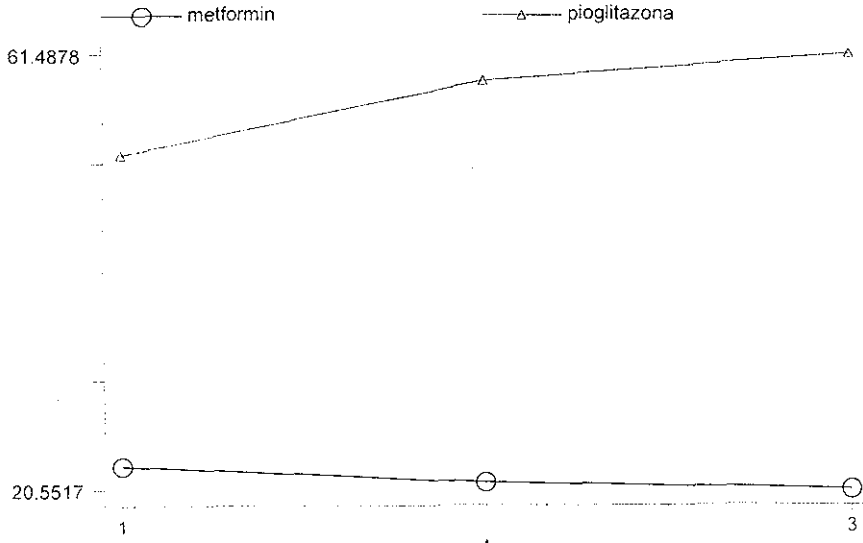
TESIS CON FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

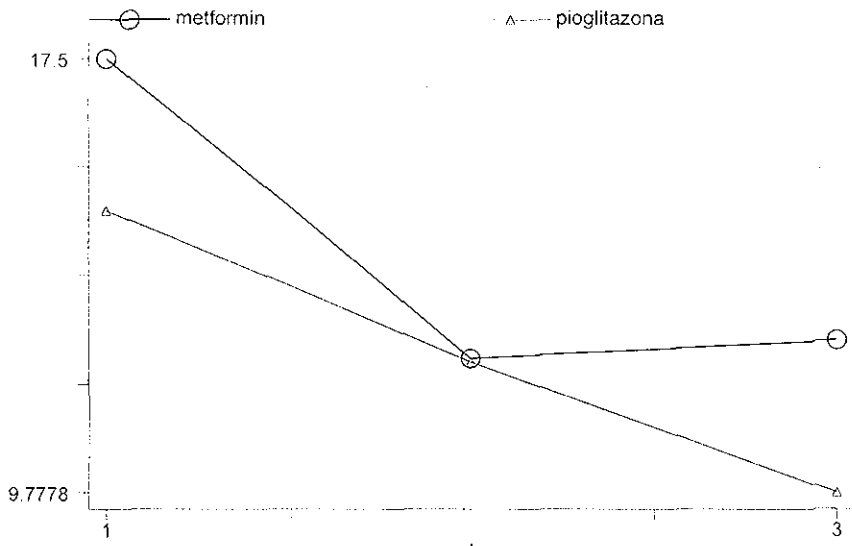


EFFECTO COMPARATIVO SOBRE EL INDICE CINTURA/CADERA

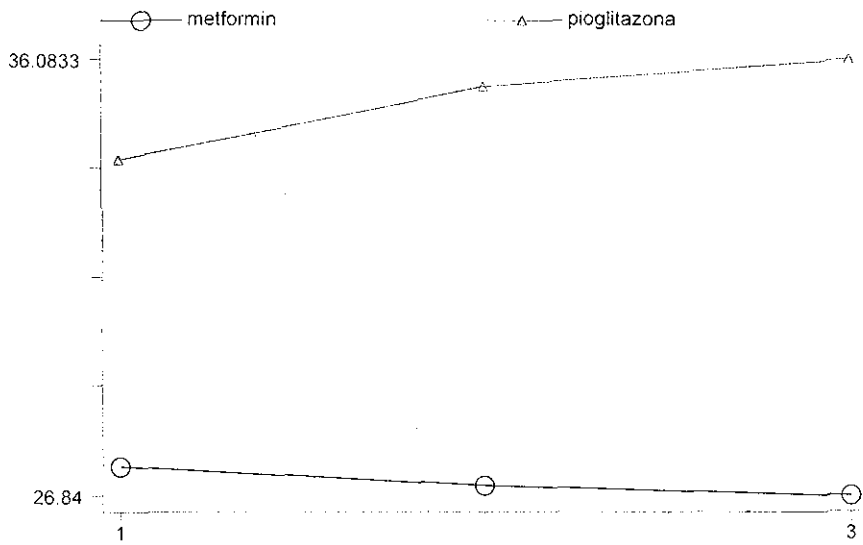


EFFECTO COMPARATIVO SOBRE EL SOBREPESO

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



EFFECTO COMPARATIVO SOBRE EL HIRSUTISMO



EFFECTO COMPARATIVO SOBRE EL IMC

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

Estudios recientes han demostrado que el uso de fármacos sensibilizadores a la insulina, tales como la metformina y la troglitazona, son útiles para corregir muchas de las anormalidades metabólicas asociadas con SOP²⁻¹¹. Esta corrección puede dar como resultado la reaparición de la ovulación, la disminución de la resistencia a la insulina y por ende, una mejoría en la sensibilidad a la insulina, como resultado de un mejor funcionamiento de las células beta del páncreas. Sin embargo, debido a las alteraciones hepáticas reportadas con el uso de la troglitazona¹²⁻¹⁴, éste fármaco fue retirado del mercado y a la fecha no se han reportado estudios realizados con algún otro fármaco perteneciente al grupo de las tiazolidinedionas, en mujeres con SOP y resistencia a la insulina.

Estudios en los cuáles los niveles de insulina se han mantenido bajos por periodos prolongados por 7 días a 3 meses con agentes que disminuyen la secreción de insulina, como el diazóxido o somatostatina o que mejoren la sensibilidad a insulina como metformin o troglitazona. Los niveles circulantes de andrógenos disminuyen significativamente en mujeres con SOP en estos estudios. Cambios en los niveles de estrógenos se vieron solo cuando los niveles de insulina disminuyeron con troglitazona y estos cambios pueden resultar de que la troglitazona incrementa el metabolismo de los esteroides sexuales, una acción reportada recientemente de este agente. Es posible que la troglitazona afecte directamente la esteroidogénesis. Las tiazolidinedionas han mostrado tener tales efectos sobre la esteroidogénesis de la granulosa.

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

Basados en estas consideraciones, las modalidades terapéuticas actuales que utilizan agentes sensibilizantes de insulina han mostrado resultados favorables en mujeres con SOP. Uno de los fármacos mayormente utilizados es la metformina la cual

actúa principalmente suprimiendo la producción hepática de glucosa y sus acciones sensibilizantes a la insulina están primariamente mediadas por la pérdida de peso que se observa frecuentemente con su uso. Sin embargo, los estudios realizados con metformina resultan contrastantes ya que algunos de ellos reportan disminución de peso en las pacientes, así como decremento de las concentraciones de andrógenos circulantes, como efectos principales; otros no observaron cambios significativos en estos dos parámetros. La terapia a corto plazo con metformin favorece un cambio en los niveles de andrógenos, gonadotropinas e insulina. En este estudio, se observó una disminución de peso en la s pacientes que utilizaron metformin en comparación con aquellas que utilizaron pioglitazona, observándose en este último grupo un incremento importante en el peso.

Debido a que el tratamiento con metformin produce ciclos menstruales regulares en 91 % de mujeres previamente infértiles, oligomenorreicas. Muchos embarazos ocurren en mujeres con SOP que conciben mientras toman metformin. Coetze y Jackson reportaron que el metformin no es teratogénico y tiene un impacto negativo sobre los resultados fetales y aunque el metformin es clasificado como un fármaco clase B por la FDA, nuestra anecdótica experiencia es que el metformin se descontinua durante el embarazo en mujeres con SOP que conciben mientras reciben el fármaco.

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

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

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

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

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

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

encontrarse los niveles pretratamiento en cifras no mayores de 2.5 veces lo normal y debiendo suspenderse el fármaco cuando se eleven dichas concentraciones más de 3 veces el rango normal ³⁶.

Si bien, la pioglitazona es considerada por la FDA como un fármaco categoría C en relación a su uso durante el embarazo, debido a que no existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas, su utilización está justificada sólo cuando los beneficios potenciales son mayores que el riesgo potencial sobre el feto.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONCLUSIONES

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

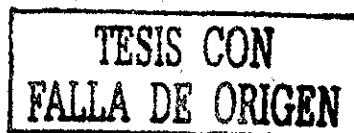
La resistencia a la insulina en estas pacientes es independiente de la obesidad; sin embargo, el impacto sinérgico de estas dos entidades, es deletéreo en cuanto a la tolerancia a la glucosa se refiere. Aún más, se considera que el 20% de las pacientes con SOP más obesidad presentarán alteración en la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

1. El uso de metformin se relacionó con cambios en la composición corporal, una reducción en el peso, IMC y relación cintura/cadera.
2. En contraste el grupo de pacientes con pioglitazona, presentaron aumento significativo en el peso.
3. Se observó también una disminución en los niveles de LH, en ambos grupos de pacientes, pero que finalmente fue más pronunciado en el grupo con pioglitazona, lo que podría explicar, la mayor frecuencia de embarazos reportada en este grupo.
4. No se observaron cambios significativos en el perfil andrógeno en ambos grupos de pacientes.

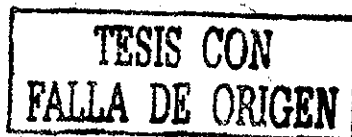
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Dunaif A. **Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome. Mechanism and implications for pathogenesis.** *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
2. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, et al. **Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy.** *Metabolism* 1994;43:647.
3. Nestler JE, Jakubowicz DJ. **Increases in ovarian cytochrome P450c17-alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome.** *N Engl J Med* 1996;335:617.
4. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Withcomb R. **The Insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome.** *J.Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3299-3306.
5. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. **Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome.** *N Engl J Med.* 1998;338:1876-1880.
6. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, et al. **Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome .** *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2108-2116.
7. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, et al. **Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril.* 1999;71:323-327.
8. EhrmannDA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. **Effect of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in woman with polycystic ovary syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:524-530.
9. La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V. **Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women wit polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2000;72:985-989.
10. Elkind KE, McWilliams RB. **Pregnancy after treatment with the insulin-sensitizing agent troglitazone in an obese women with the hyperandrogenic, insulin-resistant acanthosis nigricans syndrome.** *Fertil steril* 1999;71:943-47.
11. Mitwally MFM, Kuscü NK, Yalcinkaya TM. **High ovulatory rates with use of troglitazone in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome.** *Hum Reprod* 1999;14:2700-2703.



12. Shibuya A, Watanabe M, Fujita Y, Saigenji K, Kuwao S, Takahashi H, et al. **An autopsy case of troglitazone-induced fulminant hepatitis.** *Diabetes Care.* 1998;21:2140-2143.
13. Neuschwander-Tetri BA, Isley WL, Oki JC, Ramrakhiani S, Quiason SG, Phillips NJ, et al. **Troglitazone-induced hepatic failure leading to liver transplantation. A case report.** *Ann Intern Med.* 1998;129:38-41.
14. Gidin N, Julie NL, Spurr CL, Lim KN, Juarbe HM. **Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone.** *Ann Intern Med.* 1998;129:36-38.
15. Lobo RA, Carmina E. **The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome.** *Ann Intern Med* 2000;132:989-993.
16. Stein IF, Leventhal ML. **Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.** *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-191.
17. Dunaif A. **Insulin resistance and ovarian hyperandrogenism.** *The Endocrinologist* 1992;2:248-260.
18. Nestier JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. **A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with polycystic ovary syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:83-89.
19. Leroith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT Jr. **Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor.** *Endocr Rev* 1995;16:143-163.
20. Lanzone A, Fulghesu AM, GuidoM, Fortini A, Caruso A, Mancuso S. **Differential androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in polycystic ovary syndrome: relationship with insulin secretion.** *Fertil Steril* 1992;58:296-301.
21. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. **The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans.** *N Engl J Med* 1976;294:739-745.
22. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, Matteson D, Rowe JW. **Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistance state distinct from the type A and B syndromes.** *Diabetes* 1985;34:101-107.
23. Poretzky L, Kalin MF. **The gonadotropic function of insulin.** *Endocr Rev* 1987;8:132-141.
24. Poretzky L. **On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistance states.** *Endocr Rev* 1991;12:3-13.
25. Zhang L, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. **Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20 lyase activity: implications for adrenarchoe and the polycystic ovary syndrome.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1322-1326.
26. Legro RS. **The genetics of polycystic ovary syndrome.** *Am J Med* 1995;98:9S-16S.



27. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. **Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia.** J Clin Endocrinol Metab 1987;65:499-507.
28. Wild RA. **Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess.** Am J Med 1995;98:27S-32S.
29. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L. **Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome.** Arter Throm Vas Biol 1995;15:821-826.
30. Vicennati V, Gambineri A, Calzoni F, Casimirri F, Macor C, Vettor R, Pasquali R. **Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels.** Metabolism 1998;47:988-992.
31. Baranowska B, Radzikowska M, Wasiewska-Dziubinska E, Kaplinski A, Roguski K, Plonowski A. **Neuropeptide Y, leptin, galanin and insulin in women with polycystic ovary syndrome.** Gynecol Endocrinol 1999;13:344-351.
32. Panarotto D, Ardilouze JL, Tessier D, Maheux P. **The degree of hyperinsulinemia and impaired glucose tolerance predicts plasma leptin concentrations in women only: a new exploratory paradigm.** Metabolism 2000;49:1055-1062.
33. Girard J. **Is leptin the link between obesity and insulin resistance?** Diabetes Metab 1997;23:16-24.
34. Akhil AP, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. **Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones.** Ann Intern Med. 2001;134:61-71.
35. Nolan JJ, Jones NP, Patwardhan R, Deacon LF. **Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus.** Diabet Med 2000;17:287-294.
36. Bloomgarden ZT. **Thiazolidinediones, obesity, and related topics.** American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, 2000. Diabetes Care 2001;24:162-166.
37. Bailey CJ, Turner RC. **Metformin drug therapy.** N Engl J Med 1996;334:574-579.
38. Auwerx J. **PPAR γ , the ultimate thrifty gene.** Diabetologia 1999;42:1033-1049.
39. U.S. Food and Drug Administration's: **Pregnancy Category C (Prod Info Pioglitazone (ActosTM), 1999.**
40. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. **Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study.** Fertil Steril 2001;75:46-52.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

41. Parra A, Ramírez A, Espinosa de los Monteros A. **Fasting glucose/insulin ratio. An index to differentiate normo from hyperinsulinemic women with polycystic ovary síndrome.** Rev Invest Clin 1994;46:363-368.
42. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. **Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans.** J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2402-2410.
43. Radziuk J. **Insulin sensitivity and its measurement: Structural Commonalities among the methods.** J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4426-4433.
44. Tai MM. **A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves.** Diabetes Care 1994;17:152-154.
45. Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE. **Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome.** Fertil Steril 2002; 77: 669-673.
46. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Manson JE. **Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease.** J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2013-2017.
47. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F, Cohen JM, Grandmottet P, Vague P, Safar ME, Eschwege E. **The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution.** Diabetes Care 1996; 19: 920-926.
48. Seija K, Maritta H, Leo N, Mauno V, Seppo S. **Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study.** Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 289-296.
49. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. **Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial.** J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 569-574.
50. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. **Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome.** Fertil Steril 2002; 77: 101-106.
51. Glueck CJ, Ping W, Suichi K, Harvey P, Luann SS. **Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome.** Fertil Steril 2002; 77:520-525.
52. Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. **Fortnightly review: polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology.** BMJ 1998; 317: 329-332.



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

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

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

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

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

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

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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

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

Dado que se trata de un proyecto de investigación, los gastos que se generen por concepto de consultas médicas en el servicio de Endocrinología y los exámenes de laboratorio relacionados con este proyecto, serán cubiertos en su totalidad por las Instituciones participantes, durante el

tiempo que dure el estudio, en tanto que el medicamento que se le suministre será aportado por el Laboratorio mencionado, desde el inicio del estudio y hasta su culminación, de tal manera que usted no realizará gasto alguno por estos conceptos.

El estudio tendrá una duración aproximada de un año, tomando en consideración el tiempo que lleve reunir a todas las pacientes participantes, el tiempo de tratamiento y, finalmente el tiempo

para el análisis de los datos clínicos y de laboratorio; sin embargo, su participación en el estudio será sólo de 6 meses.

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

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

Al inicio del estudio se realizará una historia clínica completa y se programarán los estudios de laboratorio iniciales que consisten en que, después de un ayuno nocturno de por lo menos 8 h, le será realizada una curva de

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

tolerancia oral a la glucosa de 2 horas (CTOG-2 h), con una carga oral de 75 g de glucosa, diluida en 250 ml de agua que usted deberá tomar en un lapso de 5 minutos. Las muestras de sangre se tomarán en los tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 minutos. En cada uno de esos tiempos se tomarán 3 ml de sangre, o sea que en total se tomarán 15 ml de sangre durante toda la prueba. En la toma de ayuno (tiempo 0) se realizarán las determinaciones hormonales completas, así como determinaciones de glucosa, perfil de lípidos y pruebas de función hepática, mientras que en los otros tiempos se determinará únicamente glucosa e insulina.

Posteriormente le será suministrado el medicamento de acuerdo al grupo asignado, en cantidad suficiente hasta la siguiente consulta en donde usted será revisada clínicamente e interrogada sobre apego al tratamiento y posibles efectos secundarios al uso del medicamento. Esta segunda revisión se realizará 2 meses después y aquí se programará una nueva CTOG-2 h que se realizará de manera similar a la CTOG-2 h de inicio. Las consultas de

Endocrinología se repetirán en los meses 4° y 6° (final del estudio), mientras que una nueva CTOG-2 h se realizará al final del estudio (6° mes).

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

RIESGOS. Como todos los medicamentos, tanto la pioglitazona como la metformina pueden llegar a condicionar efectos adversos que limitan su uso en algunas personas. La metformina se asocia frecuentemente con alteraciones gastrointestinales, tales como disminución del apetito, náuseas, vómito, distensión abdominal, sabor metálico y pérdida de peso; mareos, dolor de cabeza y en raras ocasiones puede condicionar bajas de azúcar (hipoglucemia) o anemia debido a que puede llegar a interferir con la absorción de vitamina B12. Los efectos colaterales asociados con pioglitazona son similares a los reportados con metformina, sin embargo la pioglitazona puede además condicionar hinchazón (edema) de extremidades inferiores. En caso de que usted llegue a presentar alguna de estas alteraciones durante el tiempo que dure el estudio, deberá avisar inmediatamente al Dr. Carlos Ortega González, responsable del proyecto, al teléfono

5520-9900 extensiones 307 o 299 de Lunes a Viernes de 8:00 a 14:00 horas, o bien, enviarle un mensaje al radiocalizador 5227-7979 pin (clave) 624-7686 y el se comunicará con usted sin importar la hora y el día.

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

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

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

Firma de la paciente

Fecha (día/mes/año)

Nombre y firma del testigo

Fecha (día/mes/año)

Nombre y firma del testigo

Fecha (día/mes/año)

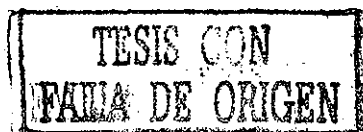
Persona que solicita el consentimiento informado

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

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

Fecha

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



FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____ REGISTRO: _____ / _____ / _____

EDAD: _____ DOMICILIO: _____

TELEFONO: _____ OCUPACIÓN: _____

ESCOLARIDAD: _____ EDO. CIVIL: _____

AHF:(PADRES Y HERMANOS):

DIABETES: _____ QUIENES: _____

OBESIDAD: _____ QUIENES: _____

HAS: _____ QUIENES: _____

DISLIPIDEMIA: _____ QUIENES: _____

SOP: _____ QUIENES: _____

OTROS: _____ ESPECIFICAR: _____

ANT. PERSONALES:

AGO: MENARCA: _____ CICLOS: _____ ESPONTÁNEOS: _____

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

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

TX RECIBIDOS PARA EL SOP: _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TRATAMIENTO ACTUAL:

EXPLORACIÓN FÍSICA:

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

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

PESO MÁXIMO ALCANZADO: _____ Kg FECHA : _____.

TA: _____ mmHg FC: _____ x'.

Acantosis nigricans: _____ sitios: _____

Hirsutismo: clasificación de FG: _____.

Acné: _____ sitios: _____

Otros:

Fecha: _____

Nombre y firma del médico: _____.



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

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

QUICKI INICIAL	QUICKI INTERMEDIO	QUICKI FINAL

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ESCALA DE NIVEL DE HIRSUTISMO:

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha: _____

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

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN