

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



“ESTUDIO PILOTO DEL TRATAMIENTO DE ACNÉ EN LA MUJER CON HIPERANDROGENISMO CON AGENTES SENSIBILIZANTES DE LA INSULINA; MIO-INOTISOL/ D-QUIRO-INOSITOL Y METFORMINA VS PLACEBO”

Por

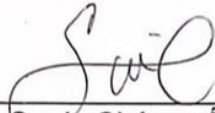
DRA. DANIELA MICHELLE PÉREZ GARZA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

DICIEMBRE 2022

**“ESTUDIO PILOTO DEL TRATAMIENTO DE ACNÉ EN LA MUJER CON
HIPERANDROGENISMO CON AGENTES SENSIBILIZANTES DE LA INSULINA; MIO-
INOTISOL/ D-QUIRO-INOSITOL Y METFORMINA VS PLACEBO”**

Aprobación de la tesis:



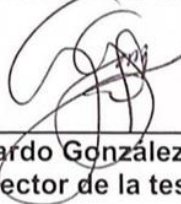
Dra. Sonia Chávez Álvarez
Directora de la tesis



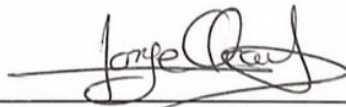
Dra. med. Minerva Gómez Flores
Coordinadora de Enseñanza y Co-Directora de la tesis



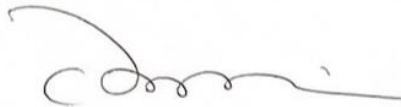
Dra. Fania Zamantta Muñoz Garza
Co-Directora de la tesis



Dra. José Gerardo González González
Co-Director de la tesis



Dr. med. Jorge Ocampo Candiani
Profesor Titular del Programa, Coordinador de Investigación y
Co-Director de la tesis



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mis padres, de quienes he aprendido a tenerle amor a la vida, al trabajo y al prójimo. A mi esposo Andrés y mi hijo Ander, que me motivan todos los días.

A mi profesor, Dr. med. Jorge Ocampo Candiani, quien me ha motivado a exigirme dar siempre lo mejor de mi, a formarme y crecer como dermatóloga para ofrecer lo mejor a mis pacientes.

Y a mis demás maestros, Dra. Sonia Chávez, Dra.med. Minerva Gómez, Dra. Fania Muñoz y Dra. med. Maira Herz, Dr. Osvaldo Vázquez, Dra. Verónica Garza, Dra. Erika Alba, Dra. Alejandra Villarreal, Dr. Jorge Ocampo Garza, Dra. Sonia Ocampo, Dra. Lucía Fernández y Dr. Adrian Cuellar, por ser mis mentores y ejemplo a seguir en esta hermosa especialidad.

A mis compañeros Vale, Emma, Moly, Gis y Cecy, gracias por su amistad y apoyo durante estos cuatro años.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	10
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	11
Capítulo III	
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
Capítulo IV	
4. JUSTIFICACIÓN	20
Capítulo V	
5. HIPÓTESIS	21
Capítulo VI	
6. OBJETIVOS	22
Capítulo VII	
7. MATERIAL Y MÉTODOS	24
(a) VARIABLES DE ESTUDIO	27
(b) METODOLOGÍA Y PROTOCOLO DE ESTUDIO	30
(c) CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	38
(d) ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN	

DE LA INFORMACIÓN.	39
-------------------------	----

Capítulo VIII

8. RESULTADOS.	40
---------------------	----

Capítulo IX

9. DISCUSIÓN.	68
--------------------	----

Capítulo X

10. CONCLUSIÓN.	73
----------------------	----

Capítulo XI

11. ANEXOS.	74
(a) CONSENTIMIENTO INFORMADO.	74
(b) ESCALA DE SEVERIDAD SISTEMA DE GRADUACIÓN GLOBAL DEL ACNÉ.	81
(c) ENCUESTA ÍNDICE DE CALIDAD DE VIDA EN DERMATOLOGÍA.	83
(d) ENCUESTA ÍNDICE DE DISCAPACIDAD DEL ACNÉ DE CARDIFF.	85

Capítulo XI

11.BIBLIOGRAFÍA.	86
-----------------------	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1. Variables cuantitativas y cualitativas del estudio de investigación.....	27
Tabla 2. Características generales de los sujetos de estudio.....	41
Tabla 3. Datos bioquímicos basales.....	43
Tabla 4. Medidas dermatológicas basales	44
Tabla 5. Estadísticos de contraste para escalas de DLQI y CADI.....	44
Tabla 6. Diferencias pre y post-tratamiento de escalas DLQI ¹ y CADI ²	45
Tabla 7. Datos antropométricos pre y post-tratamiento.....	46
Tabla 8. Medidas dermatológicas pre y post-tratamiento.....	47
Tabla 9. Medidas dermatológicas pre y post-tratamiento.....	47
Tabla 10. Datos bioquímicos pre y post-tratamiento.....	48
Tabla 11. Análisis descriptivo del índice GAGS según grupo y tiempo.....	48
Tabla 12. Análisis descriptivo del índice submandibular según grupo y tiempo.....	49
Tabla 13. Análisis de concordancia inter observadores para los indicadores GAGS y submandibular.....	49
Tabla 14. Estadísticos de contraste para escalas de GAGS y score submandibular.....	50
Tabla 15. Comparaciones múltiples entre grupos.....	51
Tabla 16. Estudios que valoran el efecto de los inositoles en el acné.....	69

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Global Acne Grading System.....	14
Figura 2. Frasco de estudio para entregar.....	32
Figura 3. Distribución porcentual por grupo según antecedentes heredo familiares..	42
Figura 4. Distribución porcentual por grupo según antecedentes patológicos.....	42
Figura 5. Evolución temporal del DLQI según grupo.....	45
Figura 6. Evolución temporal del CADI según grupo.....	46
Figura 7. Efectos adversos según grupo de estudio.....	52
Figura 8. Sujeto 4, grupo inositol, pre y post-tratamiento.....	54
Figura 9. Sujeto 8, grupo inositol, pre y post-tratamiento.	55
Figura 10. Sujeto 17, grupo inositol, pre y post-tratamiento.....	56
Figura 11. Sujeto 18, grupo inositol, pre y post-tratamiento.....	57
Figura 12. Sujeto 28, grupo inositol, pre y post-tratamiento.....	58
Figura 13. Gráficos lineales de evolución temporal del GAGS de la visita 1 a la visita 5 de los sujetos 4, 8, 17, 18 y 28 del grupo de los inositoles.....	59
Figura 14. Sujeto 2, grupo metformina, pre y post-tratamiento.....	60
Figura 15. Sujeto 21, grupo metformina, pre y post-tratamiento.....	61
Figura 16. Sujeto 23, grupo metformina, pre y post-tratamiento.....	62
Figura 17. Sujeto 34, grupo metformina, pre y post-tratamiento.....	63
Figura 18. Gráficos lineales de evolución temporal del GAGS de la visita 1 a la visita 5 de los sujetos 2, 21, 23 y 34 del grupo de la metformina.....	64

Figura 19. Sujeto 25, grupo placebo, pre y post-tratamiento.	65
Figura 20. Sujeto 29, grupo placebo, pre y post-tratamiento.....	66
Figura 21. Gráficos lineales de evolución temporal del GAGS de la visita 1 a la visita 5 de los sujetos 25 y 29 del grupo del placebo.....	67

LISTADO DE ABREVIATURAS

SOP: Síndrome de ovario poliquístico

CADI: Índice de discapacidad del Acné de Cardiff

DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona

GAGS: Sistema de Graduación Global del Acné

MI: Mioinositol

DCI: D-quirositol

kg: Kilogramo

g: Gramos

mg: Miligramos

µg: Microgramos

ng: Nanogramo

pg: Picogramo

UI: Unidades internacionales

HOMA: Modelo de Determinación de Homeostasis

VO: Vía oral

HTA: Hipertensión arterial sistémica

DM: Diabetes mellitus

IMC: Índice de masa corporal

M²: metro cuadrado

mmHg: milímetros de mercurio

DLQI: Índice de Calidad de Vida en Dermatología

FPS: Factor de protector solar

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos, por sus siglas en inglés
(Food and Drug Administration)

FSH: Hormona foliculoestimulante

LH: Hormona luteinizante

SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales

Capítulo I

1. Resumen

El acné es un trastorno inflamatorio primario que afecta a la unidad pilosebácea. Se presenta clínicamente como: lesiones primarias de comedones pápulas, pústulas y nódulos y lesiones secundarias de cicatrización, hiperpigmentación posinflamatoria o eritema. Dentro de la patogenia del acné, se encuentran las alteraciones hormonales como la hiperandrogenemia. En pacientes con síndrome de ovario poliquístico se ha observado que la hiperinsulinemia aumenta en la producción de andrógenos por medio de la estimulación ovárica directa y la disminución de los niveles séricos de la globulina fijadora de hormonas sexuales.

La metformina, un agente sensibilizante de la insulina, se ha utilizado para el tratamiento del acné en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, con resultados beneficiosos. El inositol, es otro agente sensibilizante a la insulina que no se ha estudiado como tratamiento para el acné.

Debido a la falta de estudios que evalúen la eficacia del inositol en el acné, decidimos hacer este estudio comparando la metformina, el inositol y placebo, en pacientes con hiperandrogenismo clínico. Se midió la severidad del acné según la escala del Sistema de Graduación Global del Acné y un score submandibular.

Se incluyeron a 36 pacientes, de las cuales hubo 5 pérdidas. Se encontró una mejoría en la severidad del acné según la escala de Sistema de Graduación Global del Acné en los

pacientes tratados con metformina, inositoles y placebo. Sin embargo, para el score submandibular, solo hubo mejoría en el grupo tratado con metformina.

Capítulo II

2.1 INTRODUCCIÓN

1. Marco Teórico

Acné

El acné es un trastorno inflamatorio primario que afecta a la unidad pilosebácea. Se presenta clínicamente como: lesiones primarias de comedones (abiertos o cerrados) y lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas y nódulos) y lesiones secundarias de cicatrización, hiperpigmentación posinflamatoria o eritema. Su distribución típica involucra las áreas ricas en glándulas sebáceas de la cara, la parte superior de la espalda, el pecho y los hombros.

La patogenia del acné es multifactorial, clásicamente se involucra a cuatro factores clave y con mecanismos interrelacionados: 1) el aumento de la producción de sebo, 2) la hiperqueratinización del infundíbulo folicular, 3) la inflamación y 4) el *Cutibacterium acnes*¹. Adicionalmente, se han involucrado a los andrógenos².

Papel de los andrógenos y la insulina en el acné

El papel de los andrógenos en mujeres con acné se ha respaldado en la literatura debido a que:

- 1) Los individuos insensibles a los andrógenos no producen sebo ni desarrollan acné.

2) Las condiciones de hiperandrogenismo, como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), están asociadas con el acné que es altamente sensible a las terapias hormonales.

3) Incluso en mujeres con niveles normales de andrógenos, las terapias basadas en hormonas como los anticonceptivos orales y los medicamentos antiandrógenos son tratamientos efectivos para el acné.

4) Los niveles crecientes de sulfato de deshidroepiandrosterona se han asociado con la aparición de acné en niñas premenárquicas, y los niveles más altos en la pre-menarquía pueden predecir el desarrollo de acné clínicamente más severo en la pubertad².

El hiperandrogenismo afecta alrededor del 5 al 10% de todas las mujeres en edad fértil³ y su diagnóstico se apoya con hallazgos clínicos y de laboratorio. Un panel hormonal para su estudio incluye testosterona libre y total, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S), androstenediona, hormona luteinizante y hormona folículo estimulante⁴.

Se ha sugerido que el acné es un signo importante de hiperandrogenismo. Un estudio prospectivo reciente reportó que, de 207 pacientes con acné, solo el 28% fue acné aislado (sin alteraciones hormonales), mientras que en el 72% de los pacientes se encontró un desorden de exceso de andrógenos, principalmente el SOP⁵. Aunque el acné solo se detecta en aproximadamente el 23 al 35% de los pacientes con SOP, se ha demostrado una mayor prevalencia de SOP en individuos con acné⁶.

Así mismo, se ha observado que la hiperinsulinemia en las pacientes con SOP causa un aumento en la producción de andrógenos por medio de 2 mecanismos:

1) La estimulación ovárica directa para la producción de andrógenos.

2) La disminución de los niveles séricos de la globulina fijadora de hormonas sexuales y por consiguiente una mayor disponibilidad de testosterona⁷.

Por estos motivos algunos de los medicamentos estudiados en el SOP han sido los agentes sensibilizantes de la insulina. Entre estos agentes se encuentran la metformina y los inositoles, específicamente el mio-inositol y el D-qui-ro-inositol.

Diagnóstico y escalas de severidad de acné

El diagnóstico de acné se realiza clínicamente mediante la exploración física. La documentación de la gravedad del acné es importante para guiar el tratamiento.

El Sistema de Graduación Global del Acné (GAGS) es una escala que determina la severidad del acné y es ampliamente utilizada en los estudios clínicos. Divide las localizaciones por áreas topográficas en seis regiones (frente, mejilla derecha, mejilla izquierda, nariz, barbilla, tórax y espalda). Cada región tiene un factor basado en la extensión de la superficie, la distribución y la densidad de las unidades pilosebáceas. Cada una de las 6 regiones se puntúa del 0 al 4 según la severidad de las lesiones (0= sin lesión, 1= un comedón, 2= una pápula, 3= una pústula, 4= un nódulo), la lesión más severa dentro de un área determina el valor. Este valor se multiplica el factor de la región con la puntuación de severidad. La graduación global es la suma de todas las puntuaciones de cada región, resultando en 0= sin acné, 1-18= leve, 19-30= moderado, 31-38= severo y >39= muy severo ⁸.

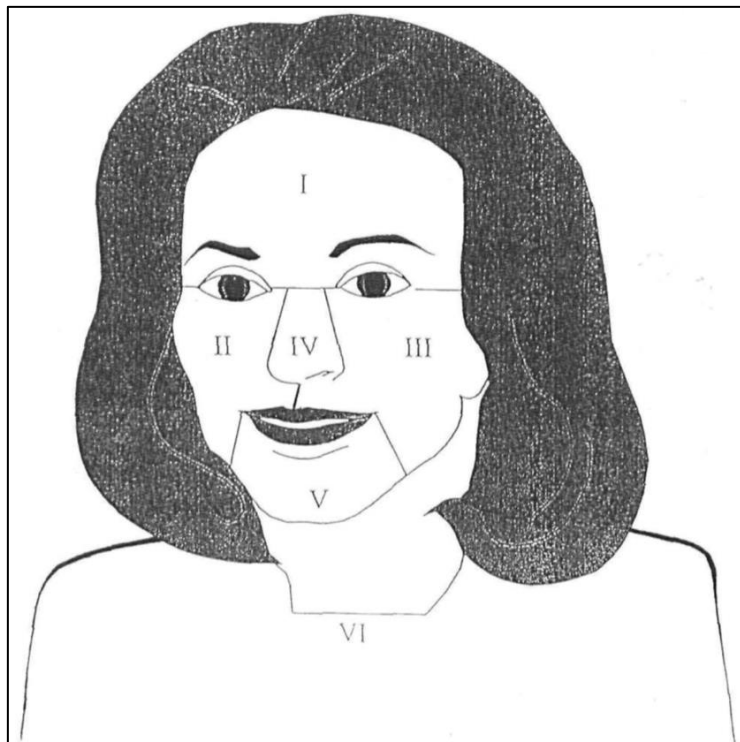


Figure 1 The six locations (I–VI) of the Global Acne Grading System (GAGS)

Table 2 The Global Acne Grading System (GAGS)

Location	Factor × Grade (0–4)* = Local score
I Forehead	2
II Right cheek	2
III Left cheek	2
IV Nose	1
V Chin	1
VI Chest and upper back	3

Global score = _____
0 None
1–18 Mild
19–30 Moderate
31–38 Severe
>39 Very severe

*0, No lesions; 1, ≥ one comedone; 2, ≥ one papule; 3, ≥ one pustule; 4, ≥ one nodule.

Figura 1. Global Acne Grading System.

Tratamiento

El tratamiento del acné se basa en el tipo, gravedad y distribución de las lesiones.

En el acné leve están indicados medicamentos tópicos como los retinoides, el peróxido de benzoilo y la terapia tópica combinada. En el acné moderado se indican los antibióticos orales y como alternativa la espironolactona y los anticonceptivos orales, (en mujeres). En el acné severo se prescribe la isotretinoína¹.

Sin embargo, este tratamiento estándar presenta algunas limitaciones, entre las cuales se encuentran las bajas tasas de adherencia a los tratamientos tópicos, el riesgo de resistencia del *Cutibacterium acnes* a los antibióticos y la teratogénesis a algunos de estos fármacos⁹.

Además, estos tratamientos son costosos y la mayoría están contraindicados en mujeres embarazadas o con deseo de embarazo⁴, por lo que las opciones de tratamiento pueden verse limitadas haciendo que el tratamiento a veces puede ser complicado.

Agentes sensibilizantes de la insulina

Se han estudiado los agentes sensibilizantes de la insulina para el tratamiento del SOP, en algunos de estos estudios se han reportado resultados secundarios beneficiosos en la severidad del acné.

Entre los agentes sensibilizantes que se han estudiado están el mio-inositol/ D-qui-ro-inositol y la metformina. Como ya se mencionó, su efecto en el acné se fundamenta principalmente en que la insulina suprime la síntesis de globulina transportadora de hormonas sexuales, lo que aumenta la biodisponibilidad de testosterona y la síntesis de andrógenos.

Metformina

La metformina pertenece al grupo de las biguanidas, es un medicamento ampliamente utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus. Entre sus efectos se encuentra la mejora de la sensibilidad del tejido periférico a la insulina, reduciendo así los niveles de IGF-1 y las hormonas androgénicas. Al mejorar la resistencia a la insulina y disminuir los niveles de andrógenos, se ha observado que la metformina no solo mejora el acné, sino que también puede mejorar la tasa de ovulación¹⁰.

Una revisión sistemática y meta-análisis reciente que incluyó a 51 estudios con un total de 2,405 pacientes con SOP tratados con metformina, como terapia adyuvante o en monoterapia, en donde se reportaron resultados en cuanto a la severidad del acné. La dosis de metformina que se utilizó en los estudios incluidos osciló entre 500mg y 2,000mg diarios. La duración del tratamiento osciló entre 2 meses y 1 año. Los autores concluyeron que la metformina, ya sea como terapia individual o adyuvante, puede ser eficaz para tratar el acné en mujeres con síndrome de ovario poliquístico¹¹.

Inositol

El inositol se aisló por primera vez por Scherer, quien lo llamó "inosita" por su sabor dulce¹². Se caracteriza químicamente por un hexahidrociclohexano y tiene nueve estereoisómeros (escilo-, muco-, epi-, neo-, alo-, cis-, D-qui-ro- y L-qui-ro-inositol)^{13,14}. El mioinositol (MI) es el más común que se encuentra en la naturaleza; en plantas (frutas, frijoles, callos y nueces) y en tejidos de animales. El D-chiro-inositol (DCI) es la segunda forma más común^{7, 15}.

El MI se puede transformar a DCI por epimerización, su tasa de conversión varía de 7% a 9%¹⁴. Tanto el MI como el DCI sirven como segundos mensajeros en las vías de señalización de la insulina y la homeostasis de la glucosa¹⁶. El MI está asociado con la translocación de transportadores de glucosa y la utilización de glucosa, mientras que DCI está involucrado principalmente en la síntesis de glucógeno en el hígado, la grasa y el tejido muscular¹⁷.

En mujeres con SOP e hiperinsulinemia, la insulina estimula la actividad de la epimerasa en los ovarios, lo que causa una deficiencia local de MI¹⁸. La administración de la combinación de inositoles; MI a dosis de 2 a 4 g y DCI a dosis de 500 a 1,200 mg, mejora la sensibilidad a la insulina, y se ha visto que es efectiva en estas pacientes. Además se ha reportado que la terapia combinada de MI: DCI en una proporción fisiológica de 40:1 induce una mayor y más rápida mejoría de la función ovárica, del perfil endocrino y androgénico y de la resistencia a la insulina, que el tratamiento con MI o DCI en monoterapia¹⁹.

El inositol esta aprobado por la FDA y se encuentra dentro de la categoría de "*Generalmente reconocido como seguro*"²⁰. Se usa como un suplemento nutricional y forma parte de algunas fórmulas de leche para lactantes²¹. Se han reportado efectos adversos principalmente de síntomas gastrointestinales leves como náusea, flatulencia y diarrea, sin embargo estos se observaron a dosis mayores a 12 gramos al día¹⁸. En los estudios realizados para la prevención de la diabetes gestacional (en mujeres embarazadas) no se han reportado efectos adversos durante el embarazo ni en el recién nacido^{22, 23}.

Actualmente solo hay un número limitado de estudios en la literatura que comparen el efecto de la suplementación con mio-inositol/ D-qui-ro-inositol versus la metformina para el tratamiento del acné en pacientes con hiperandrogenismo²⁴⁻²⁷. En ninguno de estos estudios el objetivo primario es el tratamiento del acné, si no que son resultados secundarios observados en

pacientes tratadas por SOP. Por lo que en estos estudios no se puede obtener un resultado concluyente por lo que se sugiere realizar nuevos estudios.

El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta clínica y hormonal de las pacientes con acné y datos clínicos de hiperandrogenismo bajo la terapia con agentes sensibilizantes de la insulina; metofirmina y la combinación de mio-inositol y D-qui-ro-inositol versus el placebo.

Capítulo III

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la diferencia en la eficacia de los agentes sensibilizantes de la insulina mio-inositol/D-quirositol versus metformina versus placebo en el tratamiento del acné en mujeres con hiperandrogenismo?

Capítulo IV

4. JUSTIFICACIÓN

El acné en la mujer tiene una alta prevalencia y se ha asociado a alteraciones hormonales. Existen guías internacionales de tratamiento de acné, que especifican el tratamiento recomendado dependiendo de su severidad, sin embargo, el tratamiento estándar presenta limitaciones, entre las que se encuentran las bajas tasas de adherencia a los tratamientos tópicos, el riesgo de resistencia del *Cutibacterium acnés* a los antibióticos, la teratogénesis y otras las limitaciones asociadas a la isotretinoína, incluyendo el alto costo de algunos tratamientos. Más aún, este padecimiento se presenta principalmente en mujeres en edad reproductiva, por lo que el tratamiento puede verse limitado a pocas opciones terapéuticas. Además de los tratamientos descritos en las guías de tratamiento de acné, no existe mayor evidencia en cuanto a suplementos alimenticios u otros tratamientos alternativos que favorezcan la mejoría de las lesiones de acné en estas pacientes y puedan ser prescritos en mujeres con deseos de embarazo, embarazo o lactancia y que puedan sobrellevar las limitaciones previamente descritas.

Este estudio pretende identificar una terapia o adyuvante para el tratamiento del acné de la mujer adulta que presenta una buena respuesta clínica y corrija las alteraciones hormonales y que no interfiera con la posibilidad de embarazo y/o lactancia, y demás presenten un menor número de posibles efectos adversos y otras limitaciones asociadas a los demás tratamientos.

Capítulo V

5. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

Las pacientes con acné que reciban el tratamiento con un agente sensibilizante de la insulina tendrán mejoría de sus lesiones.

Hipótesis nula

Las pacientes con acné que reciban el tratamiento con un agente sensibilizante de la insulina no tendrán mejoría de sus lesiones.

Capítulo VI

6. OBJETIVOS

Objetivo principal

- Evaluar si la administración de agentes sensibilizantes de la insulina (mio-inositol con D-quiro-inositol o metformina) vía oral en pacientes con acné y datos de hiperandrogenismo mejora la severidad del acné en comparación con el placebo.

Objetivos secundarios

- Comparar la eficacia de MI + DCI vs metformina vs placebo en el tratamiento de acné.
- Comparar las concentraciones plasmáticas del perfil hormonal de testosterona libre y total, sulfato de deshidroepiandrosterona, androstenediona, globulina fijadora a hormonas sexuales, insulina, glucosa, e índice HOMA (Modelo de Determinación de Homeostasis) en pacientes con acné e hiperandrogenismo previos y posterior al tratamiento del grupo de estudio (MI + DCI, metformina, placebo).
- Conocer si existe relación entre valores de laboratorio y el grado de severidad del acné.
- Conocer si existe relación entre valores de laboratorio y la respuesta a tratamiento.
- Evaluar el impacto psicológico del acné en pacientes previo y posterior al tratamiento.
- Evaluar los efectos secundarios de inositoles.

Capítulo VII

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio: Ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado.

Lugar y sitio: Un solo centro; consulta externa del departamento de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Número de pacientes: 36 participantes (12 pacientes por grupo de estudio).

- a. Inositoles
- b. Metformina
- c. Placebo

Tiempo de seguimiento: 4 meses.

Duración del estudio: Desde el 1 de Mayo de 2021 hasta el 31 de diciembre de 2022.

Características de la población: Pacientes femeninas mayores de 18 años y menores de 35 años que hayan acudido a la consulta externa del departamento de Dermatología del Hospital Universitario “Dr José Eleuterio González” que tengan diagnóstico de acné y datos físicos de hiperandrogenismo.

Criterios de inclusión:

- Mujeres de 18 a 35 años de edad.
- Diagnóstico de acné.
- Datos de hiperandrogenismo (hirsutismo, irregularidades menstruales y/o alopecia androgenética)
- Sin uso de tratamiento para acné en los 3 meses previos antes del ingreso al estudio.

- Sin evidencia de otras posibles causas de hiperandrogenismo y/o disfunción ovulatoria, que no sea SOP.
- Sin evidencia de otros trastornos endocrinológicos.
- Que no utilicen anticonceptivos orales/hormonales.
- Que acepten uso de método anticonceptivo de barrera.
- Sujetos que den su consentimiento informado firmado por escrito.
- Residentes del área metropolitana Nuevo León.

Criterio de exclusión:

- Pacientes que no hablen español.
- Inhabilidad o incapacidad para conceder el consentimiento.
- Hombres.
- Mujeres < de 18 años y > de 35 años.
- Mujeres embarazadas o en lactancia.
- Mujeres con infertilidad, posmenopausicas.
- Evidencia de otras posibles causas de hiperandrogenismo y/o disfunción ovulatoria, que no sea SOP.
- HTA, DM, trastornos cardiovasculares y/o hipertrigliceridemia.
- Variaciones del >10% en el peso corporal en los últimos 6 meses.
- Que hayan recibido tratamiento con otros medicamentos para acné durante los 3 meses previos.
- Que no acepten uso de anticonceptivo de barrera.
- Elevación de 17-hidroxiprogesterona o prolactinemia

Criterios de eliminación

- Sujetos con datos faltantes.
- Solicitud para retirarse del estudio por parte del paciente.
- Falta de asistencia a citas programadas para seguimiento del estudio.
- Mal apego al tratamiento.
- Embarazo durante el estudio.
- Variaciones del peso durante el estudio.
- Aumento del nivel de ejercicio físico durante el estudio.

7. (a) VARIABLES DE ESTUDIO

Tabla 1. Variables cuantitativas y cualitativas del estudio de investigación			
Variable	Categoría		Unidad de medición
Género	Cualitativa nominal dicotómica		Masculino, femenino
Edad	Cuantitativa continua		Años
Peso	Cuantitativa continua		Kilogramos
Talla	Cuantitativa continua		Centímetros
IMC	Cuantitativa continua		Kilogramos/m ²
Circunferencia de cintura	Cuantitativa continua		Centímetros
Circunferencia de cadera	Cuantitativa continua		Centímetros
Índice cintura/cadera	Cuantitativa continua		Centímetros
Presión arterial	Cuantitativa continua		mmHg
Tabaquismo	Cualitativa nominal dicotómica		Si, no
Alcoholismo	Cualitativa nominal dicotómica		Si, no
Toxicomanías	Cualitativa nominal dicotómica		Si, no
Alergias	Cualitativa nominal dicotómica		Si, no
Biomasa	Cualitativa nominal dicotómica		Si, no
Dieta	Cualitativa ordinal		Muy saludable, saludable, poco saludable, muy poco saludable
Actividad física	Cualitativa ordinal		Todos los días, 2-3 veces por semana, 1 vez por semana, ningún día de la semana
Antecedentes heredofamiliares	Cualitativa dicotómica	nominal no	Diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, cáncer, enfermedades dermatológicas, endocrinológicas, cardiovasculares, autoinmunes.
Antecedentes personales patológicos	Cualitativa dicotómica	nominal no	Diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, cáncer, enfermedades dermatológicas,

		endocrinológicas, cardiovasculares, autoinmunes, cirugías, traumatismos, hospitalizaciones.
Edad de menarquia	Cuantitativa continua	Años
Duración de ciclo menstrual	Cuantitativa continua	Días
Tratamiento actual	Cualitativa nominal dicotómica	Si, no
Especificación de tratamiento actual	Cualitativa nominal no dicotómica	Humectación, limpieza, Retinoide tópico, peróxido de benzoilo, clindamicina tópica, antibiótico oral, isotretinoína
Tratamiento previo	Cualitativa nominal dicotómica	Si, no
Especificación de tratamiento previo	Cualitativa nominal no dicotómica	Humectación, limpieza, Retinoide tópico, peróxido de benzoilo, clindamicina tópica, antibiótico oral, isotretinoína, anticonceptivos orales, espironolactona
Mejoría con tratamiento previo	Cualitativa nominal dicotómica	Si, no
Protector solar	Cualitativa nominal dicotómica	Si, no
Aplicación correcta de protecto solar	Cualitativa nominal dicotómica	Si, no
Glucosa	Cuantitativa continua	mg/dL
HOMA		
Insulina	Cuantitativa continua	mg/dL
Testosterona total	Cuantitativa continua	ng/dL
Testosterona libre	Cuantitativa continua	pg/mL
DHEA-S	Cuantitativa continua	µg/mL
Androstenediona	Cuantitativa continua	ng/mL
17-alfahidroxiprogesterona	Cuantitativa continua	ng/mL
Hormona luteinizante	Cuantitativa continua	mUI/mL
Hormona foliculoestimulante	Cuantitativa continua	mUI/mL

Globulina fijadora a hormonas sexuales	Cuantitativa continua	ng/dL
Prolactina	Cuantitativa continua	ng/mL
Estradiol	Cuantitativa continua	pg/mL
Progesterona	Cuantitativa continua	ng/mL
Prueba de embarazo cualitativa en sangre	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo o positivo
Efectos secundarios	Cualitativa nominal no dicotómica	
DLQI	Cuantitativa continua	Puntuación 0 al 30
CADI	Cuantitativa continua	Puntuación 0 al 15
GAGS	Cuantitativa continua	Puntuación 0 al 39
Score área submandibular	Cuantitativa continua	Puntuación 0 al 3

7. (b) METODOLOGÍA Y PROTOCOLO DE ESTUDIO

2. Se reclutarán pacientes que acudan a consulta del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, que sean diagnosticados con acné y que cumplan con los criterios previamente descritos, en caso de cumplirlos, se les invitará a participar en el estudio.
3. Tras invitar al paciente y si accede a participar, explicaremos detalladamente en que consiste la investigación. Se pasará a una sala de espera donde pueda leer detenidamente el consentimiento informado y un integrante del equipo de investigación, delegado para ello, estará disponible para responder cualquier duda o inquietud. Así mismo se explicará que su negativa a participar en el estudio no modificará de ninguna manera su atención médica.
4. En caso de aceptar participar, se obtendrá consentimiento informado verbal y escrito de todos los participantes y por dos testigos, el consentimiento se firmará en presencia de un integrante del equipo de investigación delegado para ello y se le entregará un duplicado al paciente.
5. Para mantener la confidencialidad de los participantes, no se incluirán datos sensibles dentro de las hojas de recolección de datos, se identificará a los sujetos participantes mediante el número de registro e iniciales, las carpetas de los expedientes de investigación serán resguardados en una carpeta confidencial a la cual solo tendrán acceso los integrantes del equipo de investigación. Además, las fotografías tomadas a

los pacientes se guardarán en la computadora del Servicio de Dermatología, a la cual solo tendrá acceso el equipo de investigación.

6. Se aleatorizarán los participantes en tres grupos:

- a. Inositales
- b. Metformina
- c. Placebo

La aleatorización se llevará a cabo utilizando un generador de números aleatorios.

7. Será de forma cegada a doble ciego. Se entregará 1 frasco opaco, el cual contendrá 90 cápsulas, dependiendo del grupo de estudio en el que se encuentren, cada cápsula contendrá:

- a. Mioinositol 666mg/ D-chiro-inositol 16.6 mg (proporción 40: 1).
- b. Metformina 500 mg.
- c. Placebo (almidón de maíz).

Dosis a utilizar:

Inositales: Mioinositol 2000mg/ D-chiro-inositol 50 mg /día, vía oral, dividido en 3 tomas, cada 8 horas. Esta dosis se ha utilizado en múltiples estudios de SOP y se ha reportado como eficaz en el tratamiento para el mismo y se han reportado pocos efectos adversos con esta dosis. Así mismo, es la dosis que se encuentra mayoritariamente disponible en el mercado.

Metformina 1500 mg/día, vía oral, dividido en 3 tomas, cada 8 horas. En una revisión sistemática/metaanálisis reciente se evaluó la metformina para el

tratamiento de acné en pacientes con SOP, en este estudio se reportó que la dosis efectiva variaba desde 500 mg a 2000 mg al día. Siendo las dosis más reportadas 500 mg c/8h y 850 mg c/12h.

Placebo será almidón de maíz, tomarán 1 cápsula cada 8 horas.

Las tabletas de metformina serán transformadas a cápsulas para no interferir en el diseño de doble ciego (se realizará en la Facultad de Ciencias Químicas). Se obtendrán cápsulas de Metformina de 500 mg cada una, para así poder tener una posología de 500 mg c/8 horas.

El evaluador y el paciente no tendrán información del grupo de estudio al que pertenecen.

8. El placebo (almidón de maíz) será elaborado en la Facultad de Ciencias Químicas, así mismo, la tableta de Metformina será transformada a una presentación en cápsulas para que todos los grupos reciban el tratamiento a forma de cápsulas y no se interfiera en el diseño cegado del estudio.

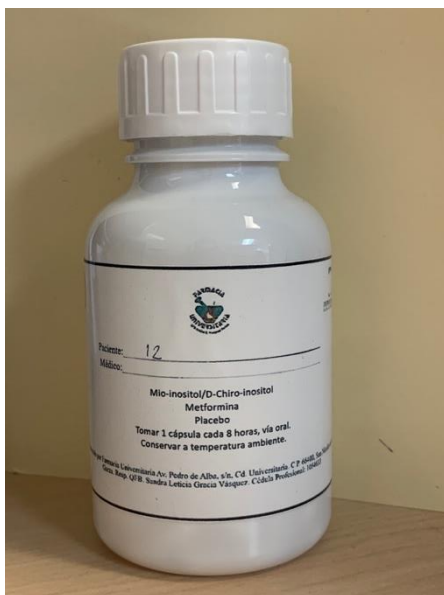


Figura 2. Frasco de estudio para entregar.

9. Durante la primera visita:

- a. Se realizará una evaluación clínica mediante una historia clínica completa, con antecedentes personales y heredofamiliares y un examen físico.
- b. Se tomarán medidas antropométricas (Talla, IMC, circunferencia de cintura y cadera) para lo que se utilizará una báscula y una cinta métrica, con esta información se rellenará la *Hoja de Inclusión*.
- c. Se proporcionarán dos cuestionarios escritos: Índice de Calidad de Vida en Dermatología y el Índice de discapacidad del Acné de Cardiff. Se les proporcionará el material necesario para responderlo. Este cuestionario será autocontestado y un integrante del equipo de investigación estará presente para resolver posibles dudas del cuestionario.
- d. Se preguntará la mejoría subjetiva con la escala de mejoría visual análoga.
- e. Se tomarán iconografías de la región facial (de frente, tres cuartos, lateral y submandibular/cervical) mediante el equipo de Visia. En caso de que la paciente se encuentre maquillada se le proporcionará material para desmaquillarse.
- f. Se medirá clínicamente mediante fotografías la severidad y la localización del acné mediante la escala del Sistema de Graduación Global del Acné.
- g. Se tomarán análisis de sangre, en los primeros cinco días del ciclo menstrual, para estudio de glucosa, insulina, perfil hormonal, testosterona libre y total, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S), 17-alfahidroxiprogesterona, androstenediona, hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante, globulina fijadora a hormonas sexuales, prolactina, estradiol, progesterona, prueba de embarazo en sangre e índice de HOMA. Estas muestras de sangre serán

rotuladas con la ficha de identificación del paciente y serán enviadas en un máximo de 24 horas al laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para su procesamiento. Las muestras serán almacenadas en el mismo laboratorio por el tiempo que dure el estudio. Una vez transcurrido este tiempo, las muestras serán desechadas.

- h. Se entregará el medicamento del grupo aleatorio en el cual se encuentre el paciente, el tratamiento entregado cada consulta corresponderá al tratamiento necesario para un mes de tratamiento.
 - i. El paciente deberá de tomar 1 cápsula cada 8 horas por 30 días hasta su próxima cita de seguimiento.
 - i. Al inicio del estudio se le entregará a cada paciente el mismo jabón y protector solar FPS 50+. En caso de que se termine el producto se les repondrá con uno nuevo.

10. Durante el seguimiento, tendrán una consulta mensual

- a. En el primero, segundo, tercer, cuarto y quinto mes se realizará:
 - i. Se cuestionará sobre posibles efectos adversos del medicamento y en caso de presentarlos se registrarán, en función de su gravedad y en caso de ser necesario se valorará la suspensión de la participación del paciente en el estudio.
 - ii. Se tomarán iconografías de la región facial (de frente, tres cuartos, lateral y submandibular/cervical) mediante el equipo de Visia. En caso de que la paciente se encuentre maquillada se le proporcionará material para desmaquillarse.

- iii. Se proporcionarán nuevamente los cuestionarios escritos: Índice de Calidad de Vida en Dermatología y el Índice de discapacidad del Acné de Cardiff. Se les proporcionará el material necesario para responderlo. Este cuestionario será autocontestado y un integrante del equipo de investigación estará presente para resolver posibles dudas del cuestionario.
 - iv. Se preguntará la mejoría subjetiva con la escala de mejoría visual análoga.
 - v. Se preguntará la duración de los ciclos menstruales.
 - vi. Se medirá clínicamente la severidad y la localización del acné mediante las escalas de Sistema de Graduación Global del Acné.
- b. En el cuarto o quinto y último mes de seguimiento
- i. En la última consulta de seguimiento se tomarán análisis de sangre, en los primeros cinco días del ciclo menstrual, para estudio de glucosa, insulina, testosterona libre y total, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S), androstenediona, globulina fijadora a hormonas sexuales, índice de HOMA. Estas muestras de sangre serán rotuladas con la ficha de identificación del paciente y serán enviadas en un máximo de 24 horas al laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para su procesamiento. Las muestras serán almacenadas en el mismo laboratorio por el tiempo que dure el estudio. Una vez transcurrido este tiempo, las muestras serán desechadas.
- c. El evaluador del paciente no tendrá información del grupo de estudio al que pertenece el paciente.

11. Medicamento en estudio

- a. Mio-inositol 2000 mg, D-chiro-inositol 50 mg en la proporción fisiológica 40:1 por dosis (3 cápsulas = una dosis), en presentación de cápsulas,
 - i. El paciente deberá de tomar 1 cápsula cada 8 horas por 30 días hasta su próxima cita de seguimiento.
- b. Metformina genérica, de tabletas de 850 mg (transformadas a cápsulas de 500 mg).
 - i. El paciente deberá de tomar 1 cápsula de 500 mg c/8 horas por 30 días hasta su próxima cita de seguimiento.
- c. El medicamento se entregará en las citas de seguimiento, en cada consulta se entregará 1 frasco con 90 cápsulas correspondientes a un mes de tratamiento. Se solicitará conservarlo a una temperatura ambiente entre 15°C y 25°C y protegido de la luz.

12. Tratamientos concomitantes

- a. Se le entregarán al paciente productos para la rutina diaria de cuidado de la piel:
 - i. Jabón (Sebium gel moussant de Bioderma®)
 - ii. Protector solar FPS 50+ (Photoderma Covertouch de Bioderma®)

13. Manejo de la información:

- a. Dentro de la información recolectada no se obtendrán datos sensibles de los participantes, se utilizarán iniciales y registros para su identificación.
- b. La información recolectada por escrito será colocada en carpetas y ficheros apropiados para su resguardo, almacenamiento y correcta identificación dentro de las instalaciones del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, estas serán resguardadas bajo llave y únicamente el

equipo de investigación tendrá acceso a ella. Posteriormente, se encontrará digitalizada en base de datos para su análisis, a la cual tendrá acceso únicamente el equipo de investigación.

c. El material fotográfico será resguardado en un archivo digital en una computadora del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

d. El acceso a dichos formatos físicos y electrónicos será restringido exclusivamente a miembros autorizados del equipo de investigación, con las medidas de confidencialidad y manejo señaladas en guías de buena práctica clínica.

14. El estudio será sometido a valoración y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación de la Institución de la UANL.

7. (c) CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizará un estudio piloto/exploratorio.

Para el cálculo de la muestra se tomó en cuenta que para este estudio exploratorio se incluirán un total de 10 participantes por grupo con un muestreo por casos consecutivos y asignación a los grupos por medio de sobres opacos con los cuales se tendrá una muestra total de 30 participantes. Tomando en cuenta las posibles pérdidas en un 20%, se incluirán en total 12 participantes por grupo formando un N total de 36 participantes.

7. (d) ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los resultados obtenidos se recabarán en una base de datos desarrollada en programa Excel, para su posterior análisis mediante el programa estadístico R v 4. Se obtendrán de todas las variables evaluadas, los estadísticos descriptivos tradicionales (medidas de tendencia central, de dispersión y posición) para las variables cuantitativas, así como las frecuencias observadas en las variables de tipo cualitativas.

Las variables serán segmentadas según los grupos establecidos en los objetivos, y contrastados mediante pruebas de hipótesis para medias (T de Student o U de Mann Whitney según distribución) y para proporciones (prueba Z) a una confiabilidad del 95%; la búsqueda de diferencias de medias de los indicadores intragrupo se realizará mediante el ajuste para datos correlacionados, a misma confiabilidad del 95%.

Capítulo VIII

8. RESULTADOS

Se analizaron un total de 36 pacientes femeninas que cumplieron en conformidad con los criterios de selección establecidos en el presente protocolo, las cuales fueron divididas equitativamente en los tres grupos preestablecidos; grupo 1: metformina (12 sujetos), grupo 2: metformina (12 sujetos) y grupo 3: placebo (12 sujetos). Se les evaluó al tiempo 0, 4, 8, 12 y 16 semanas. Se tomaron medidas subjetivas con la escala de severidad del acné GAGS, score submandibular del acné, la escala visual análoga para la mejoría subjetiva y medidas objetivas con la el sistema VISIA. Así mismo, se tomaron estudios de laboratorio (glucosa, insulina, testosterona libre y total, DHEA-S, 17-alfa-hidroxiprogesterona, androstenediona, LH, FSH, SGBH, prolactina, estradiol, progesterona, PIE e índice de HOMA) y medidas antropométricas (peso, talla, IMC, circunferencia de cintura y cadera e ICC).

De los 36 pacientes incluidos 31 terminaron el estudio, 5 fueron eliminadas; 2 del grupo de la metformina (1 por falta de periodo menstrual al cierre del estudio y 1 por falta a las citas de seguimiento) y 3 del grupo de placebo (3 por falta a las citas de seguimiento).

La media de edad del total de las pacientes fue de 22.3 años \pm 3.12 años. El grupo de pacientes manejado con inositol mostró una edad promedio de 22.92 años, el grupo de pacientes manejado con metformina mostró una edad media de 22.83 años y finalmente el grupo placebo presento una media de edad de 21.33 años; todo lo anterior con variabilidad en los datos con respecto a la media de 3.1 años, 3.5 años y 2.6 años respectivamente.

Las características generales de las pacientes se presentan en la tabla 2. Se compararon medias para datos basales de la edad, peso, IMC e ICC, para los cuales no se encontró una

diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos. Se analizó si existía una diferencia estadística de los datos basales entre los grupo de estudio para la duración del ciclo menstrual, duración de la menstruación, actividad física, dieta y tratamientos previos; no se encontraron diferencias significativas entre estos datos basales de los sujetos.

Tabla 2. Características generales de los sujetos de estudio.				
	Inositoles	Metformina	Placebo	P
Sexo				
Femenino	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	
Masculino	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Edad	22.9 (+ 3.11)	22.8 (+ 3.53)	21.3 (+ 2.67)	>0.05
Peso	74.0 (+ 27.7)	65.1 (+ 14.74)	66.2 (+ 16.4)	>0.05
IMC	28.0 (+ 8.26)	24.9 (+ 4.92)	25.0 (+ 5.52)	>0.05
ICC	0.83 (+ 0.06)	0.76 (+ 0.04)	0.82 (+ 0.04)	>0.05
Ciclo menstrual	58.3 (+ 47.7)	50.91 (+ 24.04)	76.25 (51.74)	>0.05
Duración del ciclo menstrual	5.58 (+ 1.08)	6.66 (+ 1.72)	5.58 (+ 0.79)	>0.05
Actividad física				>0.05
Ningún día	5 (41.7%)	6 (50%)	4 (33.3%)	
1 x semana	1 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
2-3 x semana	4 (33.3%)	2 (16.7%)	5 (41.7%)	
Diario	2 (16.7%)	4 (33.3%)	3 (25%)	
Dieta				>0.05
Hipocalórica	2 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
Normocalórica	9 (75%)	12 (100%)	12 (100%)	
Hipercalórica	1 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Tratamientos previos				>0.05
Retinoides tópicos	0 (0%)	2 (16.7%)	0 (0%)	
Antibióticos tópicos	3 (25%)	4 (33.3%)	1 (8.3%)	
Antibiótico sistémicos	2 (16.7%)	2 (16.7%)	3 (25%)	
Isotretinoína	5 (41.7%)	6 (50%)	1 (8.3%)	

Respecto de los antecedentes heredofamiliares de relevancia, la presencia de diabetes e hipertensión fueron los antecedentes más prevalentes en los tres grupos (figura 3), igualmente en lo concerniente a los antecedentes personales patológicos, en los tres grupos las enfermedades dermatológicas y endocrinológicas ocuparon los primeros lugares (figura 4).

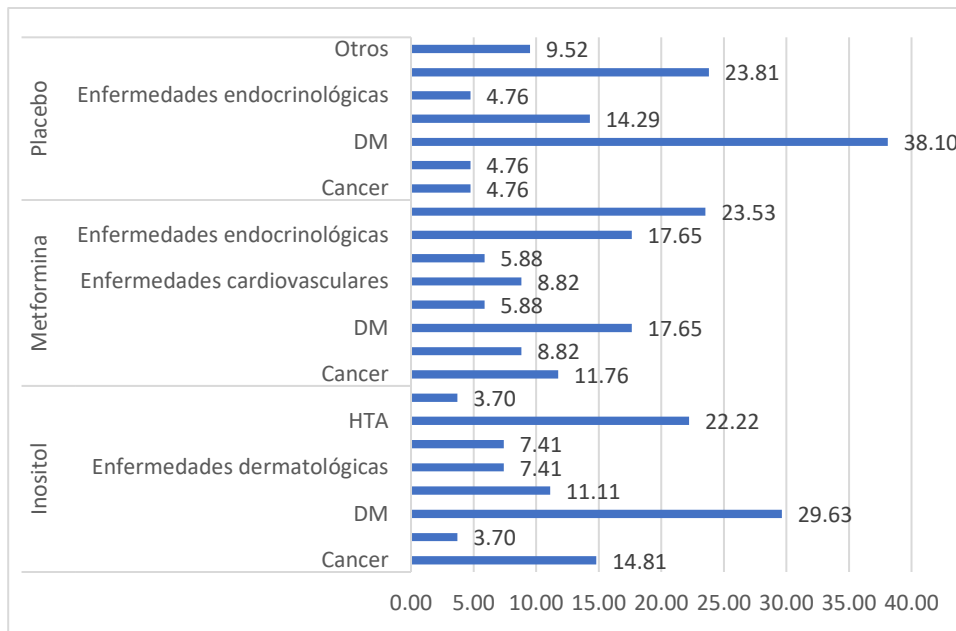


Figura 3. Distribución porcentual por grupo según antecedentes heredo familiares

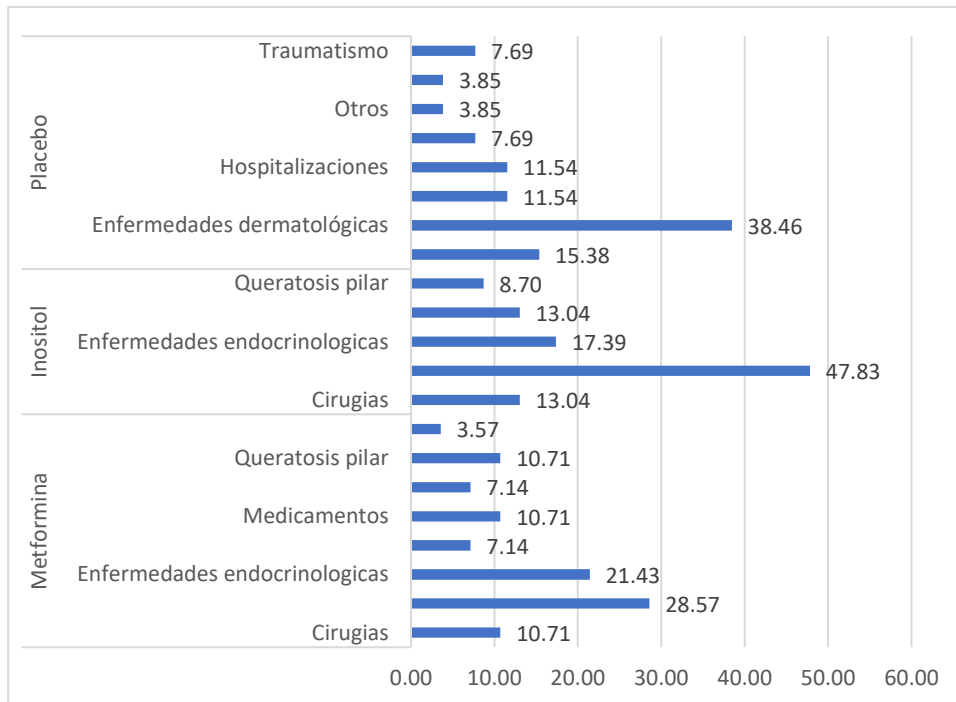


Figura 4. Distribución porcentual por grupo según antecedentes patológicos

En la tabla 3 se presentan los datos bioquímicos basales, se compararon medias basales entre los grupos; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna medida de laboratorio basal.

Tabla 3. Datos bioquímicos basales					
	Valor de referencia	Inositoles	Metformina	Placebo	p
Glucosa	70 – 100 mg/dL	86.1 (\pm 8.72)	89.9 (\pm 9.8)	88.0 (\pm 5.5)	>0.05
HOMA	0.7 – 2	2.74 (\pm 1.6)	2.56 (\pm 1.2)	3.0 (\pm 2.08)	>0.05
Insulina	2.96 – 24.9 μ U/mL	12.7 (\pm 7.27)	11.3 (\pm 5.42)	13.5 (\pm 8.94)	>0.05
TT	0-084 – 0.481 ng/mL	0.45 (\pm 0.27)	0.33 (\pm 0.18)	0.38 (\pm 0.18)	>0.05
T libre	1.7 – 3.63 pg/mL	3.8 (\pm 1.74)	2.8 (\pm 1.15)	3.2 (\pm 1.50)	>0.05
DHEA-S	18.0 – 391.0 ug/dL	357.1 (\pm 206.5)	272 (\pm 169.3)	292.5 (\pm 92.47)	>0.05
Androstenediona	0.4 – 3.4 ng/mL	3.17 (\pm 1.86)	2.6 (\pm 1.37)	3.0 (\pm 1.5)	>0.05
17-OHP	0.10 – 2.30 ng/mL	1.15 (\pm 1.86)	0.91 (\pm 0.51)	0.93 (\pm 0.5)	>0.05
LH	2.4 – 12.6 mIU/mL	5.0 (\pm 1.65)	5.9 (\pm 1.47)	7.2 (\pm 3.12)	>0.05
FSH	6.9 – 12.5 mIU/mL	5.5 (\pm 1.60)	5.8 (\pm 1.29)	5.7 (\pm 1.81)	>0.05
SGBH	17 – 124 nmol/L	35.4 (\pm 11.04)	55.5 (\pm 36.25)	41.0 (\pm 16.55)	>0.05
Prolactina	4.79 – 23.3 ng/mL	26.4 (\pm 17.02)	16.25 (\pm 4.45)	19.7 (\pm 9.57)	>0.05
Estradiol	12.4 – 233.0 pg/mL	32.4 (\pm 9.6)	36.5 (\pm 19.76)	34.0 (\pm 13.5)	>0.05
Progesterona	0.2 – 1.5 ng/mL	0.27 (\pm 0.20)	0.27 (\pm 0.19)	0.19 (\pm 0.13)	>0.05

Se valoró a los pacientes mediante dos cuestionarios; Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) e Índice de Discapacidad del Acné de Cardiff (CADI) y se valoró la severidad del acné con el GAGS y el score submandibular para acné. En la tabla 4 se muestran las medidas basales de las escalas de GAGS, score submandibular, DLQI y CADI. Se compararon los grupos para valorar si existían diferencias significativas entre los grupos de estudio, las cuales no se encontraron.

Tabla 4. Medidas dermatológicas basales				
	Inositoles	Metformina	Placebo	<i>p</i>
Severidad de acné				
Nada	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.05
Leve	5 (41.7%)	7 (58.3%)	4 (33.3%)	
Moderado	7 (58.3%)	5 (41.7%)	7 (58.3%)	
Severo	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	
Muy severo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Score submandibular				
Nada	2 (16.7%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	>0.05
Leve	7 (58.3%)	5 (41.7%)	6 (50%)	
Moderado	2 (16.7%)	5 (41.7%)	3 (25%)	
Severo	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (8.3%)	
DLQI				
0-1	2 (16%)	0 (0%)	2 (16%)	>0.05
2-5	2 (16%)	3 (25%)	4 (33%)	
6-10	5 (41%)	4 (33%)	4 (33%)	
11-20	3 (25%)	5 (41%)	1 (8%)	
21-30	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	
Índice de Cardiff				
0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.05
1-5	4 (33%)	0 (0%)	3 (25%)	
6-10	8 (66%)	10 (83%)	8 (66%)	
11-15	0 (0%)	2 (16%)	1 (8%)	

Se compararon los puntajes de ambos cuestionarios, DLQI y CADI, intra-grupo e inter-grupos. Y se compararon las escalas pre y post-tratamiento, en la tabla 5 se muestran los resultados. En cuanto a las valoraciones intra-grupo, comparando el puntaje basal contra el puntaje final, en el grupo de los inositoles para el DLQI se observó una diferencia significativa ($p=0.023$), mientras que para el CADI no se observaron diferencias significativas ($p=0.065$). En el grupo de la metformina se observaron diferencias significativas para el DLQI ($p=0.002$) al igual que para el CADI ($p=0.001$). En el grupo placebo no se encontraron diferencias significativas para el DLQI ($p=0.243$) ni para el CADI ($p=0.069$).

Tabla 5. Estadísticos de contraste para escalas de DLQI y CADI			
	Inositoles (<i>p</i>)	Metformina (<i>p</i>)	Placebo (<i>p</i>)
DLQI mes 1 – mes 5¹	0.023*	0.002*	0.243
CADI mes 1 – mes 5²	0.065	0.001*	0.069

*Diferencia estadísticamente significativa.
¹ Escala numérica: del 0 al 30.
² Escala numérica: del 0 al 15.

En la tabla 6 se muestran los pacientes que tuvieron un cambio de menor a mayor puntuación o viceversa, o que permanecieron con la misma puntuación de las escalas de DLQI y CADI. Las figuras 5 y 6 muestran la evolución temporal del DLQI y del CADI según el grupo.

Tabla 6. Diferencias pre y post-tratamiento de escalas DLQI¹ y CADI²			
Grupo 1	DLQI mes 1 – mes 5	Disminución de severidad	6
		Aumento de severidad	2
		Sin cambio de severidad	4
	CADI mes 1 – mes 5	Disminución de severidad	6
		Aumento de severidad	2
		Sin cambio de severidad	4
Grupo 2	DLQI mes 1 – mes 5	Disminución de severidad	7
		Aumento de severidad	0
		Sin cambio de severidad	3
	CADI mes 1 – mes 5	Disminución de severidad	9
		Aumento de severidad	0
		Sin cambio de severidad	1
Grupo 3	DLQI mes 1 – mes 5	Disminución de severidad	4
		Aumento de severidad	1
		Sin cambio de severidad	4
	CADI mes 1 – mes 5	Disminución de severidad	2
		Aumento de severidad	1
		Sin cambio de severidad	6
¹ Escala ordinal: sin efecto, efecto leve, efecto moderado, efecto severo, efecto muy severo. ² Escala ordinal: sin efecto, efecto leve, efecto moderado, efecto severo.			

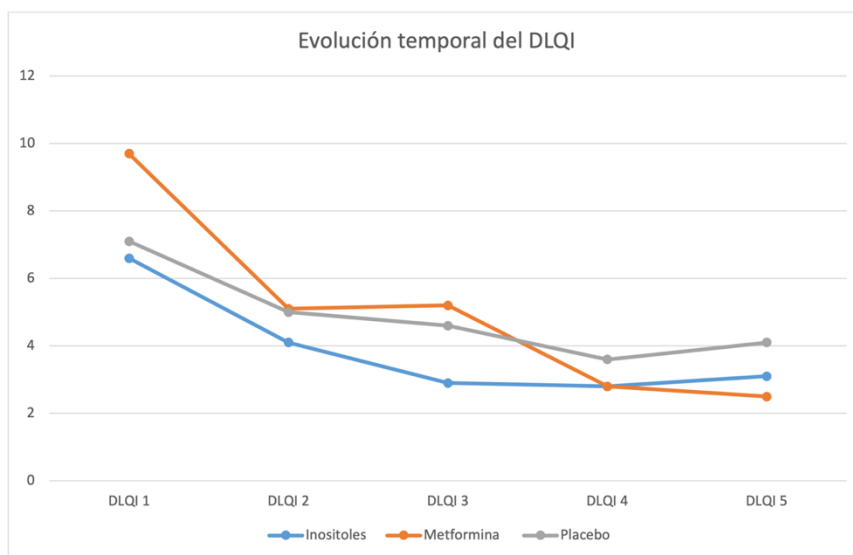


Figura 5. Evolución temporal del DLQI según grupo.

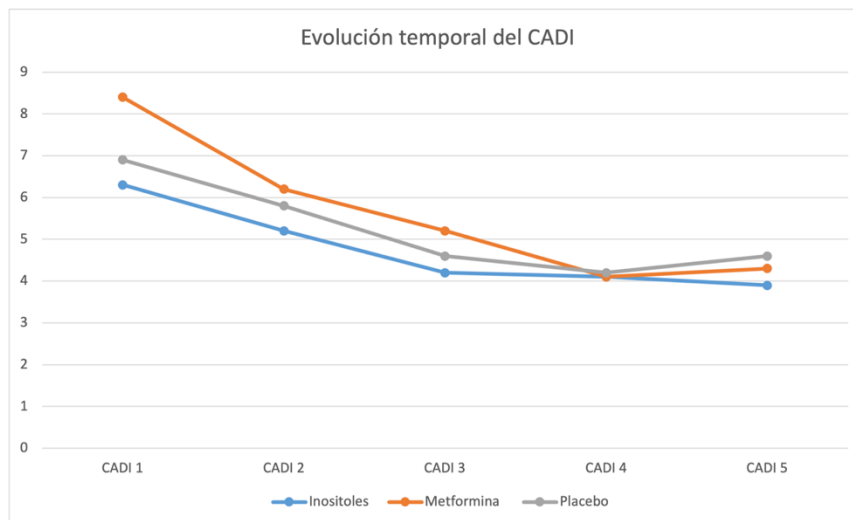


Figura 6. Evolución temporal del CADI según grupo.

En la tabla 7 se muestran los datos de las medidas antropométricas de peso, IMC e ICC. No se encontraron diferencias significativas pre y post-tratamiento para ningún grupo.

	Inositoles			Metformina			Placebo		
	Mes 1	Mes 5	p	Mes 1	Mes 5	p	Mes 1	Mes 5	p
Peso	74.0 (± 27.7)	74.5 (+28.2)	>0.05	65.1 (± 14.74)	63.9 (+16.6)	>0.05	66.2 (± 16.4)	67.1 (+14.8)	>0.05
IMC	28.0 (± 8.26)	28.2 (+8.4)	>0.05	24.9 (± 4.92)	24.7 (+5.5)	>0.05	25.0 (± 5.52)	25.3 (+4.7)	>0.05
ICC	0.83 (± 0.06)	0.83 (+0.06)	>0.05	0.76 (± 0.04)	0.79 (+0.03)	>0.05	0.82 (± .04)	0.82 (+0.04)	>0.05

Tabla 8. Medidas dermatológicas pre y post-tratamiento						
	Inositoles		Metformina		Placebo	
	Mes 1	Mes 5	Mes 1	Mes 5	Mes 1	Mes 5
Severidad de acné						
Nada	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Leve	5(41.7%)	8(66.7%)	7(58.3%)	7(58.3%)	4(33.3%)	6(50%)
Moderado	7(58.3%)	4(33.3%)	5(41.7%)	2(16.7%)	7(58.3%)	3(25%)
Severo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1(8.3%)	1 (8.3%)	0 (0%)
Muy severo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Score sub-mandibular						
Nada	2(16.7%)	5(41.7%)	2(16.7%)	4(33.3%)	2(16.7%)	3(25%)
Leve	7(58.3%)	5(41.7%)	5(41.7%)	5(41.7%)	6 (50%)	5(41.7%)
Moderado	2(16.7%)	1(8.3%)	5(41.7%)	1(8.3%)	3 (25%)	1(8.3%)
Severo	1 (8.3%)	1(8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)
DLQI						
0-1	2 (16%)	5 (41%)	0 (0%)	2 (16%)	2 (16%)	4 (33%)
2-5	2 (16%)	3 (25%)	3 (25%)	7 (57%)	4 (33%)	2 (16%)
6-10	5 (41%)	4 (33%)	4 (33%)	1 (8%)	4 (33%)	2 (16%)
11-20	3 (25%)	0 (0%)	5 (41%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
21-30	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)
Índice de Cardiff						
0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1-5	4 (33%)	8 (66%)	0 (0%)	9 (74%)	3 (25%)	4 (33%)
6-10	8 (66%)	3 (25%)	10(83%)	1 (8%)	8 (66%)	5 (41%)
11-15	0 (0%)	1 (8%)	2 (16%)	0 (0%)	1 (8%)	(0%)

Tabla 9. Medidas dermatológicas pre y post-tratamiento.					
Grupo	Valoración	Media	N	DE	p
Inositol	GAGS basal	19.625	12	3.8678	0.003*
	GAGS final	13.042	12	4.5550	
	Score sub-andibular basal	1.167	12	0.8348	0.104
	Score sub-mandibular final	0.833	12	0.9374	
Metformina	GAGS basal	20.100	10	4.3063	0.006*
	GAGS final	11.100	10	5.5166	
	Score sub-mandibular basal	1.250	10	0.7906	0.044*
	Score sub-andibular final	0.650	10	0.5798	
Placebo	GAGS basal	21.944	9	4.1265	0.009*
	GAGS final	13.667	9	5.5846	
	Score sub-mandibular basal	1.167	9	0.9354	0.211
	Score sub-mandibular final	0.778	9	0.6667	

	Inositoles			Metformina			Placebo		
	Mes 1	Mes 5	p	Mes 1	Mes 5	p	Mes 1	Mes 5	p
Glucosa	86.1 (± 8.72)	83.6 (±7.9)	>0.05	89.9 (± 9.8)	83.3 (±4.0)	>0.05	88.0 (± 5.5)	88.4 (+8.3)	>0.05
HOMA	2.74 (± 1.6)	3.18 (± 2.3)	>0.05	2.56 (± 1.2)	1.7 (± 1.5)	>0.05	3.0 (± 2.08)	2.2 (± 1.8)	>0.05
Insulina	12.7 (± 7.27)	14.9 (±10.5)	>0.05	11.3 (± 5.42)	10.1 (±5.2)	>0.05	13.5 (± 8.94)	13.4 (±6.6)	>0.05
T total	0.45 (± 0.27)	0.50 (±0.24)	>0.05	0.33 (± 0.18)	0.37 (±0.20)	>0.05	0.38 (± 0.18)	0.37 (+0.12)	>0.05
T libre	3.8 (± 1.74)	3.84 (±1.9)	>0.05	2.8 (± 1.15)	2.7 (±0.89)	>0.05	3.2 (± 1.50)	2.5 (+0.98)	>0.05
DHEA-S	357.1 (± 206.5)	338.8 (±148.8)	>0.05	272 (± 169.3)	263.6 (±133.5)	>0.05	292.5 (± 92.47)	269.8 (+67)	>0.05
Androstenediona	3.17 (± 1.86)	3.5 (±2.2)	>0.05	2.6 (± 1.37)	2.8 (±1.4)	>0.05	3.0 (± 1.5)	2.9 (±1.1)	>0.05
SHBG	35.4 (± 11.04)	32.7 (±12.7)	>0.05	55.5 (± 36.25)	43.5 (±17.1)	>0.05	41.0 (± 16.55)	47.0 (±17.5)	>0.05

Se midieron la severidad del acné utilizando las escalas de GAGS y el score submandibular para el acné. Dos investigadores valoraron a los sujetos y realizaron la medición de la severidad de manera independiente, las tablas 11 y 12 muestran los estadísticos descriptivos del GAGS y del score submandibular. La tabla 13 muestra el análisis de concordancia Kappa para evaluar la concordancia inter-observador. Se encontró una mejoría significativa de las puntuaciones iniciales y finales del score GAGS ($p=0.006$) y submandibular ($p=0.044$) en las pacientes del grupo metformina, mientras que en el grupo de inositoles y placebo únicamente se encontro una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones iniciales y finales del score GAGS ($p=0.003$ y 0.009 , respectivamente) (Tabla 14).

Grupo		Mes	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Final
Inositoles	N	12	12	12	12	12
	Media	19.625	17.000	16.750	14.333	13.042
	Mediana	20.000	16.500	17.000	15.000	13.500
	Moda	18,0	16.0	16,0	12,0	16.0
	DE	3.8678	1.9540	2.7261	3.9962	4.5550
	Mínimo	12.0	14.0	10.5	8.0	5.0
	Máximo	25.5	21.0	20.0	21.0	20.0
Metformina	N	12	10	10	10	10
	Media	19.917	16.400	15.200	13.000	11.100

	Mediana	20.500	16.250	16.250	11.750	10.250
	Moda	18,0	11,0	18,0	10,0	8,0
	DE	3.9418	4.7481	4.1177	3.7491	5.5166
	Mínimo	12.0	11.0	5.5	7.5	2.0
	Máximo	26.0	25.5	20.0	19.0	19.5
Placebo	N	12	10	10	10	9
	Media	21.958	19.250	17.450	15.800	13.667
	Mediana	22.500	19.000	17.000	16.500	12.000
	Moda	23.0	19.0	22.0	19.0	8.0
	DE	3.6210	1.1844	4.7752	3.2592	5.5846
	Mínimo	15.5	17.0	10.0	10.0	8.0
	Máximo	29.0	21.0	25.0	19.0	21.5

Tabla 12. Análisis descriptivo del índice submandibular según grupo y tiempo.

Grupo		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5
Inositoles	N	12	12	12	12	12
	Media	1.167	1.125	0.833	1.000	0.833
	Mediana	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	Moda	1.0	1.0	1.0	0.0	,0
	DE	0.8348	0.9077	0.8348	0.9770	0.9374
	Mínimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Máximo	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Metformina	N	12	10	10	10	10
	Media	1.208	1.150	1.000	0.700	0.650
	Mediana	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	Moda	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	DE	0.7217	0.5798	0.2357	0.5375	0.5798
	Mínimo	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0
	Máximo	2.0	2.0	1.5	1.5	1.5
Placebo	N	12	10	10	10	9
	Media	1.167	1.050	0.750	0.850	0.778
	Mediana	1.000	1.000	1.000	0.750	1.000
	Moda	1.0	1.0	,0	0.0	1.0
	DE	0.8072	0.8960	0.7169	0.7835	0.6667
	Mínimo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Máximo	3.0	2.5	2.0	2.0	2.0

Tabla 13. Análisis de concordancia inter observadores para los indicadores GAGS y submandibular.

VARIABLE	Kappa	Error estándar	p
GAGS M1	0.635	0.083	<0.0001
GAGS M2	0.715	0.085	<0.0001
GAGS M3	0.621	0.089	<0.0001
GAGS M4	0.560	0.091	<0.0001

GAGS FINAL	0.519	0.092	<0.0001
S. Mandibular M1	0.866	0.074	<0.0001
S. Mandibular M2	0.852	0.080	<0.0001
S. Mandibular M3	0.817	0.098	<0.0001
S. Mandibular M4	0.661	0.111	<0.0001
S. Mandibular Final	0.944	0.054	<0.0001

Tabla 14. Estadísticos de contraste para escalas de GAGS y score submandibular			
	Inositales (p)	Metformina (p)	Placebo(p)
GAGS mes 1 – mes 5	0.003*	0.006*	0.009*
Submandibular mes 1 – mes 5	0.104	0.044*	0.211*

*Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 15. Comparaciones multiples entre grupos

GAGS	Grupo	Grupo	Sig.
GAGS mes 1	1,0	2,0	,981
		3,0	,304
	2,0	1,0	,981
		3,0	,399
	3,0	1,0	,304
		2,0	,399
GAGS mes 2	1,0	2,0	,187
		3,0	,139
	2,0	1,0	,187
		3,0	,005*
	3,0	1,0	,139
		2,0	,005*
GAGS mes 3	1,0	2,0	,877
		3,0	,868
	2,0	1,0	,877
		3,0	,633
	3,0	1,0	,868
		2,0	,633
GAGS mes 4	1,0	2,0	,908
		3,0	,726
	2,0	1,0	,908
		3,0	,459
	3,0	1,0	,726
		2,0	,459
GAGS mes final	1,0	2,0	,030*
		3,0	,540
	2,0	1,0	,030*
		3,0	,274
	3,0	1,0	,540
		2,0	,274

Prueba post hoc de Tukey

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

Al cuestionar a las pacientes sobre su autopercepción al respecto de su resultado final en cuanto al acné (en una escala visual análoga del 1 al 10), el grupo de pacientes manejado con inositoles reportó un valor de 5.9, el grupo de pacientes manejado con metformina mostró un valor medio de 5.8 y finalmente el grupo placebo presento un valor promedio de 6.5; todo lo anterior con variabilidad en los datos con respecto a la media de 3.0, 5.5 y 2.8, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la mejoría subjetiva.

En cuanto a los efectos adversos presentados por las sujetos, estos se presentaron en los tres grupos, siendo los efectos adversos gastrointestinales los más frecuentes (náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea). En el grupo tratado con inositoles 4 pacientes presentaeon EA; 1 vómito, 1 dolor abdominal, 1 diarrea y 1 cefalea. En el grupo tratado con metformina 18 pacientes presentaron EA; 8 náuseas, 1 vómito, 5 dolor abdominal, 2 diarrea y 2 cefalea. En el grupo placebo 2 presentaron EA; 2 dolor abdominal. Los EA se muestran en la figura 7.

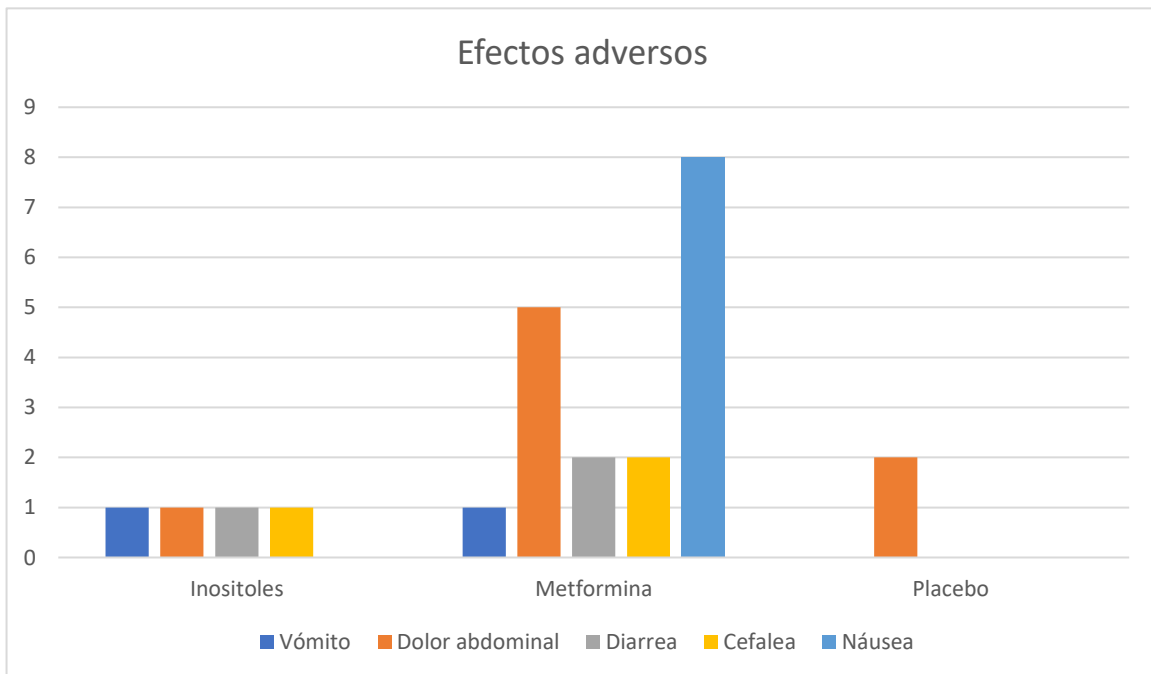


Figura 7. Efectos adversos según grupo de estudio.

En las figuras 8 a la 12 se muestran iconografías de sujetos tratadas con inositol, la figura 13 muestra los gráficos lineales de la evolución temporal de la escala de acné GAGS desde la visita 1 hasta la visita 5 de los sujetos 4, 8, 17, 18 y 28 del grupo de los inositoles. Las figuras 14 a la 17 muestran iconografías de sujetos tratadas con metformina, la figura 18 muestra los gráficos lineales de la evolución temporal de la escala de acné GAGS desde la visita 1 hasta la visita 5 de los sujetos 2, 21, 23 y 34 del grupo de la metformina. Las figuras 19 y 20 muestran iconografías de sujetos tratadas con placebo, la figura 21 muestra los gráficos lineales de la evolución temporal de la escala de acné GAGS desde la visita 1 hasta la visita 5 de los sujetos 25 y 29 del grupo del placebo.

Visita 1



Visita 5

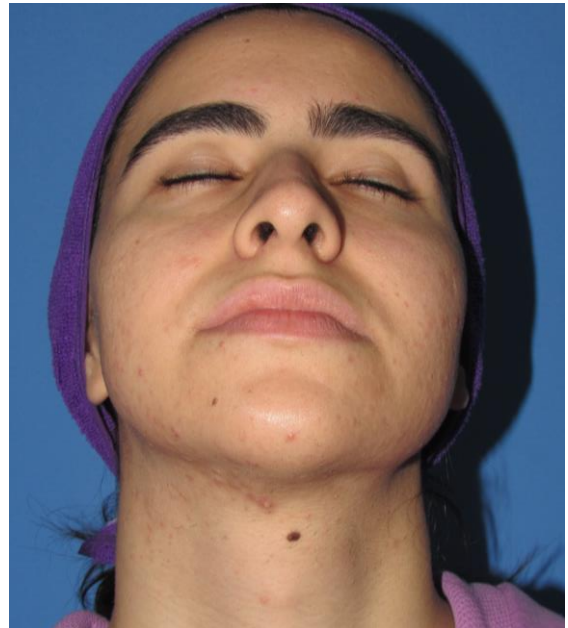


Figura 8. Sujeto 4, **grupo inositol**, pre y post-tratamiento.

Visita 1



Visita 5



Figura 9. Sujeto 8, **grupo inositol**, pre y post-tratamiento.

Visita 1



Visita 5

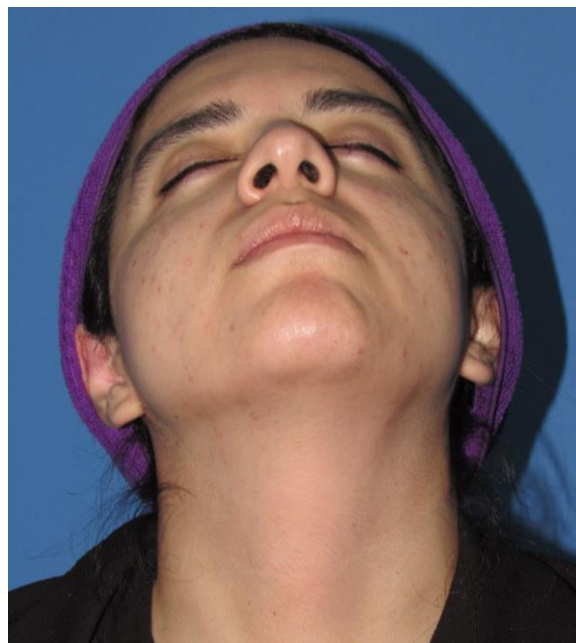
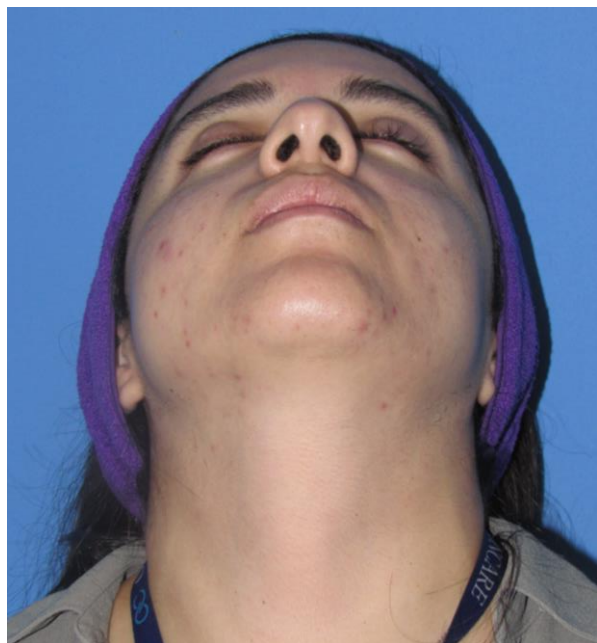
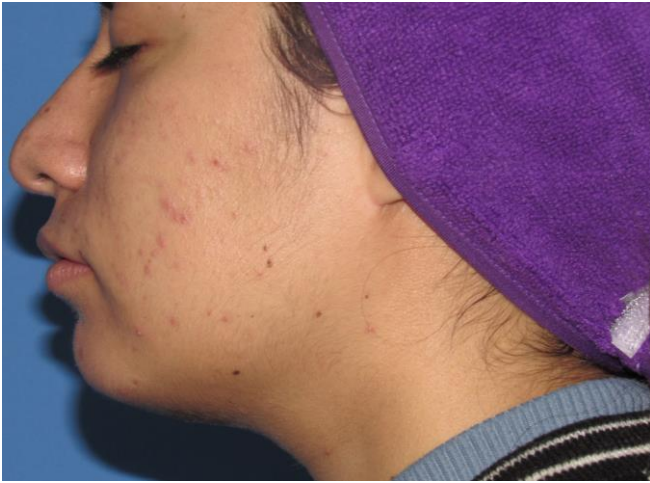


Figura 10. Sujeto 17, **grupo inositol**, pre y post-tratamiento.

Visita 1



Visita 5

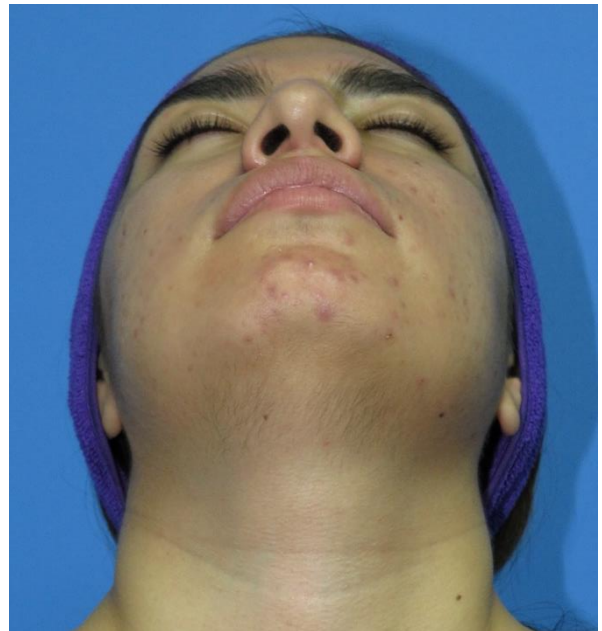
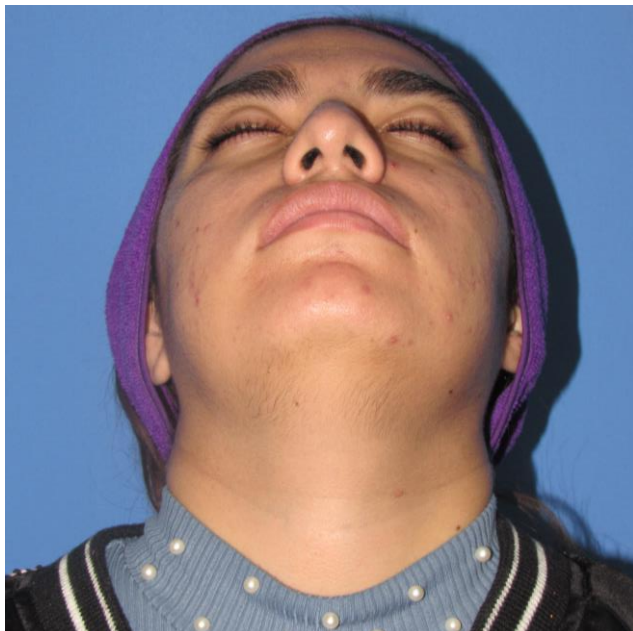


Figura 11. Sujeto 18, **grupo inositol**, pre y post-tratamiento.

Visita 1



Visita 5

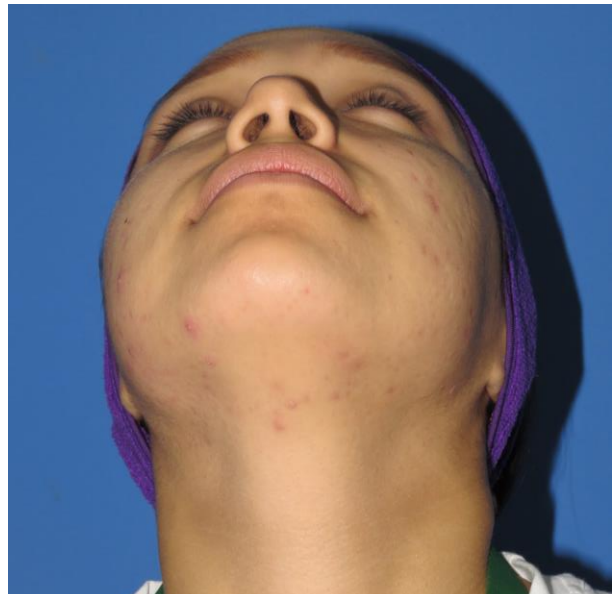


Figura 12. Sujeto 28, **grupo inositol**, pre y post-tratamiento.

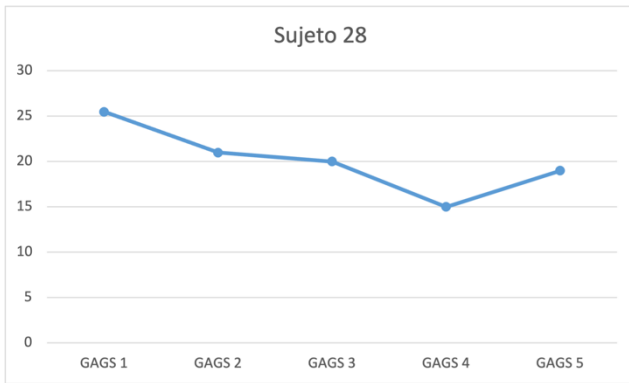
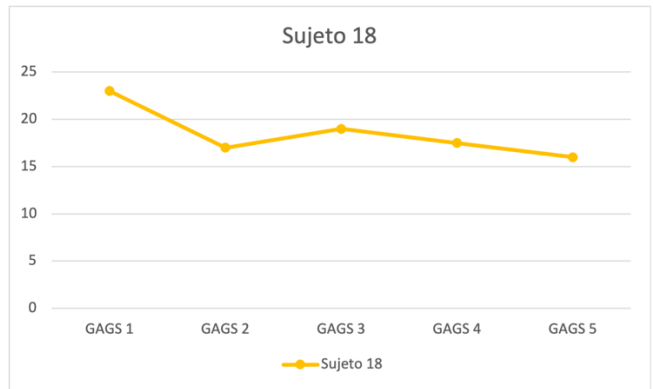
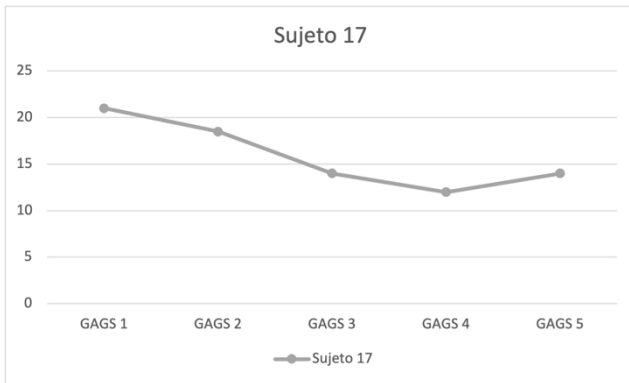
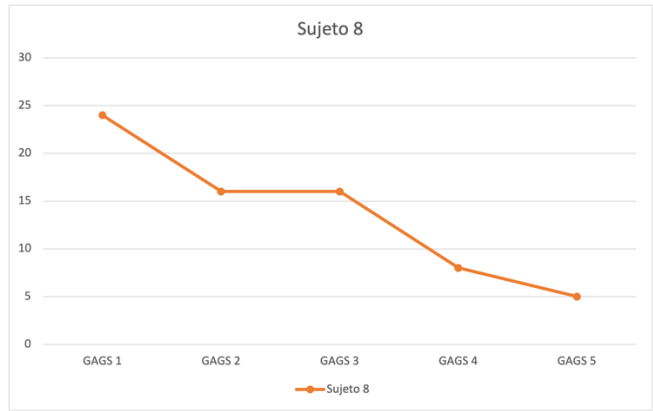
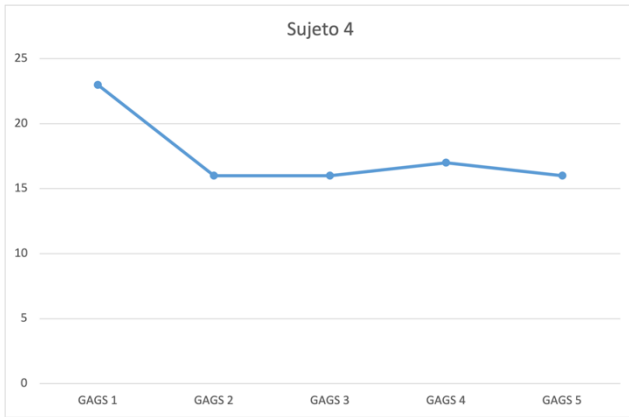


Figura 13. Gráficos lineales de evolución temporal del GAGS de la visita 1 a la visita 5 de los sujetos 4, 8, 17, 18 y 28 del grupo de los inosítoles.

Visita 1



Visita 5

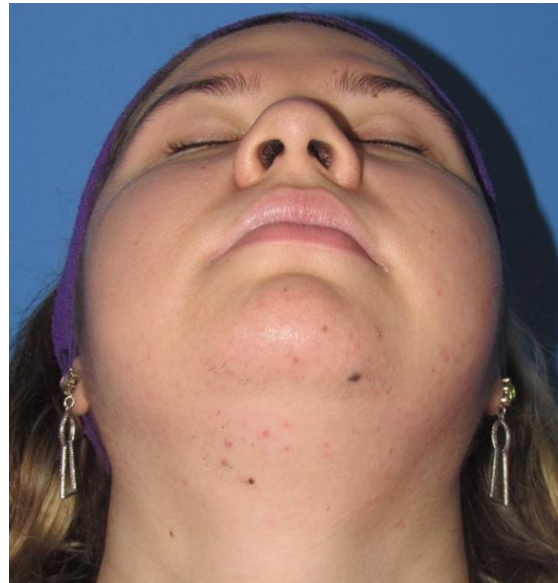


Figura 14. Sujeto 2, **grupo metformina**, pre y post-tratamiento.

Visita 1



Visita 5

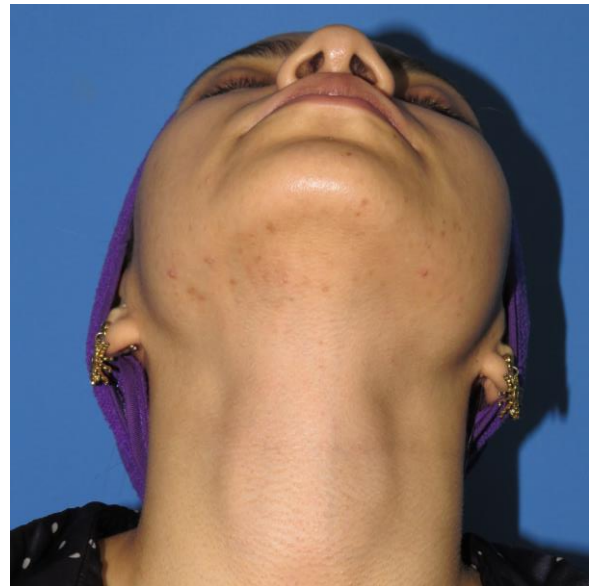
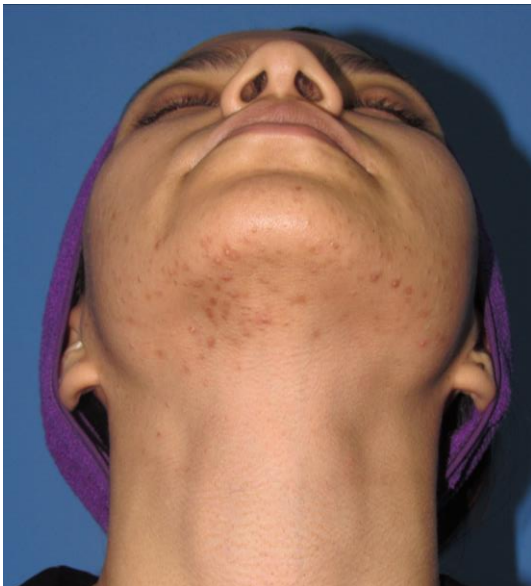


Figura 15. Sujeto 21, **grupo metformina**, pre y post-tratamiento.

Visita 1



Visita 5

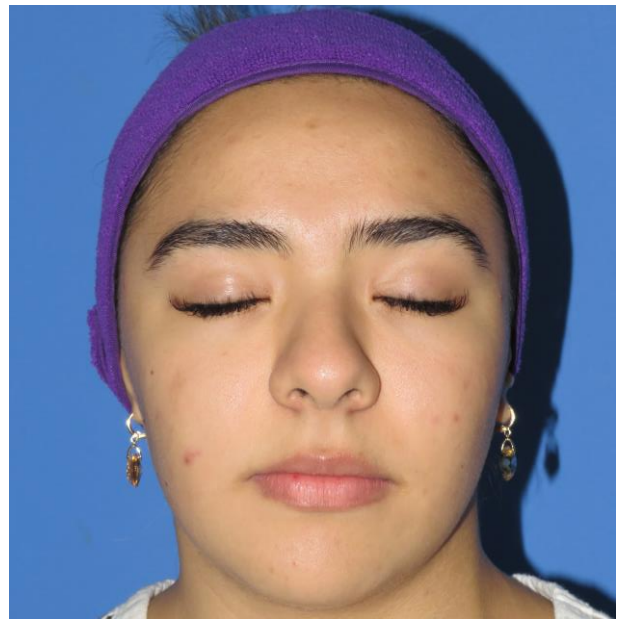
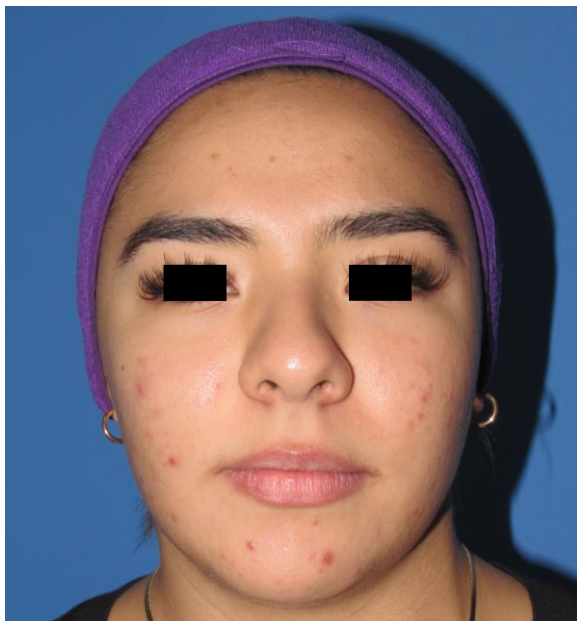


Figura 16. Sujeto 23, **grupo metformina**, pre y post-tratamiento.

Visita 1



Visita 5

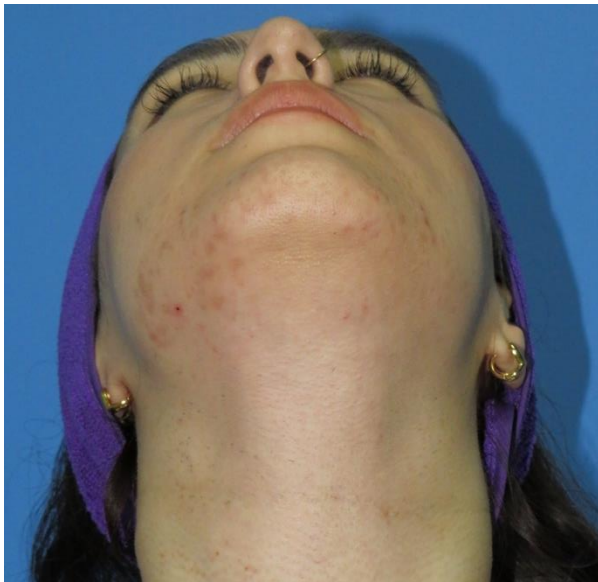


Figura 17. Sujeto 34, **grupo metformina**, pre y post-tratamiento.

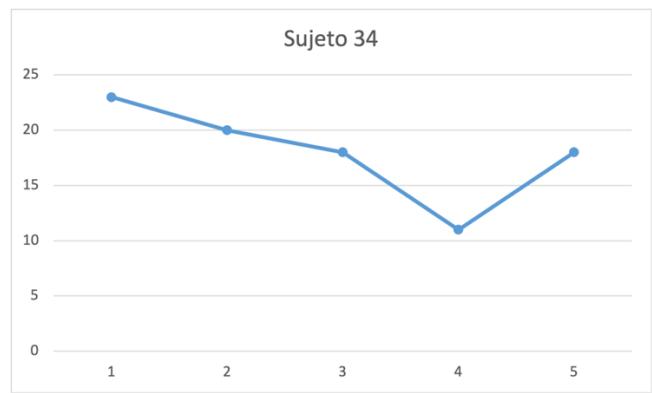
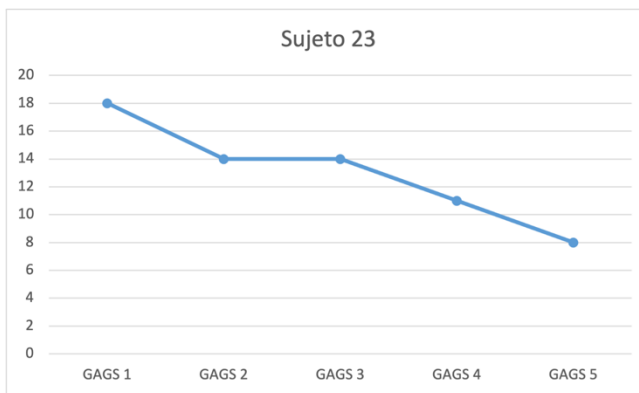
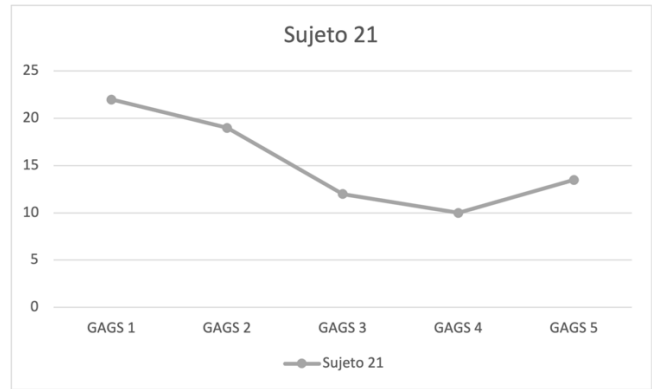
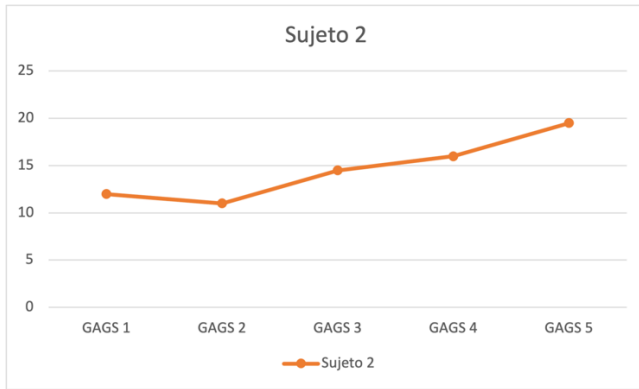


Figura 18. Gráficos lineales de evolución temporal del GAGS de la visita 1 a la visita 5 de los sujetos 2, 21, 23 y 34 del grupo de la metformina.

Visita 1



Visita 5



Figura 19. Sujeto 25, **grupo placebo**, pre y post-tratamiento.

Visita 1



Visita 5

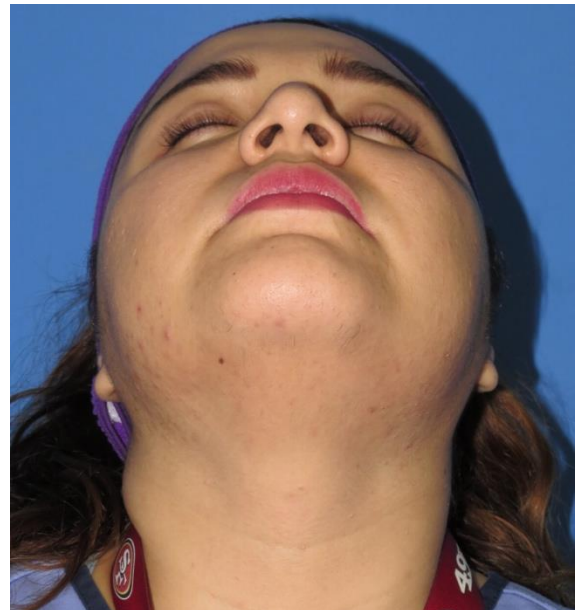
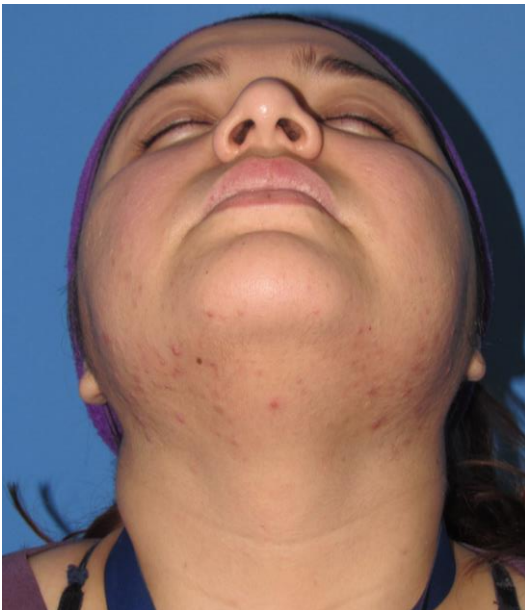


Figura 20. Sujeto 29, grupo placebo, pre y post-tratamiento.

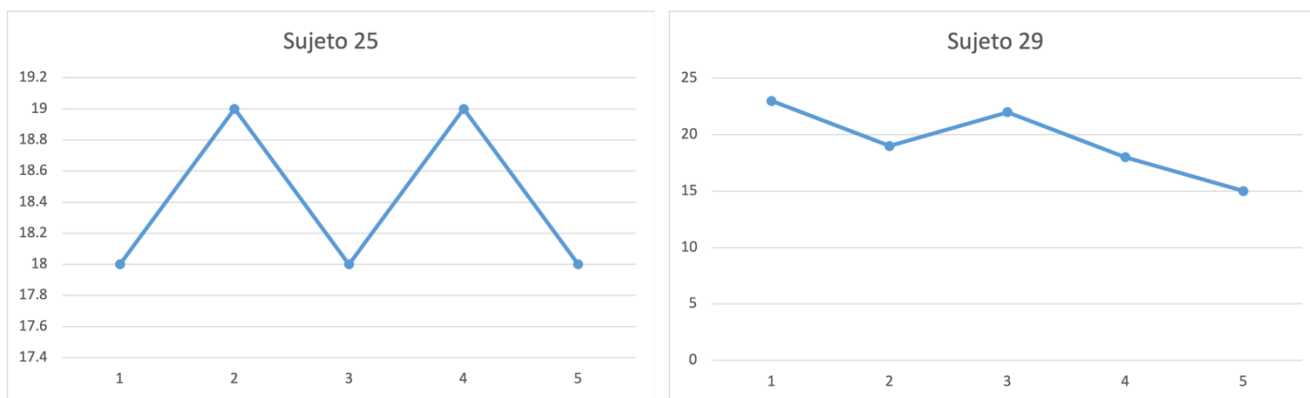


Figura 21. Gráficos lineales de evolución temporal del GAGS de la visita 1 a la visita 5 de los sujetos 25 y 29 del grupo del placebo.

Capítulo IX

8. DISCUSIÓN

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio, ensayo clínico controlado y aleatorizado, doble ciego, que compara el efecto que tienen sobre el acné, los inositoles, la metformina y el placebo, en mujeres adultas con datos clínicos de hiperandrogenismo. Nuestro estudio es el primero que incluye a los inositoles en monoterapia (sin otros suplementos añadidos) y en una relación de MI/DCI fisiológica de 40: 1, a la metformina (otro agente sensibilizantes de la insulina) y a un placebo.

Es conocido que el acné tiene un impacto en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. Las escalas DLQI y CADI son herramientas que nos ayudan a medir la calidad de vida y el impacto del acné al nivel psicológico. En nuestras pacientes, en la valoración basal se encontró que el mayor porcentaje de pacientes presentaban un DLQI y un CADI moderado. Al comparar la mejoría intragrupo se encontró que los grupos tratados con inositoles y metformina tuvieron una mejoría del DLQI, sin embargo en el grupo placebo no se encontraron mejorías. Al igual, en cuanto al CADI, el grupo tratado con metofrmina tuvo una mejoría, mientras que los grupos tratados con inositoles y placebo no. El DLQI es una herramienta que se usa para múltiples padecimientos dermatológicos, mientras que el CADI es específico para la valoración del acné, lo que pudiera explicar la mayor mejoría presentada en el DLQI sobre el CADI, al valorar items no relacionados al acné.

Los agentes sensibilizantes a la insulina actúan controlando el hiperinsulinismo que se presenta en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, y por consiguiente disminuye la estimulación ovárica para la producción de andrógenos y aumentan los niveles séricos de la globulina fijadora de hormonas sexuales, consiguiendo una disminución de los niveles de la testosterona. Estudios en pacientes tratadas con MI han reportado una disminución de los niveles de testosterona total y testosterona libre, lo cual se pudiera reflejar en una mejoría del acné. Nosotros no encontramos diferencias en los datos bioquímicos del perfil hormonal, sin embargo en este estudio se incluyeron pacientes con datos de hiperandrogenismo, aún que no tuvieran hiperandrogenemia confirmada. Por este motivo es posible que no se encontraran diferencias significativas pre y post-tratamiento.

En la literatura existen estudios que han estudiado el efecto de los inositoles en el acné (tabla 16), sin embargo, la valoración de su efecto en el acné siempre ha sido reportada como un hallazgo o un objetivo secundario.

Tabla 16. Estudios que valoran el efecto de los inositoles en el acné.						
Autor/País	Año	Diseño del estudio	Dosis MYO	Dosis DCI	Dosis metformina	Grupos
<i>Angik et al.</i> India	2015	ECC	1 g BID	-	500 mg BID	1. MYO 2. Metformin
<i>Fruzzetti et al.</i> Italia	2016	ECC	MYO 4 g + ácido fólico 400 mcg QD	-	500 mg TID	1. MYO 2. Metformin 3. Control
<i>Chhabra et al.</i> India	2018	ECC	2 g BID	-	850 mg BID	1. MYO 2. Metformin + MYO 3. Metformin
<i>Bahadur et al.</i> India	2021	ECC	550 mg BID	150 mg BID	500 mg BID	1. Metformin 2. MYO + DCI

Chhabra et al, Angik et al, Bahadur et al y Bahadur et al compararon al inositol con la metformina en paciente con SOP y como objetivos secundarios reportaron su efecto en el acné. Chhabra et al, Angik et al y Bahadur et al, reportaron una reducción estadísticamente significativa en la severidad del acné con el uso del inositol y la metformina, sin reportar diferencias entre los dos medicamentos. Bahadur et al, reportó una diferencia significativa entre la metformina y el inositol, favoreciendo al grupo de los inositoles.

Se han hecho otros estudios, en los que se estudió el efecto del inositol en el acné, sin embargo, estos estudios son de un solo brazo, sin grupo comparativo, y/o el inositol estaba complementado con vitaminas, minerales y otros compuestos. Ramanan et al usaron Tracnil[™] (MYO 2000 mg + ácido fólico 1 mg + vitamina D3 1000 UI) cada 12 horas, Advani et al usaron Trazer F Forte[™] ((MYO/DCI) 600 mg + N-acetilcisteína (NAC) 300 mg + biotina 5 mg + 10% licopeno 5 mg + picolinato de cromo 200 mcg + ácido fólico 120 mcg + vitamina D 400 UI) cada 12 horas, y Zacchè et al usaron Inofolic[™] (MYO 2000 mg + ácido fólico 200 mcg) cada 12 horas. Ramanan et al y Advani et al reportaron una mejoría significativa en cuanto al acné, mientras que Zacchè et al únicamente reportó que hubo una mejoría, sin especificar la significancia. Sin embargo, al estar los inositoles complementadas con otros compuestos, es imposible saber si el efecto estaba influenciado por los mismos.

Recientemente fue publicado una revisión sistemática y meta-análisis del uso de la metformina en monoterapia o como tratamiento adyuvante para el tratamiento del acné en pacientes con diagnóstico de SOP. Este estudio concluyó que el uso de metformina de manera adyuvante o en monoterapia era efectiva para el tratamiento del acné, especialmente en las pacientes que padecía de diabetes o tenían deseo de embarazo. Sin embargo concluyeron que se necesitan más estudios que utilicen escalas de severidad de acné estandarizadas.

En cuanto a la severidad del acné, encontramos diferencias significativas en el GAGS al hacer valoraciones intra-grupo. Encontramos una mejoría significativa en los scores GAGS y submandibular de las pacientes tratadas con metformina, y únicamente una mejoría estadísticamente significativa del score GAGS de las pacientes tratadas con inositoles y placebo. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. En cuanto al placebo, la mejoría que presentaron las pacientes pudiera explicarse por el mismo efecto placebo, por el uso del jabón y protector solar otorgado en el estudio o a la imposibilidad de saber si las pacientes se auto-indicaron algún tratamiento extra. Además, el grupo placebo fue el que presentó más pérdidas de sujetos (tres pérdidas), pudiera ser que la pérdida de sujetos en este grupo se debiera a falta de mejoría del acné, sin embargo las pacientes se perdieron al seguimiento y fue imposible verificar esta hipótesis.

El efecto beneficioso de la insulina se atribuye a su acción en el hiperinsulinismo. La insulina induce la secreción de andrógenos ováricos e inhibe la síntesis hepática de la globulina fijadora de hormonas sexuales, como consecuencia aumentando los andrógenos circulantes. De manera análoga, el inositol, otro agente sensibilizador de insulina, podría tener el mismo efecto beneficioso. Además, se han reportado pocos efectos adversos con el uso de los inositoles, en comparación de la metformina. Tal como se reporta en nuestros resultados, la mayoría de efectos adversos los presentaron los pacientes del grupo de la metformina. Del total de las pérdidas, dos sujetos del grupo tratado con metformina perdieron el seguimiento. Esto podría limitar el uso de la metformina y beneficiar a un mejor apego al tratamiento con inositoles.

En cuanto a las limitantes de este estudio, es imposible saber si las pacientes cumplieron el esquema de tratamiento de manera correcta. Al ser un estudio piloto, la muestra de sujetos fue una muestra pequeña.

Capítulo X

10. CONCLUSIÓN

Estudios en la literatura han reportado efectos beneficiosos del uso de los agentes sensibilizantes a la insulina en el tratamiento del acné en mujeres con SOP.

En este estudio se encontró una mejoría en la severidad del acné según la escala de GAGS en los pacientes tratados con metformina, inositoles y placebo. Sin embargo, para el score submandibular, solo hubo mejoría en el grupo tratado con metformina.

Esto es posible a la pequeña muestra del estudio y a que a pesar de tener datos clínicos de hiperandrogenismo, no todas las pacientes tenían hiperandrogenemia.

Se requieren de más estudios con un mayor número de pacientes para valorar la eficacia de los agentes sensibilizantes a la insulina sobre el acné en pacientes con hiperandrogenismo.

Capítulo XI

11. ANEXOS

(a) CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Estudio piloto del tratamiento de acné en la mujer con hiperandrogenismo con agentes sensibilizantes de la insulina; mio-inotisol/ D-qui-ro-inositol y metformina vs placebo.
Nombre del Investigador Principal	Dra. Sonia Chávez Álvarez
Servicio / Departamento	Dermatología
Teléfono de Contacto	8115898104 (disponible las 24 horas)
Persona de Contacto	Dra. Daniela Michelle Pérez Garza
Versión de Documento	(5)
Fecha de Documento	10 de Diciembre del 2021

Usted ha sido invitada a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1.-¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

En el estudio queremos comparar la mejoría de la severidad del acné en pacientes mujeres con acné resistente al tratamiento convencional y datos clínicos de hormonas androgénicas (hormonas masculinas) elevadas con la administración de medicamentos que sensibilizan a la insulina (mejoran la acción de la insulina en el cuerpo), siendo éstos la metformina y el mio-inositol/D-chiro-inositol en comparación con placebo.

Se le pide participar porque usted puede ser una buena candidata para este estudio y en un futuro podríamos cambiar el rumbo del tratamiento del acné para las mujeres con estas características.

2.-¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 20 meses. Se incluirán 45 pacientes en el estudio.

3.-¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión y de exclusión son los siguientes:

Los criterios de inclusión son aquellas características que califican a alguien para participar en un estudio. Para este en específico, solicitamos:

- Pacientes femeninas
- Pacientes de 18 a 35 años de edad.
- Paicentes con diagnóstico de acné.

- Con datos de alteraciones hormonales de hiperandrogenismo (aumento del vello facial/corporal y/o irregularidades en la menstruación).
- Que no hayan usado medicamentos para tratamiento de acné en los 3 meses previos.
- Sin evidencia de otras posibles causas de alteraciones hormonales de hiperandrogenismo y/o alteración de la función ovulatoria, con excepción de síndrome de ovario poliquístico.
- Sin evidencia de otros trastornos endocrinológicos (hormonales).
- Que no estén utilizando actualmente ni en los últimos 3 meses métodos anticonceptivos orales/hormonales.
- Que acepten uso de un método anticonceptivo de barrera (condón).
- Que den su consentimiento informado firmado por escrito.
- Residentes del área metropolitana Nuevo León.

Los criterios de exclusión son aquellas características que hacen que un paciente no sea candidato a participar en este estudio.

Para este en específico no podemos incluir:

- Pacientes masculinos.
- Que tengan inhabilidad o incapacidad para conceder el consentimiento.
- Mujeres menores de 18 años y mayores de 35 años.
- Mujeres embarazadas o en lactancia.
- Mujeres con infertilidad y/o posmenopausicas (que ya no estén menstruando).
- Que tengan evidencia de otras posibles causas de alteraciones en los niveles de andrógenos (hormonas) y/o alteración de la función de la ovulación, con excepción de síndrome de ovario poliquístico.
- Que padezcan enfermedades de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, trastornos cardiovasculares y/o hipertrigliceridemia (alteración del perfil de lípidos).
- Que tengan elevación de las hormonas: 17-hidroxiprogesterona o prolactina.
- Que tengan variaciones del mayores al 10% en el peso corporal en los últimos 6 meses (que hayan subido o bajado de peso).
- Que hayan recibido tratamiento con otros medicamentos para acné durante los 3 meses previos.
- Que no acepten uso de anticonceptivo de barrera (condón).
- Que no firmen el consentimiento informado.

4.-¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si usted decide participar en el estudio, se le puede asignar a uno de los tres grupos de estudios. Se asignará al un grupo en el que tomará un medicamento durante el periodo de estudio.

Los medicamentos que se incluyen en este estudio son:

- **Metformina 1500 mg dividido en 3 tomas; 1 cápsula cada 8 horas**
La metformina es una clase de medicamentos llamados biguanidas. La metformina ayuda a controlar la cantidad de glucosa (azúcar) en su sangre. Disminuye la cantidad de glucosa que absorbe de sus alimentos y la cantidad de glucosa que forma su hígado. La metformina también incrementa la respuesta de su cuerpo a la insulina, una sustancia natural que controla la cantidad de glucosa en la sangre.
- **Mio-inositol 2000 mg y D-chiro-inositol 50 mg, dividido en 3 tomas; 1 cápsula cada 8 horas**
Los inositoles son compuestos que se encuentran en cereales y frutas. Los inositoles actúan regulando la de la acción de la hormona insulina. El mio-inositol participa en la regulación de la captación del azúcar del cuerpo y en la activación de hormonas sexuales, mientras que el D-chiro-inositol participa en la producción de andrógenos (hormonas masculinas).
- **Placebo; 1 cápsula cada 8 horas**

El placebo consiste en una toda sustancia que carece de actividad farmacológica pero que puede tener un efecto terapéutico cuando el paciente que la ingiere cree que se trata de un medicamento realmente efectivo. En este estudio se utilizará almidón de maíz. No produce efectos en el cuerpo.

Se le solicitará que se lave la cara cada 12 horas y que se aplique un protector solar cada 4 horas.

5.-¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Se le tomarán medidas antropométricas (peso, talla, medidas de cintura y cadera), se aplicará un cuestionario para conocer a detalle su historial clínico y sus hábitos de cuidado de la piel.

Se le tomarán fotografías con el sistema fotográfico Visia Análisis Facial (de frente, tres cuartos, lateral y submandibular/cervical) al inicio y en cada consulta de seguimiento.

Se le aplicarán dos cuestionarios escritos en cada consulta: Índice de Calidad de Vida en Dermatología y Índice de discapacidad del Acné de Cardiff.

Se le tomaran estudios de sangre al inicio y al final del estudio: glucosa, triglicéridos perfil hormonal (testosterona libre y total, sulfato de deshidroepiandrosterona, androstenediona, hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante, insulina, globulina fijadora de hormonas sexuales, prolactina, progesterona, estradiol, 17-hidroxiprogesterona, prueba de embarazo en sangre) e índice de HOMA. Las muestras serán procesadas en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

6.-¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted decide participar, se le solicitará que tome el medicamento asignado sin falta y en el horario indicado por su médico por un total de 4 a 5 meses y que se aplique la crema facial y el protector solar otorgados. Sus responsabilidades serán asistir a las consultas mensuales de control, acceder a la toma de fotografías y toma de medidas antropométricas, llenado de cuestionarios y asistir a tiempo a sus citas mensuales.

7.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos incluidos por la punción para la toma de sangre son mínimos: dolor leve, moretón y sangrado. Dentro de los riesgos y/o eventos adversos de tomar los medicamentos a evaluar se encuentran:

Metformina: cansancio extremo, debilidad, malestar, vómitos, náusea, dolor de estómago, disminución del apetito, respiración profunda y rápida, dificultad para respirar, mareos, desmayos, ritmo cardiaco anormalmente lento o rápido, enrojecimiento de la piel, dolor muscular, sensación de frío. Inositoles: síntomas gastrointestinales leves como náusea, flatulencia, dolor abdominal y diarrea. Placebo: no produce efectos en el cuerpo.

8.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

El posible beneficio para usted al participar en este estudio es que, al producirse una regularización de las hormonas que probablemente son responsables de sus brotes de acné, presente una mejoría de la severidad de su acné.

La participación en este estudio puede ayudar a los médicos científicos a comprender mejor la causa del acné de difícil control en las mujeres y comprender porque para unas pacientes funciona el tratamiento convencional y porque para otras no.

9.-¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea y su tratamiento no se verá afectado.

10.-¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para usted por participar en este estudio.

Los costos de las pruebas o procedimientos que son parte de este estudio serán cubiertos por el Departamento de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

El médico del estudio le proporcionará a Usted el medicamento y productos de cuidado de la piel, utilizados en este estudio, sin costo. Así mismo, cada consulta mientras usted esté participando en el estudio, será sin costo.

Otros exámenes y procedimientos que son parte de su cuidado médico habitual no serán pagados. Si Usted no cuenta con un seguro médico o su seguro no cubre los gastos de su atención médica habitual, Usted será el responsable de cubrir esos gastos.

11.-¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12.-¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

13.-¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones de su enfermedad no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” durante el tiempo que dure el estudio (20 meses). Una vez transcurrido este tiempo, las muestras serán desechadas.

14.-¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.-¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460
Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

**RESUMEN CONSENTIMIENTO
PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (muestras de sangre) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

(b) ESCALA DE SEVERIDAD SISTEMA DE GRADUACIÓN GLOBAL DEL ACNÉ

Escalas de valoración de severidad de acné

Iniciales: _____ Registro: _____

Consulta 1.	Fecha:			
Localización	<i>Grado</i>	<i>Factor</i>	<i>Score</i>	
<i>Frente</i>		2		2)
<i>Mejilla derecha</i>		2		3)
<i>Mejilla izquierda</i>		2		4)
<i>Nariz</i>		1		5)
<i>Mentón</i>		1		6)
<i>Pecho y espalda alta</i>		3		7)
<i>Submandibular</i>				8)
				9)
				10)
				11)
				12)
				13)

Consulta 2.	Fecha:			
Localización	<i>Grado</i>	<i>Factor</i>	<i>Score</i>	
<i>Frente</i>		2		
<i>Mejilla derecha</i>		2		
<i>Mejilla izquierda</i>		2		
<i>Nariz</i>		1		
<i>Mentón</i>		1		
<i>Pecho y espalda alta</i>		3		
<i>Submandibular</i>				

Consulta 3.	Fecha:			
Localización	<i>Grado</i>	<i>Factor</i>	<i>Score</i>	
<i>Frente</i>		2		14)
<i>Mejilla derecha</i>		2		15)
<i>Mejilla izquierda</i>		2		16)
<i>Nariz</i>		1		17)
<i>Mentón</i>		1		18)
<i>Pecho y espalda alta</i>		3		19)
<i>Submandibular</i>				20)
				21)
				22)
				23)
				24)
				25)

Consulta 4	Fecha:			
Localización	<i>Grado</i>	<i>Factor</i>	<i>Score</i>	
<i>Frente</i>		2		
<i>Mejilla derecha</i>		2		
<i>Mejilla izquierda</i>		2		
<i>Nariz</i>		1		
<i>Mentón</i>		1		
<i>Pecho y espalda alta</i>		3		
<i>Submandibular</i>				

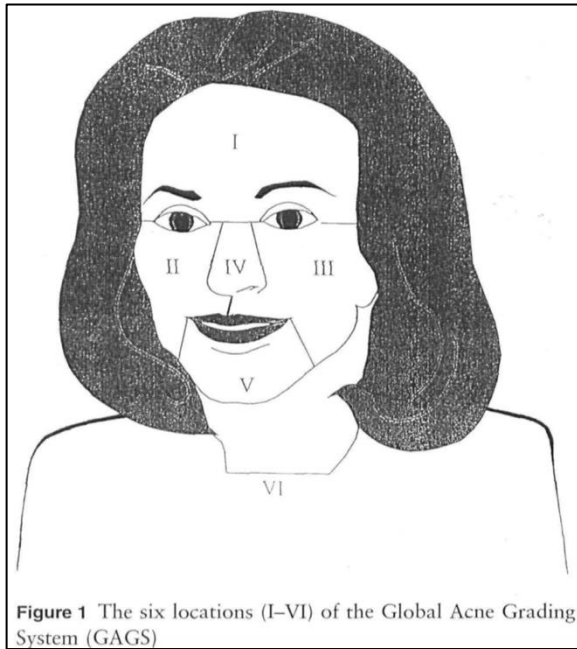


Figure 1 The six locations (I–VI) of the Global Acne Grading System (GAGS)

Table 2 The Global Acne Grading System (GAGS)

Location	Factor × Grade (0–4)* = Local score
I Forehead	2
II Right cheek	2
III Left cheek	2
IV Nose	1
V Chin	1
VI Chest and upper back	3

Global score = _____	
0	None
1–18	Mild
19–30	Moderate
31–38	Severe
>39	Very severe

*0, No lesions; 1, ≥ one comedone; 2, ≥ one papule; 3, ≥ one pustule; 4, ≥ one nodule.

Score de área submandibular	
0	Sin lesiones de acné o solo eritema o hiperpigmentación posinflamatoria.
1	Pápulas o pústulas y/o comedones dispersos.
2	Pocas pápulas o pústulas y/o comedones en una superficie de menos del 25% de la zona evaluada, fácilmente reconocible, puede estar presente un nódulo/quiste.
3	Numerosas pápulas o pústulas y/o comedones en una superficie de al menos el 25% de la zona evaluada y/o al menos dos nódulos/quistes o más.

CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA - DERMATOLOGÍA

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

- | | | | | |
|----|--|---|---------------------------------------|--|
| 1. | Durante la última semana, ¿ha sentido comezón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolorida ? | Muchísimo <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada <input type="checkbox"/> | | |
| 2. | Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel? | Muchísimo <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada <input type="checkbox"/> | | |
| 3. | Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín ? | Muchísimo <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> | |
| 4. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva? | Muchísimo <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> | |
| 5. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa ? | Muchísimo <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> | |
| 6. | Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel? | Muchísimo <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> | |
| 7. | Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar ? | Sí <input type="checkbox"/>
No <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> | |
| | Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios ? | Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada <input type="checkbox"/> | | |
| 8. | Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos cercanos o familiares ? | Muchísimo <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> | |

9. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su **vida sexual**?
 Muchísimo
 Mucho
 Un poco
 Nada Sin relación
10. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su **tratamiento** de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa?
 Muchísimo
 Mucho
 Un poco
 Nada Sin relación

Por favor verifique que ha contestado a TODAS las preguntas. Muchas gracias.

(d) ENCUESTA ÍNDICE DE DISCAPACIDAD DEL ACNÉ DE CARDIFF

Índice de discapacidad del Acné de Cardiff

1. Como consecuencia de tener acné, ¿has estado agresivo, frustrado o avergonzado durante el último mes?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	(a) De hecho, muchísimo (b) Mucho (c) Un poco (d) No, para nada
2. ¿Crees que el acné que tuviste el mes pasado interfirió con tu vida social diaria, con eventos sociales o con tu relación con personas del sexo opuesto?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1. (a) Muchísimo; afectó todas las actividades 2. (b) Moderadamente; en la mayoría de las actividades 3. (c) A veces o solo en algunas actividades 4. (d) No, para nada
3. El mes pasado, ¿dejaste de cambiarte de ropa o ponerte tu traje de baño en lugares públicos, debido al acné?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	(a) Todo el tiempo (b) La mayor parte del tiempo (c) A veces (d) No, para nada
4. ¿Cómo te hizo sentir la apariencia de tu piel el mes pasado?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	(a) Muy deprimido y triste (b) Generalmente preocupado (c) A veces preocupado (d) No me molesto
5. Dinos qué tan mal crees que está tu acné ahora:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	(a) Lo peor que puede estar (b) Un problema importante (c) Un problema menor (d) No es problema

Capítulo XI

11.BIBLIOGRAFÍA

1. Zaenglein AL. Acne Vulgaris. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1343-52.
2. Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *Int J Dermatol.* 2012;51(10):1162-74.
3. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2):167-76.
4. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945-73 e33.
5. Uysal G, Sahin Y, Unluhizarci K, *et al.* Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;211:21-5.
6. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006;19(4):210-23.
7. Regidor PA, Schindler AE. Myoinositol as a Safe and Alternative Approach in the Treatment of Infertile PCOS Women: A German Observational Study. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:9537632.
8. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol.* 1997;36(6):416-8.
9. Dessinoti C, Dreno B. Acne treatments: future trajectories. *Clin Exp Dermatol.* 2020.
10. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577-85.
11. Yen H, Chang YT, Yee FJ, *et al.* Metformin Therapy for Acne in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(1):11-23.

12. Scherer J. Uber eine neue aus dem Muskelfleisch gewonnene Zuckerart. . *Liebig's Ann Chem* 1850(73):322.
13. Genazzani A. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(6):770-80. .
14. Bizzarri M, Fuso A, Dinicola S, *et al*. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(10):1181-96.
15. Unfer V PS, Gullo G, Porcare G, Carlomagno G, Bizzarri M. . Polycystic ovary syndrome: features, diagnostic criteria and treatments. . *Endocrinol Metab Synd* 2014;3:2.
16. Advani K, Batra M, Tajpuriya S, *et al*. Efficacy of combination therapy of inositols, antioxidants and vitamins in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(1):96-101.
17. Heimark D, McAllister J, Lerner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J*. 2014;61(2):111-7.
18. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(8):931-6.
19. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(5):575-81.
20. U. S. Food and Drug Administration. CFR - Code of Federal Regulations 2019 [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=184.1370>].
21. IMSS. Cuadro Básico de Nutriología del IMSS 2019 [updated miércoles, 13 de febrero de 2019. Available from: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/cuadros-basicos/CBN.pdf>].

22. Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, *et al.* Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(12):CD011507.
23. Formoso G, Baldassarre MPA, Ginestra F, *et al.* Inositol and antioxidant supplementation: Safety and efficacy in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(5):e3154.
24. Fruzzetti F, Perini D, Russo M, *et al.* Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(1):39-42.
25. Bahadur A AH, Chaturvedi J, Raj A, Chawla L, Gaurav A, *et al.* . To compare clinical and metabolic effects of metformin versus combined therapy with metformin and myoinositol and D-chiro-inositol in PCOS women: a randomized control trial. . *Hum Reprod* 2018;33(461).
26. Agarwal N KD, Kriplani A, Kumar A, Bhatla N, Kachhawa G, *et al.* . Effects of myoinositol on clinical, hormonal and met- abolic parameters of PCOS in comparison to metformin. . *Int J Gynecol Obstet* 2015;131:E572.
27. Angik R, Jajoo SS, Hariharan C, *et al.* A comparative study of metabolic and hormonal effects of myoinositol vs. metformin in women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled trial. 2017. 2017;4(1):6.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

13 de Diciembre 2022

Subdirector de Estudios de Posgrado

Presente.-

Por medio de la presente, me permito saludarlo y a su vez informar que el trabajo de tesis de la Dra. Daniela Michelle Pérez Garza, con matrícula 1409670, titulado **“Estudio piloto del tratamiento de acné en la mujer con hiperandrogenismo con agentes sensibilizantes de la insulina; mio-inotisol/ d-quirositol y metformina vs placebo”** fue evaluado mediante la herramienta Turnitin para la detección de similitud y plagio.

Los resultados fueron los siguientes:

- Porcentaje de similitud: 13%
- Similitud máxima con documentos existentes: 1%

En base a lo anterior y a la reglamentación de no superar un 30% de similitud, me permito dictaminar que no considero que exista evidencia de plagio en el trabajo.

Se adjunta el documento de Turnitin en caso de ser requerido para su verificación.

Sin más por el momento, quedo en usted.

Atentamente,
“Alere Flamman Veritatis”
Monterrey, Nuevo León, México.

Dra. Med. Minerva Gómez Flores
Coordinadora de Enseñanza de Posgrado del
Programa de Especialización en Dermatología
Hospital Universitario Dr. José E. González”

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465.
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407
www.dermatologiauanl.com



Turnitin Informe de Originalidad

Procesado el: 08-dic.-2022 12:24 p. m. CST
 Identificador: 1975508213
 Número de palabras: 10500
 Entregado: 1

Inositoles Por Daniela Michelle Pérez Garza

Índice de similitud
13%

Similitud según fuente	
Internet Sources:	11%
Publicaciones:	3%
Trabajos del estudiante:	4%

1% match (trabajos de los estudiantes desde 09-dic.-2021)

[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2021-12-09](#)

1% match (trabajos de los estudiantes desde 17-nov.-2021)

[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2021-11-17](#)

1% match (Internet desde 25-sept.-2022)

https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/88335/Mej%c3%ada_GRA-SD.pdf?isAllowed=y&sequence=1

1% match (Internet desde 11-dic.-2020)

<https://aprenderly.com/doc/3456607/y-el-grupo-ibero-latinoamericano-de-estudio-del-acn%C3%A9>

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 21-feb.-2022)

[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2022-02-21](#)

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 08-dic.-2020)

[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2020-12-08](#)

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 26-jun.-2020)

[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2020-06-26](#)

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 30-sept.-2022)

[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2022-09-30](#)

< 1% match (Internet desde 24-oct.-2022)

<http://eprints.uanl.mx/20521/93/20521.pdf>

< 1% match ()

[García Arellano, Gisela. "Determinación de los niveles de NT-ProBNP en pacientes con Artritis Psoriásica y su asociación con la presencia de placa carotídea detectada por Us Doppler", 2021](#)

< 1% match ()

[Cantu Martínez, Sarahi Guadalupe. "Mecanismos afrontamiento al estrés en estudiantes de medicina", 2021](#)

< 1% match ()

[Gamboa Esparza, Mariana. "Impacto social, médico, emocional y espiritual relacionado al grado de confinamiento por COVID-19 en el adulto mayor", 2021](#)

< 1% match ()

[Nuñez González, Carlos Alejandro. "Uso del dispositivo intraoral ortopédico para la rehabilitación de pacientes con limitación de la apertura bucal causada por fracturas mandibulares. ensayo clínico aleatorizado simple", 2018](#)

< 1% match ()

[Uribe Martínez, Minerva Carolina. "Asociación de hallazgos ecográficos y marcadores biológicos en pacientes con cáncer de mama del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González", 2021](#)

< 1% match ()

[Ayala Alcázar, David. "Diferencias en la eficacia del tratamiento y en la calidad de vida de pacientes con acné moderado y severo comparando distintas dosis de isotretinoína", 2021](#)

< 1% match ()

[Serrano Ortiz, María. "New contributions to the analytical control of carbonyl compounds as ewater disinfections by-products", Universidad de Córdoba, UCOPress, 2016](#)

< 1% match ()

[García Rodríguez, Cruz Erika. "Evaluación del efecto del consumo de salmón sobre el estado de ácidos grasos omega-3, estrés oxidativo, sistema de defensa antioxidante y biomarcadores de inflamación y de homeostasis vascular durante el embarazo", Granada: Universidad de Granada, 2012](#)

< 1% match ()

[Chantada Tirado, Cristina. "Influencia del tratamiento médico en el pronóstico del cáncer de próstata intervenido quirúrgicamente", Ediciones Universidad de Salamanca, 2018](#)

< 1% match ()

[Weber Blattes, Minéja. "Reversión del fenotipo obeso en ratones tratados con AAV9 que expresan la camilitina palmitoiltransferasa 1A humana en hígado", Edicions de la Universitat de Barcelona, 2017](#)

< 1% match ()

