



## Sensibilizantes de la insulina en el tratamiento del ovario poliquístico

Dámaris Alejandra Ortiz Núñez,\* Imelda Hernández Marín,\* Aquiles R. Ayala\*

### RESUMEN

Las características del ovario poliquístico son: anovulación, hiperandrogenemia y resistencia a la insulina. La relación entre hiperinsulinemia y enfermedad cardiovascular es bien conocida, así como el riesgo de resultar con diabetes mellitus. La resistencia a la insulina desempeña un papel importante en la patogénesis del ovario poliquístico y, por esto, se permite el uso de medicamentos sensibilizadores a la insulina. En la última década se han diseñado diversos estudios acerca del uso de estos fármacos en el ovario poliquístico, lo que favorece su recomendación clínica. El tratamiento del ovario poliquístico incluye objetivos de atención a corto plazo, como el de infertilidad y control del exceso de andrógenos, así como a largo plazo prevenir el cáncer de endometrio y tratar el síndrome dismetabólico con su respectivo riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Esta revisión justifica el uso racional de los medicamentos sensibilizadores a insulina para tratar ambos objetivos de manera exitosa en el ovario poliquístico.

**Palabras clave:** resistencia a la insulina, sensibilizantes de la insulina, ovario poliquístico.

### ABSTRACT

Polycystic ovary is characterized by anovulation, hyperandrogenemia and insulin resistance. Hyperinsulinemia is known to be associated with an increase in cardiovascular risk and the development of diabetes mellitus. The finding that insulin resistance has important implications in the pathogenesis of polycystic ovarian disease has elicited the concept of a therapeutic approach of insulin-sensitizing drugs. Last decade multiple clinical trials about these drugs and upon genesis of polycystic ovary were designed; hence there is now sufficient evidence in the literature to support its clinical use. The management of polycystic ovary includes short-term objectives, such as treatment of infertility and control of androgen excess, as well as long-term considerations, such as prevention of endometrial cancer and management of dysmetabolic syndrome with its associated risk for developing type 2 diabetes and cardiovascular disease. The present review justifies the rationale use of insulin-sensitizing drugs in order to treat both short-term and long-term issues regarding polycystic ovarian disease.

**Key words:** insulin resistance, insulin-sensitizing drugs, polycystic ovary.

### RÉSUMÉ

L'ovaire polykystique est caractérisé par l'anovulation, la hyperandrogénémie et la résistance à l'insuline. La relation d'hyperinsulinémie et maladie cardiovasculaire est bien connue, ainsi que le risque de résulter avec diabète mellitus. La résistance à l'insuline joue un rôle important dans la pathogenèse de l'ovaire polykystique et, pour cela, il est permis l'emploi de médicaments insulino-sensibilisants. Pendant la dernière décennie, des études diverses sur l'emploi de ces médicaments dans l'ovaire polykystique ont été dessinées, ce qui favorise sa recommandation clinique. Le traitement de l'ovaire polykystique inclut des objectifs d'attention à court terme, comme celui de l'infertilité et contrôle de l'excès d'androgènes, ainsi qu'à long terme, comme la prévention du cancer de l'endomètre et le traitement du syndrome dysmétabolique avec son risque respectif de diabète mellitus type 2 et maladie cardiovasculaire. Cette révision justifie l'emploi rationnel des médicaments insulino-sensibilisants pour traiter ces deux objectifs de manière réussie dans l'ovaire polykystique.

**Mots-clé :** résistance à l'insuline, insulino-sensibilisants, ovaire polykystique.

### RESUMO

O ovário policístico é caracterizado pela anovulação, hiper-androgenemia e resistência à insulina. A reação de hiper-insulinemia e doença cardiovascular é bem conhecida, assim como também o risco de resultar com diabete mellitus. A resistência à insulina tem um importante papel na patogénesis do ovário policístico e, por isto, permite-se o uso de remédios sensibilizantes à insulina. Na última década foram desenhados diversos estudos sobre o uso destes fármacos no ovário policístico, isto favorece sua recomendação clínica. O tratamento do ovário policístico inclui objetivos de atenção a curto prazo, como o da infertilidade e controle do excesso de androgênios, assim como a longo prazo prevenir o câncer do endométrio e tratar o síndrome dismetabólico com seu respetivo risco de diabete mellitus tipo 2 e doença cardiovascular. A revisão justifica o uso racional dos medicamentos sensibilizantes à insulina para tratar os dois objetivos com sucesso no ovário policístico.

**Palavras chave:** resistencia à insulina, sensibilizantes da insulina, ovário policístico.

**L**a posibilidad de que la resistencia a la insulina tenga implicaciones trascendentales en la patogénesis del ovario poliquístico debe evaluarse, al igual que el uso de sensibilizantes a la insulina. El tratamiento del ovario poliquístico incluye objetivos de corto plazo, como la infertilidad y el control del exceso de andrógenos, y a largo plazo la prevención del cáncer de endometrio, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Esta revisión trata de justificar la utilización de sensibilizantes a la insulina en el tratamiento del ovario poliquístico debido a que se relaciona con los trastornos mencionados.<sup>1</sup>

## OVARIO POLIQUÍSTICO

El ovario poliquístico afecta del 6 al 10% de las mujeres en edad reproductiva y es, sin duda, la causa más frecuente de infertilidad por anovulación.<sup>1</sup> En la actualidad se define como la representación en el ovario de un trastorno hormonal sistémico, que se distingue por hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, anovulación e infertilidad. Si bien se describió hace más de medio siglo, aún se desconoce la causa subyacente. Su diagnóstico se basa en manifestaciones clínicas (oligomenorrea, amenorrea, infertilidad, obesidad e hiperandrogenismo), bioquímicas y ultrasonográficas. El perfil endocrino de mujeres con ovario poliquístico se caracteriza por concentraciones séricas elevadas de andrógenos ováricos y suprarrenales, anomalías en la secreción de gonadotropinas (LH-FSH), incremento relativo en las concentraciones de estrógenos (especialmente estrona) derivado de la conversión de andrógenos, concentraciones reducidas

de globulina fijadora de esteroides sexuales (SHBG) y, por lo general, concentraciones elevadas de prolactina e insulina.<sup>2</sup> El diagnóstico ultrasonográfico de ovario poliquístico se realiza cuando el ovario tiene 10 o más quistes periféricos de 2 a 8 mm de diámetro, con engrosamiento cortical.<sup>3</sup>

## FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA DE LA POLIQUISTOSIS

### Resistencia a la insulina

En la actualidad se considera el origen de la mayor parte de las manifestaciones del ovario poliquístico. Dada su importancia se refiere más adelante en un apartado especial.

### Secreción de gonadotropinas

Es distintiva la secreción inapropiada de gonadotropinas con secreción elevada de LH y FSH relativamente baja;<sup>4</sup> ésta se describió en 1970. Del 55 al 75% de las mujeres con ovario poliquístico tienen relación de LH/FSH. Se ha reportado que estas alteraciones neuroendocrinas se inician desde la pubertad y se atenúan con la obesidad. Las concentraciones desproporcionalmente reducidas y constantes de FSH en mujeres con ovario poliquístico podrían representar la alteración decisiva responsable de la interrupción folicular.<sup>5</sup> A diferencia de la fase folicular temprana normal, la concentración de FSH puede reducirse incluso en 30% en mujeres con este problema. Debido a que para iniciar la foliculogenésis se requiere aumento de la concentración de FSH del 30%, en relación con la concentración de la fase lútea, la persistencia de una concentración inalterada de FSH podría ser el factor determinante de la interrupción del desarrollo folicular.<sup>6</sup> Los datos disponibles sugieren que las concentraciones relativamente fijas de FSH también se relacionan con alta frecuencia de pulsos de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH); esto, a su vez, induce mayor secreción de LH que de FSH. La función alterada del eje GnRH-LH explica algunos síntomas del ovario poliquístico: 1) las concentraciones relativamente bajas de FSH conducen a la maduración folicular ineficiente o incompleta; 2) las concentraciones elevadas de LH llevan a la hiperplasia de las células de la teca, lo que incrementa la secreción de andrógenos.

\* Departamento de Medicina de la Reproducción Humana, Dirección de Investigación y enseñanza, Hospital Juárez de México, SS. México, DF.

Correspondencia: Dr. Aquiles R. Ayala. Director de investigación y enseñanza, Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional núm. 5160, Edificio E, Col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF, México.

Recibido: octubre, 2004. Aceptado: mayo, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Hiperandrogenemia e hiperandrogenismo

Casi todas las mujeres con ovario poliquístico tienen concentraciones circulantes exageradas de andrógenos de origen suprarrenal y ovárico. En el ovario se demuestra la falta de regulación del citocromo P450c17 y en la suprarrenal hiperestimulación de la P450C17,<sup>7</sup> 3 $\beta$  y 17 $\beta$ -hidroxiesteroid deshidrogenasa, así como disminución de la actividad de la 17,20 liasa. En diversos estudios se ha encontrado que la actividad de la aromatasa es mayor en ovarios poliquísticos que en los normales, esto podría explicar el estrogenismo persistente observado en esta enfermedad.

### Alteraciones de la reproducción

En la práctica clínica es común que las mujeres con ovario poliquístico tengan infertilidad (74%), irregularidades menstruales, como sangrado disfuncional (29%), amenorrea (51%), hiperandrogenismo (69%) y virilización (21%).<sup>8</sup> Con frecuencia, la anovulación se relaciona con infertilidad y sangrado disfuncional (oligomenorrea o amenorrea). Las alteraciones menstruales de pacientes con este padecimiento se inician con la menarquia y, aunque la amenorrea puede ocurrir, se manifiesta como oligomenorrea. El porcentaje de ovario poliquístico con menstruaciones regulares se incrementa con la edad, incluso en 70% entre los 39 y 41 años. La infertilidad es el problema principal; no obstante, al lograrse un embarazo pueden surgir otros problemas reproductivos, como el aborto. El porcentaje de abortos en mujeres que sufren esta enfermedad es aproximadamente del 30%. Aún se desconoce el mecanismo exacto; sin embargo, las concentraciones elevadas de LH y andrógenos son causa de una pobre historia reproductiva.<sup>9</sup> El ambiente endocrino desfavorable al que se exponen los folículos puede contribuir al bajo porcentaje de embarazos, debido a que se afecta la calidad del ovocito y la eficacia de la fase lútea. En este síndrome la resistencia a la insulina puede considerarse factor de riesgo para diabetes gestacional y su prevalencia va del 40 al 46%.<sup>10</sup> Se ha reportado relación con la resistencia a la insulina y trastornos hipertensivos del embarazo. La resistencia a la insulina, la obesidad y el riesgo incrementado de diabetes gestacional en pacientes con ovario poliquístico sugieren que las complicaciones hipertensivas

pueden ser comunes en la gestación. La preeclampsia es más frecuente en pacientes con este padecimiento que en mujeres sanas (figura 1).

### CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO EN LA SALUD

#### Hipertensión

Ésta se relaciona con insulinorresistencia independiente de la obesidad. Algunos estudios señalan incremento del riesgo para hipertensión en pacientes con ovario poliquístico.

#### Dislipidemia e inhibición de la fibrinólisis

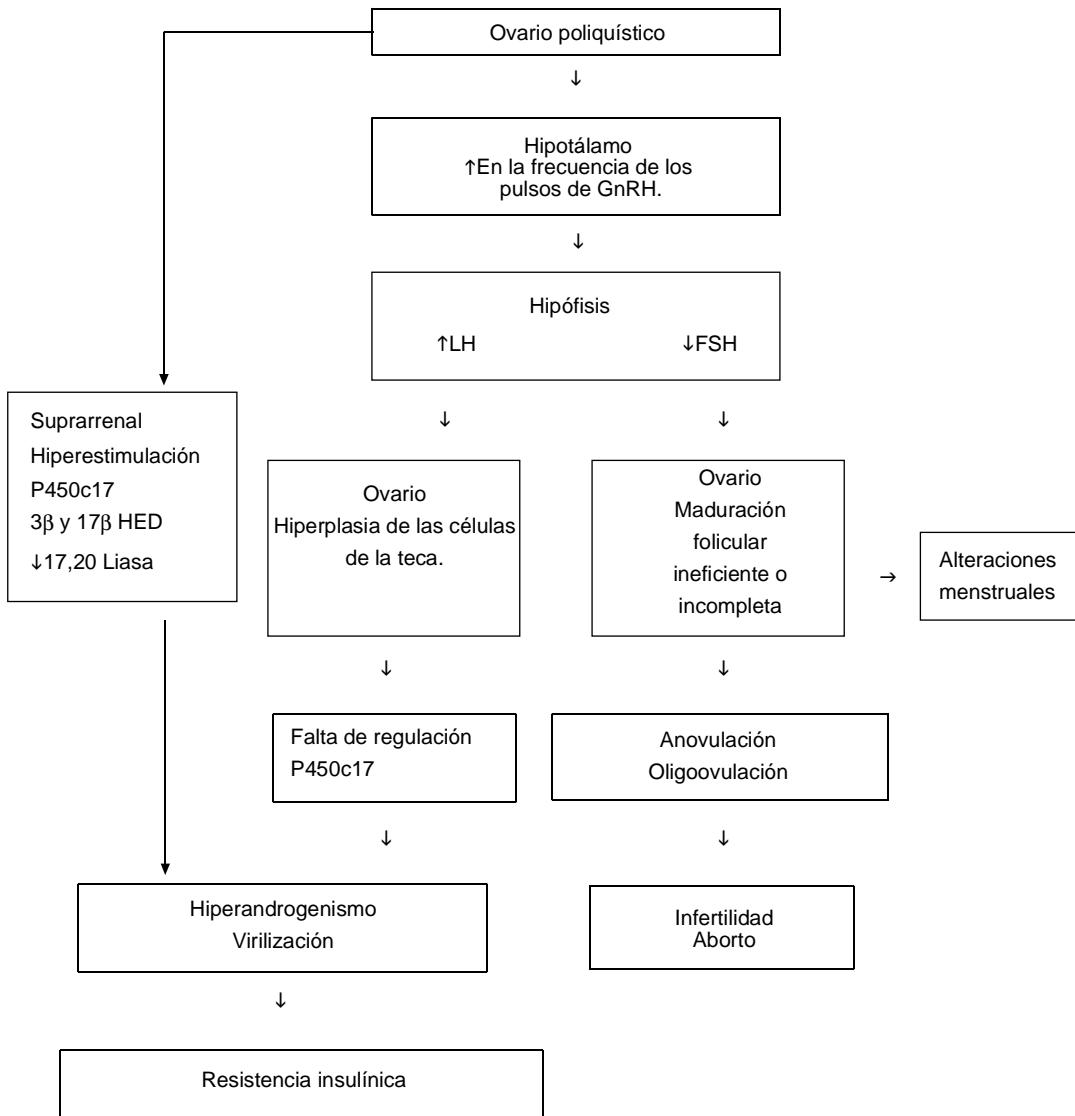
La resistencia a la insulina se manifiesta con un perfil de lípidos desfavorable, caracterizado por bajas concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y concentraciones altas de triglicéridos. En varios estudios se ha examinado la relación entre ovario poliquístico y dislipidemia. Se observa que las pacientes con este padecimiento tienen concentraciones elevadas de LDL y triglicéridos, con disminución de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL). La insulinorresistencia se observa en trombosis acentuada por incremento de la coagulación e inhibición de la fibrinólisis. El inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) es un potente inhibidor de la fibrinólisis. Se reportan concentraciones elevadas de PAI-1 en mujeres obesas, delgadas y con ovario poliquístico; esto, a su vez, demuestra que hay una correlación directa con la insulinorresistencia. Asimismo, se observan concentraciones altas de fibrinógeno, un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular en pacientes con ovario poliquístico.

#### Enfermedad cardiovascular

Las mujeres con ovario poliquístico tienen aumento en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, como: obesidad, hiperinsulinemia, hipertensión, dislipidemia e inhibición de fibrinólisis. Por ende, se juzgan con riesgo elevado de sufrir enfermedad cardiovascular.

#### Diabetes mellitus

La insulinorresistencia se considera el factor de mayor riesgo para la diabetes tipo 2 en pacientes con ovario



**Figura 1.** Fisiopatología del ovario poliquístico.

poliquístico.<sup>11</sup> Otros factores de riesgo son: disfunción de la célula b del páncreas, obesidad y predisposición familiar. Todas las mujeres que sufren de ovario poliquístico y que resultan con diabetes mellitus tipo 2 tienen 80% de antecedentes familiares, lo cual sugiere que la historia familiar de la diabetes magnifica los defectos de la insulina relacionados con dicho síndrome.<sup>12</sup>

#### Enfermedad endometrial

El riesgo de hiperplasia endometrial en el síndrome de ovario poliquístico es del 35.5%, e influye

negativamente por varios factores: obesidad, falta de oposición a los estrógenos e infertilidad.<sup>13</sup> Es difícil establecer el verdadero riesgo de la enfermedad endometrial en el ovario poliquístico, pues los estudios actuales están limitados a un pequeño grupo de pacientes con cáncer endometrial y ovario poliquístico; sin embargo, la obesidad, la hiperinsulinemia y el desequilibrio hormonal son factores que incrementan el riesgo de cáncer endometrial en mujeres con este síndrome. Desde el punto de vista clínico, se acepta que en las pacientes con ovario poliquístico,

concomitante con oligomenorrea o amenorrea, se induzca el sangrado para prevenir la hiperplasia.

#### Cáncer de mama y cáncer de ovario

Aún no se demuestra la relación entre cáncer de ovario, cáncer de mama y ovario poliquístico, aunque existen hallazgos epidemiológicos de dicha relación. Asimismo, se argumenta que el ovario poliquístico es un factor protector en contra del cáncer de mama y de ovario.

#### RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina se define como el estado de la célula, tejido u organismo que requiere mayor cantidad de insulina para producir una respuesta cuantitativamente normal en la utilización de glucosa, lo que ocasiona aumento de la secreción de insulina por las células b del páncreas e hiperinsulinemia compensatoria.<sup>14</sup> A largo plazo, la hiperinsulinemia supera la resistencia a la insulina y las concentraciones de glucosa se mantienen normales. Si la respuesta compensatoria de las células b declina, se produce insuficiencia de insulina absoluta o relativa, lo que origina la diabetes mellitus tipo 2. Reaven<sup>14</sup> denominó diversas alteraciones relacionadas con la resistencia a la insulina, como: síndrome X, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas de ácido úrico, PAI-1, fibrinógeno y disfunción endotelial que se asocia con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.<sup>15</sup>

Las primeras observaciones clínicas que relacionaron al hiperandrogenismo con la resistencia a la insulina se remontan a 1921, cuando Achard y Thiers describieron mujeres con intolerancia a la glucosa e hirsutismo.<sup>16</sup> En 1976, Khan describió los síndromes de resistencia a la insulina tipo A y B y acuñó el término HAIR-AN para describir la relación de la resistencia a la insulina con acantosis nigricans y el hiperandrogenismo. Sin embargo, en 1980, Burghen y colaboradores observaron un vínculo positivo entre las concentraciones de insulina y los andrógenos en mujeres con ovario poliquístico. A pesar de que la resistencia a la insulina se relaciona con obesidad, también hay mujeres con ovario poliquístico y peso normal. Por ende, las mujeres obesas, de peso normal y con ovario

poliquístico tienen mayor resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que las mujeres sanas de la misma edad y peso. Debido a que la resistencia a la insulina influye en la fisiopatología de la diabetes, las mujeres con ovario poliquístico parecen tener riesgo elevado de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.<sup>17</sup>

#### DIAGNÓSTICO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Las pruebas para diagnosticar la resistencia a la insulina incluyen: 1) Prueba con pinza euglucémica: requiere equipo adecuado y personal debidamente capacitado. Se aplica una infusión de insulina intravenosa a ritmo constante para alcanzar concentraciones fisiológicas suprabasales de glucosa. La glucemia se monitoriza con regularidad y se aplican infusiones de glucosa en cantidades variables para mantener constante la concentración de la misma. Cuando las cantidades de glucosa se estabilizan, se dividen entre la concentración de insulina y se denomina sensibilidad a la insulina. Esta prueba se considera el “estándar de oro” para medir la acción insulínica. 2) Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa: ésta consiste en la aplicación intravenosa de una cantidad fija de glucosa, seguida de tomas seriadas de sangre durante 180 minutos, mide la glucosa e insulina plasmática para determinar la sensibilidad hormonal. 3) Curva de tolerancia a la glucosa oral. Esta prueba es fácil de realizar; sin embargo, diversos factores pueden influir en sus resultados: hora del día, ingestión de carbohidratos, actividad física y alteraciones gastrointestinales.<sup>18</sup>

Para evitar las limitantes señaladas, en la práctica diaria pueden utilizarse índices basados en la medición de insulina y glucosa en ayuno. A continuación, se describe un ejemplo: paciente de 30 años de edad, con antecedentes de opsomenorrea desde la menarquia, hirsutismo (índice de Ferriman-Gallwey 15), obesidad grado 1, acantosis nigricans, dislipidemia, hipotiroidismo y ovarios poliquísticos. Glucosa: 76 mg/dL e insulina 19.5 µg/mL. Hay una fórmula simple para determinar el grado de resistencia: glucosa/insulina = 4.5, lo cual indica resistencia insulínica. Al despejar los valores se obtiene glucosa 76.0/insulina 19.5 = 3.89; por tanto,

se confirma la resistencia a la insulina (sensibilidad y especificidad del 95 y 84%, respectivamente).<sup>19,20</sup>

El cuadro 1 muestra los hallazgos clínicos y bioquímicos de la resistencia insulínica. Estos hallazgos ayudan al médico a identificar a las mujeres con alto riesgo de resistencia a la insulina.

**Cuadro 1.** Hallazgos clínicos y bioquímicos que sugieren resistencia a la insulina

- Índice de masa corporal > 27
- Índice cintura cadera > 0.85
- Pliegue cutáneo subescapular > 50 mm
- Cintura > 100 cm
- Acantosis nigricans
- Amenorrea
- Insulina en ayuno > 30 mU/L
- Relación glucosa:insulina < 4.5
- Triglicéridos séricos > 5.5 mmol/L

Adaptado de: De Leo y colaboradores<sup>2</sup> y Barbieri<sup>17</sup>

## FISIOPATOGENIA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina se define como un estado patológico en el que las células blanco no responden a las concentraciones habituales de insulina circulante. Estas alteraciones son secundarias a defectos en los receptores de insulina, alteraciones en los sitios de unión de los receptores de insulina o a defectos en las señales de transducción.

### Receptor de insulina

El receptor de insulina es heterotetramérico, está compuesto por dos subunidades extracelulares, a las que se une la insulina, y dos subunidades b transmembrana. La unión de la insulina a su receptor inicia la actividad intracelular a través de la tirosín cinasa. Esta autofosforilación del receptor cinasa activa sustratos proteínicos intracelulares conocidos como sustratos del receptor de insulina (IRSs). Éstos comprenden una familia de proteínas (IRS1-IRS4) cuya función es: activar otras moléculas; amplificar y diversificar la señal generada por la insulina; promover la utilización de glucosa y aminoácidos, lo mismo que la síntesis de glucógeno, lipogénesis y mitogénesis. Cualquier cambio en el receptor de insulina puede alterar la respuesta celular a la

misma y provocar la resistencia. Los receptores de insulina han sido ampliamente identificados en células de la granulosa, de la teca y del estroma ovárico. Existen muchos factores que pueden alterar la expresión del receptor insulínico y su regulación en el ovario, como la misma insulina, IGFs y las hormonas sexuales.

### Sitios de unión de insulina

Diversos estudios sugieren que existe deficiencia cuantitativa de los sitios de unión de la superficie celular de la insulina, que en un inicio se demostró en fibroblastos, células sanguíneas y, por último, en adipocitos. Sin embargo, aún no se comprueba que esta alteración desempeñe un papel determinante en el desencadenamiento de la resistencia insulínica.

### Defectos de la señal de insulina postunión al receptor

Otro mecanismo que participa en la patogénesis de la resistencia a la insulina es el que se genera en las señales de transmisión postunión, como: 1) Deficiencia en la autofosforilación de la tirosín cinasa, causada por la serín cinasa. Esta última desempeña un papel importante en la regulación de la enzima P450c17 que interviene en la síntesis de esteroides sexuales. La alteración en la fosforilación de la tirosín cinasa puede ser causa de insulinorresistencia e hiperproducción androgénica; sin embargo, esto no se ha comprobado. 2) Disminución de la expresión de la IRS1-IRS4, mediadores de la activación de fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3K) que estimulan el transporte de glucosa, síntesis de carbohidratos y proteínas, en especial en el músculo esquelético. 3) Diversas alteraciones en la expresión del GLUT-4 (transportador de glucosa insulinorregulado, localizado en el adipocito y músculo esquelético).

## RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL OVARIO POLIQUÍSTICO

La hiperinsulinemia secundaria a la resistencia insulínica desempeña un papel definitivo en la génesis del ovario poliquístico; sin embargo, el problema principal es explicar por qué los ovarios de una paciente con resistencia a la insulina permanecen sensibles a ésta. Algunas teorías

proponen que: *a)* la resistencia a la insulina sólo ocurre en algunos tejidos, por tanto, el ovario puede estar exento de esta resistencia; *b)* el mecanismo de acción de la insulina en los ovarios tiene participación de los inositolglícanos y no de la cascada de tiroxín fosfato; esto, a su vez, indica que todas las señales de transducción generadas por la insulina son diferentes en el ovario.

Cualquiera que sea la patogénesis de la resistencia a la insulina, la resultante será hiperinsulinemia relacionada con las principales manifestaciones de ovario poliquístico.

#### **Hiperandrogenismo ovárico funcional**

En el ambiente ovárico la insulina estimula la esteroidogénesis en las células de la granulosa y de la teca. En las primeras aumenta la actividad de aromatasa y en las segundas actúa como co-gonadotropina; incrementa las concentraciones de la enzima P450c17, así como la afinidad de los receptores de LH e IGF-1; estimula la secreción de LH e inhibe la síntesis y secreción de la proteína ligadora de IGF (IGF-BP) y SHBG. Todo esto aumenta la secreción de andrógenos ováricos.

#### **Hiperandrogenismo suprarrenal**

El mecanismo mediante el cual se produce el hiperandrogenismo suprarrenal en pacientes con ovario poliquístico es: *1)* Hiperestimulación de la enzima P450c17, favorecida por concentraciones séricas elevadas de insulina e IGF-1; *2)* Hiperestimulación por hiperinsulinemia de la 3 $\beta$ -HSD (que convierte 17OH progesterona a 17OH-pregnenolona) y de la 17 $\beta$ -HSD (que convierte la testosterona a androstenediona); *3)* Disminución de 17,20 liasa (que convierte la androstenediona en 17OH-progesterona) secundaria a la elevación de la insulina.

#### **Obesidad**

Se sabe que la obesidad es un factor de riesgo para la resistencia a la insulina. Aún se desconoce la causa por la que el tejido graso desencadena resistencia a la insulina. Se han propuesto algunas teorías como: distribución del tejido graso preferentemente central y producción elevada de ácidos grasos libres con TNF $\alpha$  que alteran directamente la acción intracelular de la insulina.

#### **Anovulación y trastornos menstruales**

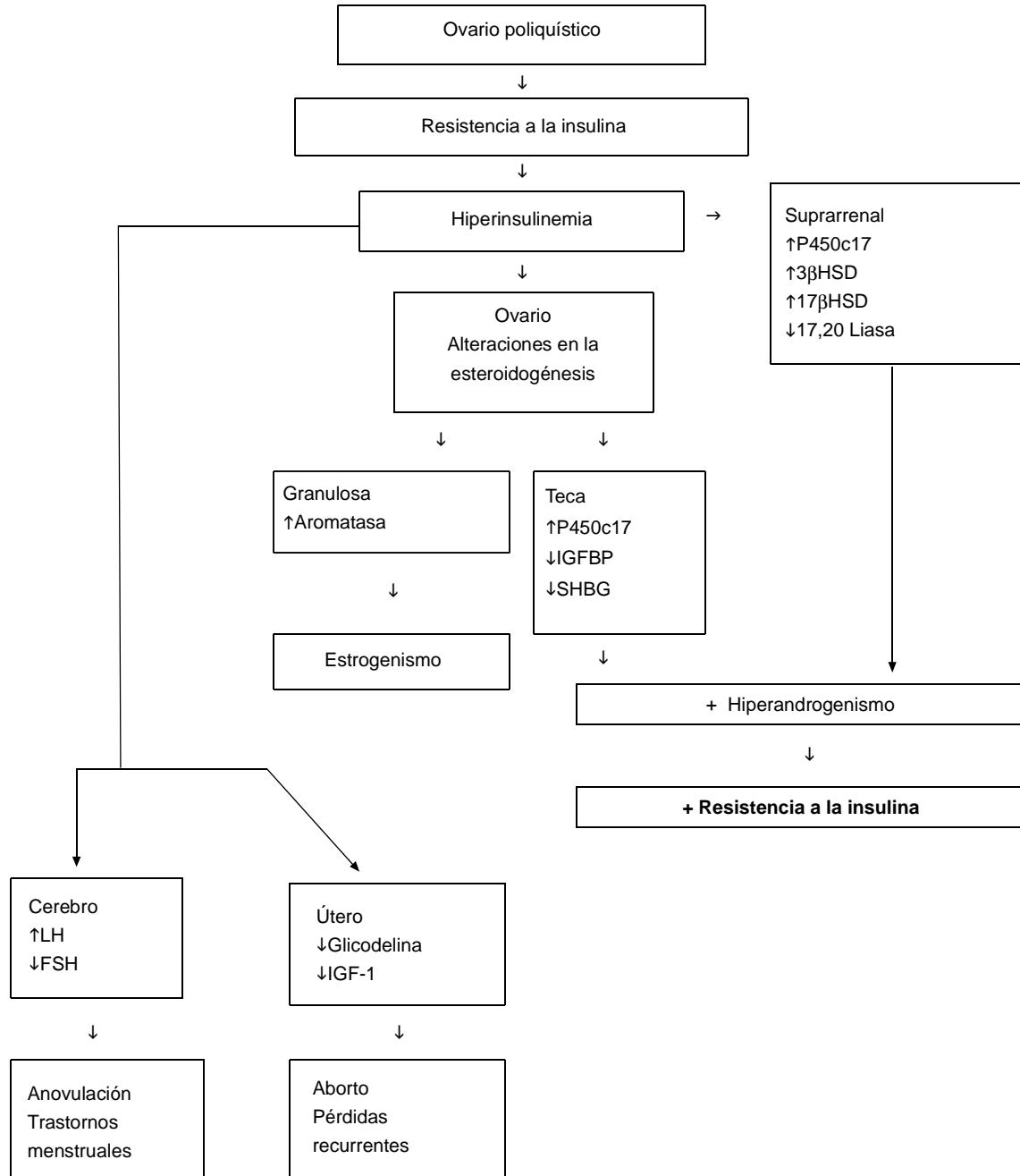
Está demostrado que la insulina penetra en el cerebro y se han identificado receptores insulínicos en varias partes del mismo, principalmente en el hipotálamo y en la hipófisis. Diversos estudios sugieren que las concentraciones elevadas de insulina inhiben la secreción de gonadotropinas y alteran su respuesta a GnRH. En cuanto a LH, disminuyen sus valores y se altera la amplitud de sus pulsos. Cuando la FSH disminuye o inhibe su secreción, se detiene el crecimiento y la maduración folicular. Ambos mecanismos conducen a la anovulación y oligoamenorrea o amenorrea.

#### **Abortos y pérdidas recurrentes de la gestación**

En la actualidad se considera que la hiperinsulinemia es causa de pérdida temprana de la gestación, ya que disminuye la secreción de glicodelina (proteína sintetizada por las glándulas endometriales) y de IGF-1 en el endometrio. La primera desempeña un papel importante en la protección del embrión en contra de la respuesta inmunológica materna durante el periodo de implantación, por lo que su disminución produce un ambiente inmunológico hostil para el producto. Mientras tanto, IGF-1 ejerce acción paracrína relacionada con la adhesión del producto al endometrio (figura 2).

#### **PAPEL DE LOS HIPOGLUCEMIANTES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO**

El reconocimiento de la resistencia a la insulina como factor principal desencadenante de la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico propició el uso de medicamentos hipoglucemiantes por ser "sensibilizantes de insulina". De éstos, la metformina (biguanida) es el agente más estudiado para tratar dicho padecimiento. Demostró ser útil para tratar la anovulación y eficaz en la prevención del aborto recurrente, además de dar protección cardiovascular, regular los lípidos y activar el PAI-1. Otra ventaja de la metformina es la reducción del riesgo de sufrir diabetes tipo 2. Existen otros medicamentos, como las tiazolidinedionas, cuyos efectos son similares a la metformina pero su uso es



**Figura 2.** Fisiopatogenia de la resistencia a la insulina en el ovario poliquístico.

limitado debido a sus efectos teratogénicos. Hoy en día existen algunos medicamentos en proceso experimental, como: diazóxido, acarbosa, somatostatina y D-chiro-inositol cuya utilidad aún no ha sido comprobada.

### METFORMINA

Es un hipoglucemiante que se descubrió en 1957, de la familia de las biguanidas, cuyo mecanismo de acción no es del todo conocido; sin embargo, se sabe que inhibe la producción hepática de glucosa del 9 al 30% y aumenta su utilización periférica.<sup>21,22</sup> Asimismo, disminuye las concentraciones de ácidos grasos libres, inhibe la gluconeogénesis en el hígado y la glucólisis en el tejido graso. Incrementa la sensibilidad a la insulina en el tejido periférico y favorece la utilización de glucosa por su mecanismo no oxidativo, el cual, a su vez, incluye su almacenamiento como glucógeno, conversión a lactato e incorporación a triglicéridos. Facilita la traslocación de la glucosa en sus transportadores, como GLUT-4, a nivel intracelular. Algunos estudios señalan que favorece la unión de la insulina a sus receptores, principalmente en células sanguíneas; sin embargo, hay autores que indican que la metformina es capaz de atravesar la membrana y estimular directamente la actividad de tirosín cinasa.

### Efectos adversos y toxicidad

Por lo general, ocurren en 30% de los casos y son de origen gastrointestinal, como: náusea, vómito, diarrea, malestar abdominal, anorexia y sabor metálico en la boca. Otros efectos adversos consisten en malabsorción del ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>; sin embargo, no representan síntomas clínicos graves. El peor efecto de la metformina es la acidosis láctica, pues la padecen 5 de cada 100,000 pacientes y se relaciona con mortalidad del 50%.<sup>21,22</sup> Los criterios de exclusión para su prescripción son: enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca o respiratoria, alcoholismo e insuficiencia renal. La metformina no debe administrarse si la creatinina sérica es mayor de 1.4 mg/dL. Aún no se demuestra actividad teratogénica, por lo que puede utilizarse con seguridad durante el embarazo.

### Efectos en la resistencia a la insulina

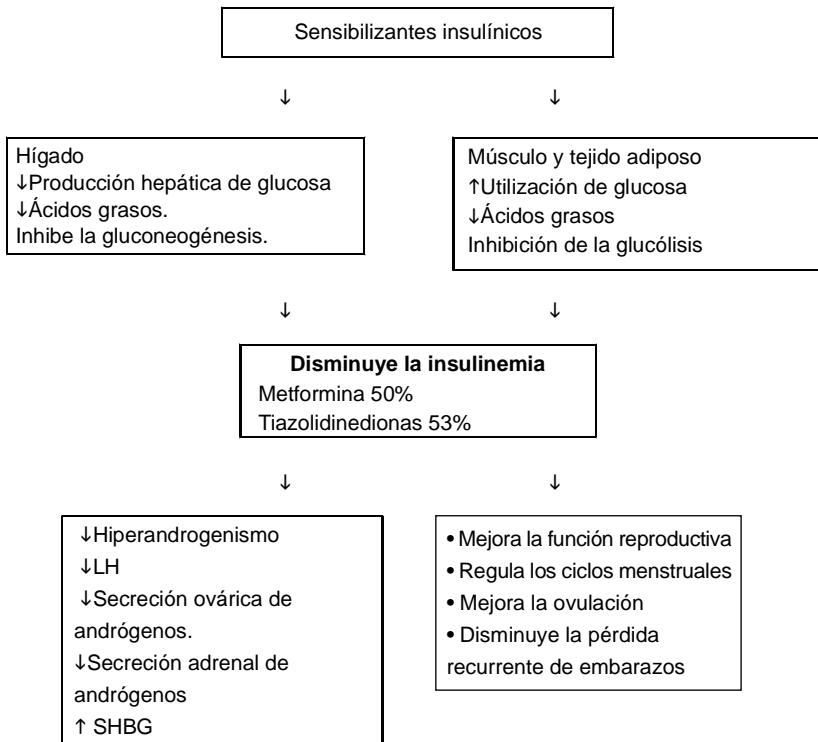
Produce reducción de la hiperinsulinemia debido a la disminución de la producción de glucosa hepática y al aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. De igual forma, reduce las concentraciones de ácidos grasos libres, los cuales desempeñan un papel importante en la patogenia de la resistencia a la insulina. Dado que el índice cintura-cadera disminuye en los pacientes tratados con metformina, se cree que su mayor efecto reside en la movilización del tejido graso.<sup>23</sup>

Se sabe que sólo 50% de las pacientes con ovario poliquístico reaccionan al tratamiento con metformina. Debido a que muchas mujeres con insuficiencia tienen índice de masa corporal > 30, se sugiere tratamiento coadyuvante en la reducción ponderal a fin de mejorar la sensibilidad a la insulina inducida por metformina (figura 3).

### Efectos en el hiperandrogenismo

Los efectos positivos de la metformina en el hiperandrogenismo de pacientes con ovario poliquístico se deben a: a) disminución de la secreción hipofisaria de LH; b) reducción de la secreción ovárica de andrógenos; c) decremento de la secreción adrenal de andrógenos; d) incremento de las concentraciones de SHBG.

Luego de ocho semanas de tratamiento con metformina, las concentraciones de testosterona disminuyen en 60%, las de androstenediona en 50% y las de DHEA-S en 40%; mientras que las concentraciones de SHBG aumentan en 23%. Diversos autores señalan que la capacidad de la metformina para disminuir los andrógenos reside en que incrementa la actividad tirosina de su receptor para insulina y disminuye la actividad enzimática esteroidogénica. El efecto de este fármaco en la secreción suprarrenal se debe a la disminución en la actividad del P450c17, además de que la reducción de la insulinenia se relaciona con decremento de la 17 αOH y 17,20 liasa. A pesar de que la metformina influye positivamente en el hiperandrogenismo, su efecto en el acné e hirsutismo es mínimo, lo que sugiere que éstos no dependen de la resistencia a la insulina (figura 3).



**Figura 3.** Efectos de los sensibilizantes insulínicos en el ovario poliquístico y la resistencia a la insulina

#### Efectos en la función reproductora

La irregularidad menstrual es uno de los principales síntomas del ovario poliquístico y su gravedad refleja el grado de resistencia a la insulina. Se ha reportado mejoría significativa en la frecuencia del sangrado menstrual luego de seis meses de tratamiento con metformina, y se ha logrado la regularización de los ciclos menstruales ovulatorios en 86% de los casos. Esto es secundario a la disminución de la hiperinsulinemia, lo que induce la mejoría en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

El medicamento de primera línea para inducir la ovulación en pacientes con este padecimiento es el citrato de clomifeno, con éxito en 75% de los casos, a dosis de 50 y 100 mg/día y máxima de 250 mg/día. El 25% restante es resistente al clomifeno y, por lo regular, son pacientes obesas con mayor índice de resistencia a la insulina. La administración de metformina durante cinco semanas previas a la estimulación con clomifeno aumenta en 10 veces la sensibilidad a la ovulación (éxito incluso del 90%). En pacientes que requieren

estimulación con gonadotropinas exógenas, el uso de metformina disminuye el número de folículos reclutados y, por ende, reduce el número de embarazos múltiples. En pacientes que requieren fertilización *in vitro* o ICSI, el tratamiento combinado con metformina y gonadotropinas parece tener mejores resultados (éxito del 30 al 70%). A pesar de que la metformina ha demostrado su utilidad para mejorar los índices de ovulación, los medicamentos convencionales para su inducción deben corresponder a la primera línea de tratamiento y la prescripción de sensibilizantes a la insulina tiene lugar sólo como tratamiento coadyuvante en pacientes resistentes con ovario poliquístico.

Durante el embarazo la metformina ha demostrado ser un medicamento no teratogénico. En pacientes con ovario poliquístico y resistencia a la insulina el porcentaje de pérdida recurrente de la gestación es de 8.8 con este fármaco, en comparación con 41.9 en pacientes sin tratamiento. Esto se debe a que la metformina incrementa las concentraciones circulantes de glicodelina y favorece el ambiente endometrial para

**Cuadro 2.** Efectos de la metformina y las tiazolidinedionas en la función reproductora de pacientes con ovario poliquístico

|  | Metformina<br>(%)   | Tiazolidinedionas<br>(%) |
|--|---------------------|--------------------------|
| Regularización de ciclos menstruales                   | 25-100 <sup>3</sup> | NR                       |
| Frecuencia de ciclos ovulatorios espontáneos           | 38-96 <sup>3</sup>  | 50-61 <sup>3</sup>       |
| Inducción de la ovulación                              | 34-86 <sup>3</sup>  | NR                       |
| Ovulación relacionada con CC                           | 34-96 <sup>3</sup>  | NR                       |
| Ovulación relacionada con gonadotropinas               | 64-94 <sup>3</sup>  | NR                       |
| Éxito de embarazo                                      | 3-56                | 5-8 <sup>3</sup>         |
| Embarazo asociado con CC                               | 4-67                | NR                       |
| Embarazo relacionado con gonadotropinas, FIVTE o ICSI  | 16-78 <sup>3</sup>  | NR                       |
| Disminución del riesgo de pérdida gestacional temprana | 30-60 <sup>3</sup>  | NR                       |

NR: no reportado; FIVTE: fertilización *in vitro* con transferencia de embriones; ICSI: inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

la nidación del óvulo fecundado. Otros estudios sugieren que la prescripción de este medicamento en pacientes con ovario poliquístico y resistencia a la insulina durante el embarazo disminuye el riesgo de sobrepeso y diabetes gestacional en 10 veces, así como el riesgo de padecer enfermedades hipertensivas durante el mismo (cuadro 2).

#### Otros efectos

El uso de metformina por espacio de seis meses disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular, reduce la tensión arterial y mejora el perfil de lípidos, aunque este efecto es mínimo.<sup>3</sup>

#### TIAZOLIDINEDIONAS

Son un nuevo grupo de fármacos antidiabéticos orales que aumentan los efectos de la insulina en los tejidos periféricos. El medicamento más conocido es la troglitazona, que fue retirado del mercado en el 2000 por su alta toxicidad hepática; no obstante, existen nuevos medicamentos como la rosiglitazona y la pioglitazona que han demostrado inocuidad.

#### Mecanismo de acción

Estos medicamentos mejoran la glucemia y reducen la insulinemia al aumentar la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, como el músculo esquelético y tejido adiposo. En las células se unen a un receptor

PPAR $\gamma$  (receptor activador proliferador del peroxisoma), localizado en el núcleo celular, predominantemente expresado en el tejido adiposo, músculo e hígado. Éste regula la transcripción de diversas señales de respuesta a la insulina, las cuales controlan el metabolismo de la glucosa y los lípidos. El funcionamiento de estos receptores no aclara el mecanismo de acción de dichos medicamentos. Se sabe que disminuyen la gluconeogénesis hepática y que producen efectos adicionales en las células del tejido graso; esto, a su vez, disminuye los ácidos grasos libres y de TNF $\alpha$ . Los ácidos grasos libres suprimen la utilización de glucosa en el tejido esquelético y aumentan la producción de glucosa en el hígado. El TNF $\alpha$  interfiere con la acción de la insulina y reduce la autofosforilación de tirosina en el receptor de insulina.

#### Efectos adversos y toxicidad

Los principales efectos adversos son: náusea, diarrea, aumento de peso, edema y debilidad. También puede haber disminución en la cuenta de neutrófilos, hemoglobina y hematocrito, secundario al efecto dilucional por la acumulación de líquidos. El más grave de sus efectos es la toxicidad hepática, la padecen 1 de cada 8,000 a 20,000 pacientes. Se recomienda la vigilancia de la función hepática cada seis meses mientras el paciente está bajo tratamiento. Estos medicamentos son teratogénicos y se clasifican en medicamentos categoría C.

### Efectos de la resistencia a la insulina

Sus efectos son similares a los de la metformina; sin embargo, dependen de la dosis pues se observan mejores efectos cuando ésta se incrementa. Se ha reportado disminución de la glucosa y de la insulinenia en 53% de los casos, después de tres meses de tratamiento. Sus efectos en la glucosa e insulina se deben a su acción directa en la glucosa hepática y al aumento de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, en especial el músculo esquelético y el tejido adiposo (figura 3).

### Efectos del hiperandrogenismo

Todos los estudios que han examinado a las tiazolidinedionas refieren efecto positivo en el hiperandrogenismo después de tres meses de tratamiento. Reducen los andrógenos mediante las siguientes acciones: 1) disminuyen la secreción gonadotrópica por la hipófisis; 2) reducen la secreción androgénica del ovario, 3) disminuyen la secreción androgénica por la suprarrenal y 4) aumentan las concentraciones de SHBG. La reducción en la resistencia a la insulina y de la hiperinsulinemia influye en su efecto terapéutico; sin embargo, pueden tener efectos directos en el ovario. Después de tres meses de tratamiento las concentraciones de testosterona se reducen en 37.8%, las de SHBG se elevan en 71.5% y las de LH disminuyen en 69% (figura 3).

### Efectos en la función reproductora

El 57% de las pacientes con ovario poliquístico, tratadas con tiazolidinedionas, ovula durante dos a cuatro meses. La eficacia de estos medicamentos se relaciona con el IMC, ya que los mayores índices de ovulación y de regulación de los ciclos menstruales se observan en pacientes con  $IMC < 30$ . A diferencia de la metformina, aún no se estudia su utilización para favorecer el embarazo debido a su efecto teratogénico. El éxito de la regulación de las menstruaciones y la ovulación es del 83% (cuadro 2).

### Efectos en los trastornos metabólicos

Estos fármacos se relacionan con notables cambios en la tensión arterial, reducciones sustanciales en las concentraciones de triglicéridos y en las de ácidos grasos libres.

Se carece de estudios recientes que establezcan la superioridad de estos medicamentos en comparación con la metformina, por lo que se requieren ensayos con series más grandes que confirmen su utilidad en el ovario poliquístico. Su teratogenicidad limita su uso durante el embarazo y el aumento de volumen plasmático (incremento del 6 al 7%) lo contraindica en pacientes con insuficiencia cardiaca y renal; cuando las concentraciones hepáticas de AST se encuentran por arriba de lo normal.

## OTROS MEDICAMENTOS

### Diazóxido

Benzodiadiazina con acción adrenérgica que suprime la insulina plasmática por estimulación directa de las células  $\beta$  del páncreas, lo que provoca disminución de la insulina plasmática en 30% y aumento de la glucosa en 25%. Aún no se comprueba su efecto en las concentraciones séricas de andrógenos, pero parece ser nulo.

### Acarbosa

Disacárido sintético que inhibe, de manera reversible, la actividad de la  $\alpha$  glicosidasa en las vellosidades intestinales, impide la absorción de carbohidratos complejos y sólo permite la de monosacáridos y disacáridos; esto, a su vez, disminuye la glucosa posprandial y mejora la resistencia a la insulina en tan sólo 20% de los casos.

### Somatostatina

Péptido de 14 aminoácidos, encontrado en el tejido nervioso central y periférico, en las células  $\delta$  del páncreas y el epitelio glandular. En la hipófisis inhibe la secreción de GH, TSH, prolactina y ACTH, así como las secreciones endocrinas y exocrinas del páncreas, intestino y vesícula biliar. Actúa a través de un receptor influido por las proteínas G. Su utilidad en la paciente con ovario poliquístico consiste en disminuir la secreción de insulina por el páncreas y las concentraciones de andrógenos por inhibición hipofisaria de LH y reducción de CRH y ACTH.

### D-chiro-inositol

Es un nuevo sensibilizante insulínico que se incorpora a la membrana celular en su porción fosfolipídica, a

fin de mejorar la señal de transducción intracelular de la insulina. La utilización de este medicamento en pacientes obesas y con ovario poliquístico disminuye de manera importante la insulina; sin embargo, su uso está en fase experimental.

## CONCLUSIONES

Dado que en la actualidad la resistencia a la insulina se considera la piedra angular en la fisiopatogenia y manifestaciones clínicas del ovario poliquístico, el tratamiento para disminuir la insulinemia y mejorar la sensibilidad a la insulina es fundamental en las pacientes con ovario poliquístico y resistencia a la insulina, sin descuidar otras líneas de tratamiento, como: disminución ponderal, ejercicio, anticonceptivos y antiandrógenos. Por ende, la metformina se considera un tratamiento coadyuvante en pacientes con ovario poliquístico debido a las notables mejorías en: glucemia, insulinemia, estado hiperandrogénico, perfil metabólico y función reproductora. Las tiazolidinedionas, en especial la rosiglitazona y pioglitazona, también son eficaces en el control de la resistencia a la insulina; no obstante, su alto costo, toxicidad y teratogenicidad limitan su uso, a diferencia de la metformina. Otros medicamentos como: la acarbosa, somatostatina, D-chiro-inositol y diazóxido continúan en fase experimental, por lo que su uso clínico está limitado. Ninguno ha superado la eficacia de la metformina.

## REFERENCIAS

1. Centeno A, Hernández I, Mendoza R, et al. Ovarios poliquísticos: expresión clínica y bioquímica. Ginecol Obstet Mex 2003;71:253-8.
2. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocrin Rev 2003;24:633-67.
3. Yann R, Frederique D, Loic G, et al. Ultrasound assessment of ovarian stroma hypertrophy in hyperandrogenism and ovulation disorders: visual analysis versus computarized quantification. Fertil Steril 1995;64:307-12.
4. Taylor A, McCourt B, Martin K. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2248-53.
5. Apter D, Butzow T, Laughlin G. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2966-71.
6. Nelson V, Qin K, Rosenfield R, Wood J, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5925-33.
7. Wickenheisser J, Quinn P, Nelson V, et al. Differential activity of the cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2304-11.
8. Elting M, Korsen T, Rekers-Mombarg L, et al. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. Hum Reprod 2000;15:24-28.
9. Wang J, Davies M, Norman R. Polycystic ovary syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. Hum Reprod 2001;16:2606-9.
10. Holte J, Gennarelli G, Wide L, et al. High prevalence of polycystic and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1143-50.
11. Rajkhowa M, Neary R, Kumpatla P. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3389-94.
12. Atiomo W, Bates S, Condon J, et al. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1998;69:236-41.
13. Cheung A. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 2001;98:325-31.
14. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.
15. Pellicer A, Simón C. Cuadernos de medicina reproductiva. Hiperandrogenismos. 1<sup>a</sup> ed. Madrid: Panamericana, 1996.
16. Katz A, Nambi S, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2402-10.
17. Barbieri R. Induction of ovulation in infertile women with hyperandrogenism and insulin resistance. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1412-8.
18. Ching W, Yap C, Sian A. Clinical management of PCOS. Acta Obstet Gynaecol Scand 2001;80:689-96.
19. Ibañez L, Potau N, Ferrer A, et al. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5702-5.
20. Costello M, Eden J. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003;79:1-13.
21. Ibañez L, Valls C, Ferrer A, et al. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3595-8.
22. Nestler J, Jakubowicz D, Evans W, et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1998;338:1876-80.
23. Heard M, Pierce A, Carson S, et al. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2002;77:669-73.