



Mecanismos de acción de los agentes sensibilizantes de insulina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

Carlos G. Galindo García,* María de Jesús Vega Arias,* Imelda Hernández Marín,* Aquiles R. Ayala*

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico es una alteración endocrina común que afecta a las mujeres en edad reproductiva. Se distingue por anovulación crónica e hiperandrogenemia, quizás secundaria a resistencia a la insulina. Los agentes sensibilizantes de insulina se administran con éxito para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. La metformina es una biguanida prescrita para este padecimiento, disminuye la gluconeogénesis hepática e insulinemia, optimiza el metabolismo oxidativo y no oxidativo de la glucosa (utilización periférica) con mayor incorporación de la misma en el interior de las células; posteriormente, aumentan las globulinas transportadoras de hormonas sexuales, disminuye la concentración sérica de andrógenos libres y el hirsutismo al administrarse como terapia única durante tres a seis meses, al igual que la resistencia a la insulina y regula los ciclos menstruales en 60 al 70% de los casos. Las tiazolidinodionas son fármacos que disminuyen la concentración plasmática de glucosa (dos a tres meses), la resistencia a la insulina en el hígado y la producción de glucosa hepática. Su mecanismo está mediado por la unión y activación de los receptores activados por proliferadores peroxisomales gamma (PPAR- γ); éstos disminuyen la concentración plasmática de ácidos grasos libres, glucosa pre y postprandial, insulina y triglicéridos; incrementan las concentraciones de colesterol de alta densidad y disminuyen los de baja densidad. También, corrigen los trastornos menstruales, favorecen la ovulación y disminuyen el hirsutismo. Este estudio revisa los mecanismos de acción de las biguanidas y tiazolidinodionas como agentes que disminuyen la resistencia a la insulina, mejoran la ovulación, fertilidad e hiperandrogenemia.

Palabras clave: resistencia a la insulina, síndrome de ovario poliquístico, biguanidas y tiazolidinodionas.

ABSTRACT

Polycystic ovarian disease (PCOD) is the most important endocrine abnormality that affects women in reproductive age. It is characterized by chronic anovulation and hyperandrogenemia probably secondary to insulin resistance. Hence insulin sensitizers agents had been used in PCOD. Metformin is a biguanide used in the treatment of PCOD via decrease of hepatic gluconeogenesis and insulinemia; improvement peripheral glucose utilization, oxidative glucose metabolism, nonoxidative glucose metabolism and intracellular glucose transport. Such effects, when this drug is administered alone during 3 to 6 months, increase sex hormone binding globulin (SHBG), reduce free androgens index and hirsutism, decrease insulin resistance, and regulate menses in 60 to 70% of cases. Thiazolidinodiones are drugs that decrease insulin resistance in the liver with hepatic glucose production. Their mechanism of action is through the peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPAR- γ), that help to decrease plasmatic concentrations of free fatty acids, pre and postprandial glucose, insulin, triglycerides, increased HDL cholesterol and decreased LDL, menses return to normality, with improvement of ovulation and decreased hirsutism. It seems that by modulation and attenuation of insulin resistance, hypoglycemic agents such as metformin and thiazolidinodiones can be used effectively to treat anovulation, infertility and hyperandrogenemia.

Key words: insulin resistance, polycystic ovary syndrome, biguanides and thiazolidinodiones.

RÉSUMÉ

Le syndrome d'ovaire polykystique est une altération endocrine commune qui touche les femmes en âge reproductif. Il se distingue par anovulation chronique et hyperandrogénie, peut-être secondaire à résistance à l'insuline. Les agents insulino-sensibilisateurs s'administrent avec réussite pour le traitement du syndrome d'ovaire polykystique. La metformine est un biguanide prescrit pour cette souffrance, elle diminue la gluconéogenèse hépatique et insulinémie, optimise le métabolisme oxydatif et non oxydatif du glucose (emploi périphérique) avec majeure incorporation du même à l'intérieur des cellules ; postérieurement, les globulines qui transportent hormones sexuelles augmentent, la concentration sérique d'androgènes libres diminue, l'hirsutisme améliore lors de l'administration comme thérapie unique pendant trois à six mois, diminue la résistance à l'insuline et régule les cycles menstruels dans un 60 à 70% des cas. Les thiazolidinediones sont des médicaments qui diminuent la concentration plasmatique de glucose (deux à trois mois), la résistance à l'insuline dans le foie et la production de glucose hépatique. Son mécanisme est régulé par l'unior et activation des récepteurs activés par prolifératrices peroxy-somaux gamme (PPAR- γ) ; ceux-ci diminuent la concentration plasmatique d'acides gras libres, glucose pré et postprandial, insuline et triglycérides; augmentent les concentrations de cholestérol haute densité et diminuent ceux de basse densité. De même, ils corrigent les

troubles menstruels, favorisent l'ovulation et diminuent l'hirsutisme. Cette étude fait une révision des mécanismes d'action des biguanides et thiazolidinediones comme agents qui diminuent la résistance à l'insuline, améliorent l'ovulation, fertilité et hyperandrogénie.

Mots-clés : résistance à l'insuline, syndrome d'ovaire polykystique, biguanides et thiazolidinediones.

RESUMO

O síndrome do ovário policístico é uma alteração endócrina comum que prejudica às mulheres em idade reprodutiva. Distingue-se pela anovulação crônica e hiperandrogenemia, tal vez secundária a resistência à insulina. Os agentes sensibilizantes de insulina administram-se com êxito para o tratamento do síndrome do ovário policístico. A metformina é uma biguanida prescrita para esse padecimento, diminui a gluconeogênese hepática e insulinemia, otimiza o metabolismo oxidativo da glicose (utilização periférica) com maior incorporação da mesma no interior das células; posteriormente, acrescem as globulinas transportadoras de hormônios sexuais, diminui a concentração sérica de androgênios livres, melhora o hirsutismo ao administrar-se como terapia única durante três a seis meses, diminui a resistência à insulina e regula os ciclos menstruais em 60 ao 70% dos casos. As tiazolidinodionas são fármacos que diminuem a concentração plasmática de glicose (dois a três meses), a resistência à insulina no fígado e a produção de glicose hepática. Seu mecanismo está mediado pela união e ativação dos receptores ativados por proliferadoresperoxisomais gamma (PPAR- γ); estes diminuem a concentração plasmática de ácidos lipídios livres, glicose pré e pos-prandial, insulina e triglicérides; acrescem as concentrações de colesterol de alta densidade e diminuem os de baixa densidade. Também corrigem os transtornos menstruais, favorecem a ovulação e diminuem o hirsutismo. Este estudo revisa os mecanismos de ação das biguanidas e tiazolidinodionas como agentes que diminuem a resistência à insulina, melhoram a ovulação, fertilidade e hiperandrogenemia.

Palavras chave: resistência à insulina, síndrome do ovário policístico, biguanidas e tiazolidinodionas.

Los factores de riesgo y teorías acerca del síndrome de ovario poliquístico se relacionan con: obesidad, resistencia a la insulina, hiperandrogenismo, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea y causas genéticas. Se ha demostrado que el síndrome de ovario poliquístico incrementa el riesgo de padecer otras enfermedades como diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial, cáncer endometrial, infertilidad y enfermedades cardiovasculares.

Los mecanismos fisiopatológicos de hiperinsulinemia e hiperandrogenismo tienen correlación científica con el síndrome de ovario poliquístico. Sus manifestaciones cardinales son: hirsutismo (60%), anovulación (80%), opsomenorrea (45%), amenorrea (26%), acné (24%), obesidad e infertilidad. La incidencia en la edad reproductiva es de 4 a 10%. Las mujeres con esta enfermedad son obesas (50%), padecen diabetes mellitus (30%) y son resistentes a la insulina (50 a

60%).¹ En las variaciones bioquímicas destacan: elevada concentración de testosterona libre, hormona luteinizante e insulina y disminución de globulinas transportadoras de hormonas sexuales. La detección de ovarios poliquísticos no es requisito indispensable para su diagnóstico. La hiperpolimenorrea es un trastorno relacionado con estrogenismo persistente; sin embargo, aparece en menos del 1% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

CLÍNICA Y FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Cerca del 20% de las mujeres que acuden a consulta por infertilidad padecen anovulación y 85 a 90% tienen síndrome de ovario poliquístico. Además, se ha comprobado que 60 a 85% de las pacientes con hirsutismo manifiestan esta enfermedad. No obstante, 7 a 15% de la población general, aún con el síndrome de ovario poliquístico, no padece trastornos menstruales; su principal manifestación es la resistencia a la insulina o mínimas manifestaciones hiperandrogénicas. En la actualidad, el síndrome de ovario poliquístico se considera un diagnóstico de exclusión que obliga a descartar otras enfermedades que produzcan hiperandrogenismo. Es controvertido que varios autores no incluyan a las pacientes con ovarios poliquísticos (por ultrasonido) dentro del síndrome, que tengan oligoovulación o anovulación, pero sin hallazgos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo. No significa lo

* Departamento de la Reproducción Humana, Dirección de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México, SS.

Correspondencia: Dr. Aquiles R. Ayala. Director de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México, SS. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Edificio E, colonia Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.

Recibido: junio, 2006. Aceptado: febrero, 2007.

Este artículo debe citarse como: Galindo GCG, Vega Arias MJ, Hernández MI, Ayala AR. Mecanismo de acción de los agentes sensibilizantes de insulina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Ginecol Obstet Mex 2007;75:148-54.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

mismo "síndrome de ovario poliquístico" que "ovario poliquístico": el primero denota el conjunto de signos y síntomas; el segundo hace alusión a la morfología descriptiva que distingue a los ovarios cuando se estudian por ultrasonografía. Esto ha revolucionado el criterio diagnóstico del síndrome, ya que se tienen imágenes ecosonográficas de poliquistosis ovárica de pacientes que ovulan; sin embargo, también hay pacientes con ovarios morfológicamente sanos, pero no ovulan; éstas padecen trastornos menstruales e hiperandrogenemia o ambos.¹

La elevada concentración de andrógenos produce atresia folicular prematura y anovulación, cierta cantidad pasa a la circulación y causa hiperandrogenemia. Los factores extraováricos son importantes en el mantenimiento o iniciación de la disfunción endocrina ovárica. Entre éstos, la hormona luteinizante es potente estimulador de las células de la teca y de la síntesis de andrógenos. En el síndrome de ovario poliquístico, el incremento de LH y andrógenos se realiza por la retroalimentación de estrógenos y andrógenos, además del efecto positivo de la insulina en las células de la teca al estimular directamente los factores de crecimiento insulínico (figura 1).²

La insulina es una hormona que estimula el ovario. Estudios *in vitro* comprobaron que la insulina

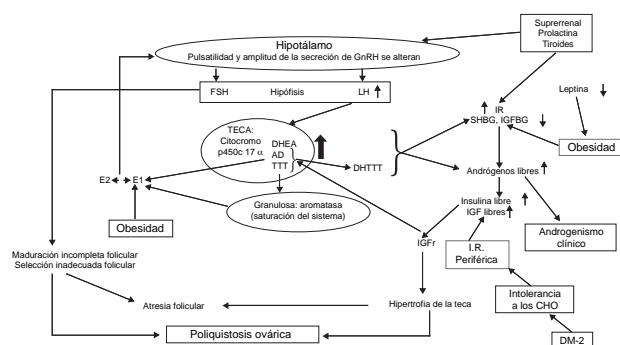


Figura 1. Teoría del hiperandrogenismo y resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico. GnRH: Hormona estimulante de gonadotropinas; FSH: Hormona folículo estimulante; LH: Hormona luteinizante; AD: Androstenediona; DHEA: Dehidroepiandrosterona; TTT: Testosterona; DHTT: Dihidroxietosterona; E1: Estrona; E2: Estradiol; IGF: Factor de crecimiento insulínico; IGFr: Receptor del factor de crecimiento insulínico; IR: Insulino resistencia; SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales; IGFBG: Globulina transportadora de factor de crecimiento; CHO: Carbohidratos; DM-2: Diabetes mellitus tipo 2.

incrementa la síntesis de testosterona en los tejidos estromales de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Se ha demostrado que esta hormona estimula directamente la función ovárica, aumenta la síntesis de andrógenos e hipertrofia las células de la teca; también aumenta la resistencia mecánica y local de la ovulación. En dichas células, el citocromo P450c17 α regula las enzimas que intervienen en la síntesis de andrógenos del ovario: convierte la progesterona en 17- α -hidroxiprogesterona por medio de la 17- α -hidroxilasa; después, convierte la 17- α -hidroxiprogesterona en androstenediona mediante la acción de la 17-20-desmolasa. Posteriormente, la 17- β -hidroxiesteroido-deshidrogenasa transforma la androstenediona en testosterona. El hiperinsulinismo estimula la actividad del citocromo P450c17 α . Se ha comprobado mayor anabolismo androgénico ovárico en 60% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico.³

La estimulación esteroidogénica sistémica persistente produce disfunción hipotalámica y secreción continua (no pulsátil) de la hormona luteinizante; esto resulta en luteinización temprana y atrofia de los folículos. Dichos efectos los ejerce la insulina al aumentar sus secreciones séricas (resistencia); compite directamente con los receptores del IGF (principalmente los tipo 2) en las células de la teca y producen la estimulación en esta zona. La insulina disminuye la síntesis hepática de globulinas transportadoras de hormonas sexuales, aumenta la fracción libre de testosterona y disminuye su depuración; por lo tanto, el efecto biológico es más prolongado.²

La hiperinsulinemia ocurre por la resistencia de los tejidos (músculos y adipocitos). Genera alteraciones en los receptores, postreceptores y transductores de la información celular, comunes en las pacientes obesas. Sin embargo, en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico aumenta la resistencia a la insulina sin importar el índice de masa corporal, es decir, mujeres obesas y no obesas pueden manifestar resistencia variable a la insulina, a veces no detectable en el suero plasmático, pero evidente en el ovario.²

El diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico incluye a las pacientes con hiperprolactinemia, acromegalía, hiperplasia adrenal clásica y no clásica, síndrome de Cushing y tumores productores

de andrógenos. Aunque se relacionan con esta enfermedad ovárica, son la causa y no la consecuencia del trastorno.

BIGUANIDAS

La metformina es uno de los tratamientos que se prescriben para controlar la resistencia a la insulina. Este fármaco es una biguanida que se administra desde hace 42 años en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y desde hace 11 años para el síndrome de ovario poliquístico.^{4,5} Las biguanidas se introdujeron en el decenio de 1950; el fenformin dejó de prescribirse en 1977 porque producía acidosis láctica; la metformina se introdujo en Francia en 1957. Su actividad antihiperglucémica se debe principalmente al mecanismo de acción en los sitios extrapancreáticos; potencializa los efectos metabólicos de la insulina en los tejidos periféricos e incrementa el transporte de glucosa al interior de la célula (aumenta la oxidación e incorporación de glucógeno). En el hígado, también por incremento de la sensibilidad a la insulina, la metformina inhibe la gluconeogénesis y reduce la hiperglucemia posprandial al retardar la absorción de la glucosa en el sistema gastrointestinal. Estas propiedades significan que la acción del fármaco depende de la coexistencia de insulina plasmática. La metformina tiene efectos favorables en el metabolismo de los ácidos grasos por sus efectos antihiperglucémicos. Los triglicéridos y

el colesterol también se reducen, disminuye el peso corporal y la concentración de insulina y proinsulina de los pacientes. Su vida media es de 1.5 a 3 horas. En 20% de los pacientes se manifiestan efectos adversos, principalmente gastrointestinales, como: anorexia, náusea, vómito, malestar abdominal y diarrea. La metformina produce acidosis láctica en menor proporción que fenformin. Estos medicamentos se contraíndican en pacientes con insuficiencia renal, hepática, cardiorespiratoria, alcoholismo y edad avanzada.⁴

La administración de metformina disminuye la resistencia a la insulina periférica y menor secreción de la misma. En mujeres obesas con hiperinsulinemia y ovarios poliquísticos se ha comprobado la disminución de la actividad androgénica. Cuando desciende la concentración de testosterona sérica, por disminución de su síntesis, aumentan las globulinas transportadoras de hormonas sexuales.³ La prescripción de metformina, como tratamiento único durante tres a seis meses, disminuye el hirsutismo, resistencia a la insulina y regula los ciclos menstruales en 60 a 70% de los casos (independientemente del índice de masa corporal). Otros estudios reportan, después de seis meses de tratamiento, disminución en la concentración de hormona luteinizante y en el índice de masa corporal e índice cintura-cadera.⁵

En algunos estudios se han prescrito dosis de metformina de 1,000 a 1,500 mg diarios, divididos en dos o tres dosis. Hace poco se publicó un metanálisis en

Cuadro 1. Mecanismos de acción de los sensibilizantes de insulina y dosis administradas en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

| Insulino sensibilizante | Mecanismo de acción | Dosis |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Biguanidas | Optimiza la utilización de glucosa periférica. Aumenta el metabolismo oxidativo y no oxidativo de glucosa. Incrementa el transporte intracelular de glucosa. Disminuye la gluconeogénesis hepática. Disminuye la insulinemia. Incrementa la actividad del receptor celular tirocincinasa. Disminuye la absorción de glucosa en el intestino. Disminución de peso corporal. Disminución de andrógenos libres. | Metformina: 1,000 a 1,500 mg diarios, vía oral. |
| Tiazolidinodionas | Activación de los receptores activados de proliferadores peroxisomales gamma (PPAR- γ). Optimiza la utilización de glucosa periférica. Incrementa el transporte de glucosa intracelular. Disminuye la gluconeogénesis hepática. Disminuye la insulinemia. | Pioglitzazona: 15, 30 ó 45 mg diarios, vía oral. Rosiglitazona: 4 u 8 mg diarios, vía oral. |

mujeres sin obesidad y con síndrome de ovario poliquístico donde disminuyeron las concentraciones de testosterona sérica y androstenediona (cuadro 1 y figura 2).⁶

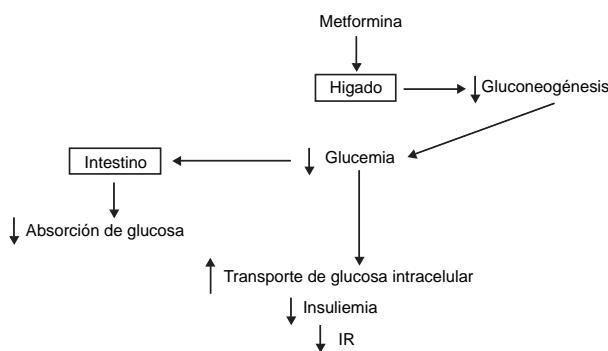


Figura 2. Mecanismo de acción de la metformina. Muestra sus efectos en el hígado, intestino y suero plasmático; IR: Insulino resistencia.

TIAZOLIDINODIONAS

Las tiazolidinodionas como agentes sensibilizantes de insulina constituyen una nueva clase de medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Éstas disminuyen la concentración plasmática de glucosa a largo plazo (dos a tres meses); por lo tanto, son malos como tratamiento hipoglucemiante de efecto agudo. Al principio disminuyen la resistencia a la insulina en el hígado y la producción de glucosa hepática.⁷

Aún se investiga su mecanismo de acción, pero algunas de sus acciones están mediadas a través de la unión y activación de los receptores activados por proliferadores peroxisomales gamma (PPAR- γ). Son receptores nucleares con función reguladora en la diferenciación celular, especialmente de adipocitos, aunque se expresan en otros tejidos como el hígado y el músculo esquelético; regulan la transcripción de genes que responden a la insulina en el control de la glucosa y el metabolismo lipídico. Además, activan otros receptores de su misma familia como los PPAR- α y PPAR- δ .⁸

Los principales efectos de las tiazolidinodionas son: disminuir las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, triglicéridos, glucosa pre y posprandial e insulina; incrementar la concentración de colesterol de alta densidad y disminuir la de baja densidad;

disminuir los factores inhibidores del plasminógeno tipo I, agregación plaquetaria, grasa intra-abdominal y tensión arterial.⁷ Además de sus ventajas en los casos de resistencia a la insulina, revierten alteraciones endocrinas y metabólicas como el hiperandrogenismo; aumentan la concentración de globulinas transportadoras de esteroides sexuales, disminuyen la concentración de hormona luteinizante, corren los trastornos menstruales y favorecen la ovulación.⁹

La troglitazona fue la primera tiazolidinodiona prescrita para el síndrome de ovario poliquístico. Entre sus acciones están: aumenta el efecto de la insulina en los tejidos periféricos y mejora la sensibilidad a la misma. En Marzo del 2000 se retiró del mercado debido a su toxicidad hepática.⁸ En 1996, Dunaif y col.^{8,9} la administraron en mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico y reportaron notable disminución del hiperandrogenismo. Hasegawa y col.⁹ demostraron que la administración de troglitazona suprime significativamente las concentraciones de insulina, testosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona sulfatada; también, disminuye la concentración de hormona luteinizante y mejora la ovulación debido a la reducción general y local (intrafolicular) de la concentración de andrógenos. Azziz y col.¹⁰ demostraron el efecto terapéutico de la troglitazona en la ovulación. Los autores reportaron 60% de ciclos ovulatorios en pacientes que recibieron 600 mg al día de este fármaco; el índice ovulatorio fue similar al reportado por otros investigadores que administraron inductores de la ovulación, como el citrato de clomifeno. La administración de 300 mg de troglitazona fue moderadamente satisfactoria en la inducción de la ovulación; la dosis de 150 mg no resultó eficaz para mejorarlala. Se observó, además, incremento del peso corporal (1 kg) con la dosis más alta de troglitazona; se reportó insuficiencia hepática aguda en las pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la cual pudo relacionarse con daño hepatocelular y no con la edad, género o dosis diaria.

La pioglitazona y rosiglitazona son tiazolidinodionas disponibles en el mercado farmacéutico para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Romualdi y col.⁹ demostraron que las pacientes con este padecimiento, tratadas con pioglitazona, redujeron su sensibilidad a la insulina y la depuración

de insulina hepática, así como sus concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante, mejoraron la ciclicidad menstrual y los signos clínicos de hiperandrogenismo. Sepilian y col.¹⁰ reportaron que los efectos de la rosiglitazona, en mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina, disminuyeron la producción de andrógenos ováricos (testosterona total y libre), incrementaron las globulinas transportadoras de hormonas corticoesteroideas, redujeron la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa (disminución significativa en la insulina y la glucosa en ayuno). Belli y col.¹⁰ evaluaron los efectos de la rosiglitazona en la resistencia a la insulina, los factores de crecimiento y las alteraciones reproductivas en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. El estudio reportó disminución significativa de la concentración plasmática de hormona luteinizante, quizás secundaria a la disminución en la concentración de insulina. No hubo cambios en las concentraciones séricas de andrógenos debido a que las globulinas transportadoras de corticoesteroideos sexuales permanecieron sin cambios; los ciclos menstruales (4 mg al mes de tratamiento) se normalizaron, el índice de masa corporal permaneció sin cambios y disminuyó el índice cintura-cadera, lo cual indicó redistribución de la grasa abdominal (cuadro 1 y figura 3).¹¹

En estudios preclínicos, las tiazolidinedionas producen expansión del volumen plasmático e hipertrofia cardiaca inducida por precarga. No están indicadas en pacientes con padecimientos cardíacos clase 3 y 4, según la Asociación Cardiaca de Nueva York, a menos que el efecto esperado supere el riesgo potencial. Es raro que haya retención de líquidos y aumento rápido o excesivo de peso. La rosiglitazona y pioglitazona no han demostrado efectos adversos significativos en la función renal o hepática de las pacientes tratadas.⁴

Las tiazolidinedionas son agentes sensibilizantes de insulina que disminuyen las alteraciones endocrinas y reproductivas en las pacientes con o sin resistencia a esta hormona y síndrome de ovario poliquístico. En la actualidad, se tiene en el mercado la presentación farmacológica de 2 ó 4 mg de rosiglitazona y 500 mg de metformina, que es eficaz en el tratamiento de casos sin respuesta a la administración de un solo agente insulino sensibilizante.⁴

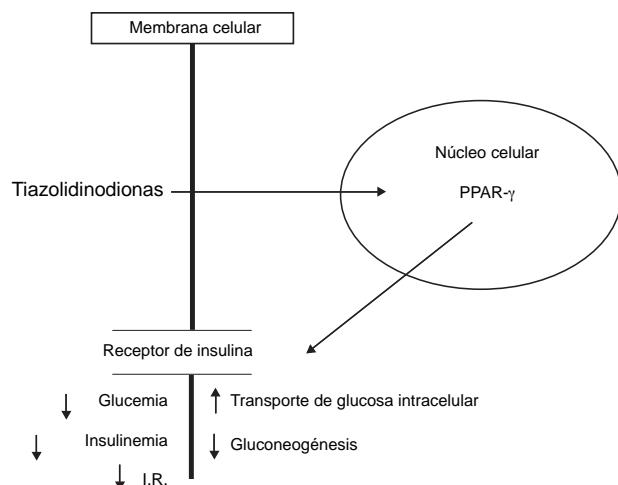


Figura 3. Las tiazolidinedionas actúan en las células y posteriormente sensibilizan el receptor de insulina. PPAR- γ : receptores activados de proliferadores peroxisomales gamma; IR: insulino resistencia.

CONCLUSIÓN

Las biguanidas y tiazolidinedionas son agentes sensibilizantes de insulina que se administran con éxito en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. La metformina funciona en los sitios extrapancreáticos, potencializa el efecto metabólico de la insulina en los tejidos periféricos e incrementa el transporte de glucosa en el interior de la célula (aumenta la oxidación celular e incorporación de glucógeno). En el hígado, también por incremento en la sensibilidad a la insulina, inhibe la gluconeogénesis, reduce la hiperglucemia posprandial al retardar la absorción gastrointestinal de la glucosa; tales propiedades significan que la acción de la metformina depende de la coexistencia de insulina plasmática. También tiene efectos favorables en el metabolismo de las grasas y los triglicéridos; disminuye el colesterol, el peso corporal y la concentración de insulina y proinsulina. En las pacientes con síndrome de ovario poliquístico disminuye la actividad androgénica al incrementar las globulinas transportadoras de hormonas sexuales, regula los ciclos menstruales, favorece la ovulación y la fertilidad en un lapso aproximado de tres a seis meses. Las tiazolidinedionas, como la pioglitazona y la rosiglitazona, funcionan a través de la unión y activación de receptores activados de proliferadores peroxisomales gamma (PPAR- γ); estos

receptores activan los PPAR- α y PPAR- δ . Sus efectos principales implican: disminución de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, glucosa pre y postprandial, insulina, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad. Por lo tanto, corrigen los trastornos menstruales, disminuyen la concentración plasmática de andrógenos y favorecen la ovulación. Son efectivas las biguanidas o tiazolidinodionas como esquema de tratamiento en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico obesas y no obesas, con resistencia o no a la insulina.

REFERENCIAS

1. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 2005;83(5):1343-6.
2. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(12):1223-36.
3. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 (alpha) activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:617-23.
4. Hardman JG, Goodman GF, Limbird LE. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2000;p:60.
5. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(1):101-6.
6. Sahin Y, Yirmibes U, Kelestimur F, Aygen E. The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(2):214-20.
7. Akhil A, Pendergrass M, Granda R. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinodiones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
8. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
9. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, Giuliani M. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:1210-8.
10. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:60-65.
11. Ortiz D, Hernández I, Ayala A. Sensibilizantes de la insulina en el tratamiento del ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:315-27.

Manual de maniobras y procedimientos en obstetricia
400 pág. 244 ilust. 13.75 x 21 cm. Espiral. © 2005, McGraw-Hill.
ISBN 970-10-52099

AUTOR: FÉLIX BÁEZ, C. A. Ginecoobstetra, egresado del Hospital de Ginecología y Obstetricia núm 4 Dr. Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social.

La obstetricia es quizá una de las disciplinas que requiere un programa cuidadoso de realización de maniobras que permitan, al especialista y a los que intervienen en el proceso de parto, lograr con éxito su labor cotidiana. Es así que orientar a todo el personal que de alguna u otra forma está en relación con el embarazo, parto, puerperio y procedimientos necesarios durante éstos se ha vuelto esencial para mantener el cuidado que requieren estos tipos de procedimientos. En la actualidad no existe un libro específico que aborde la realización de maniobras en obstetricia de una forma amplia, pero a la vez entendible y aplicable en nuestro tiempo. Por ello, el Dr. Félix Báez propone esta edición en la cual se describen maniobras y métodos que se han usado desde decenios e inclusive siglos atrás, como el uso del fórceps y maniobras para distocia de hombros, algunas en desuso, otras aún vigentes, además de procedimientos de actualidad, como el uso de la laparoscopia y la fetoscopia. En dicha revisión participaron especialistas y subespecialistas con reconocimiento en su rama; además de una contribución activa de los médicos residentes en ginecología y obstetricia, ya que son una parte muy importante en la atención de la paciente, por lo que su intervención en el desarrollo de esta obra es esencial.

Una obra de gran valor práctico-clínico de la obstetricia que debe estar en su biblioteca.

Danforth. Tratado de obstetricia y ginecología, 9^a ed.
1 104 pág. 21 x 27.5 cm. Pasta dura. © 2005, McGraw-Hill.
ISBN 970-10-4709-5

AUTOR: SCOTT, J. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah.

Reconocido a nivel internacional como uno de los libros más importantes dentro del estudio de la ginecología y obstetricia, el llamado "Danforth" en esta nueva edición ofrece la conjunción entre la tradición del conocimiento y los últimos avances en esta materia, ya que incluye la revisión cuidadosa de los contenidos de cada capítulo, con el fin de continuar manteniéndose como libro de texto práctico y útil en la clínica.

Además, ofrece una revisión práctica y manejable al cubrir los temas de la obstetricia y ginecología en un solo volumen e incluyendo para una consulta rápida resúmenes puntuales colocados convenientemente al final de cada capítulo.

Los conceptos de ciencias básicas se han incluido en capítulos pertinentes y más orientados a la clínica con miras a cubrir esa parte clínica indispensable para todos los trabajadores del área de la salud que requieren adecuar el entorno disciplinario del estudio al devenir cotidiano de la atención médica.