

Fármacos sensibilizantes a la acción de la insulina en el tratamiento de la paciente con ovarios poliquísticos

F. Fábregues

Médico Consultor. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

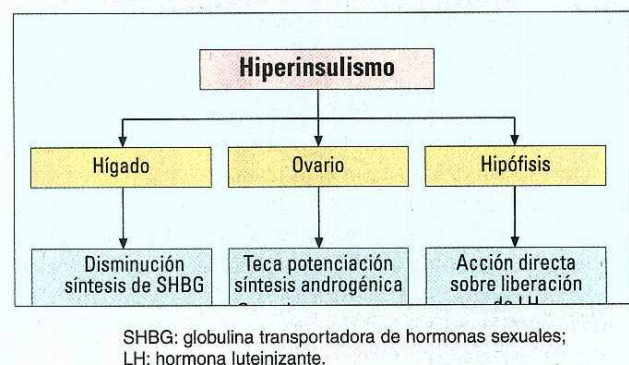
Puntos clave

- Las pacientes con síndrome del ovario poliquístico (SOP) tienen un mal pronóstico reproductivo. Por una parte van a presentar mayoritariamente trastornos de la ovulación que van a comprometer su fertilidad y, una vez gestantes, van a presentar una mayor incidencia de abortos y de diabetes gestacional.
- Un alto porcentaje de estas pacientes presenta resistencia a la insulina que no parece estar exclusivamente relacionada con la obesidad.
- La resistencia a la insulina no sólo explica muchos de los signos y síntomas que a menudo están presentes en el SOP, sino que también constituye la causa fundamental de las complicaciones que a largo plazo podrían desarrollar estas pacientes.
- El ejercicio físico y la dieta son la primera opción terapéutica para mejorar la resistencia a la insulina, mejorando el perfil hormonal, metabólico y clínico.
- Los fármacos insulinosensibilizantes, especialmente la metformina, desempeñan en la actualidad un papel importante en el enfoque terapéutico de las pacientes con SOP. Han mostrado su eficacia en la consecución de ciclos ovulatorios, tanto de manera aislada como asociados a otros inductores de la ovulación.

La resistencia a la insulina en el síndrome del ovario poliquístico

La resistencia a la insulina se define como aquella situación en la cual esta hormona es incapaz de ejercer su acción normal en los tejidos diana. La prevalencia de este trastorno en el síndrome del ovario poliquístico (SOP) se estima entre el 25 y el 70%, en función de la etnicidad de las pacientes estudiadas y

Figura 1. Efectos del hiperinsulinismo en el síndrome del ovario poliquístico.



del método diagnóstico utilizado. La resistencia a la insulina está muy relacionada con la obesidad y, por tanto, inicialmente se consideró que éste era el motivo por el que estas pacientes presentaban dicha alteración metabólica. No obstante, se ha podido demostrar que también las pacientes delgadas con SOP pueden presentarla. Esto podría deberse a alteraciones del receptor de la insulina específicas del SOP.

Como consecuencia de la resistencia a la insulina se va a producir un estado de hiperinsulinismo que va a tener consecuencias desfavorables: a) disminución de la excreción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG [*sex hormone-binding globulin*]) por parte del hígado, que dará lugar a un incremento de los valores de andrógenos libres; b) incremento de la actividad tanto en las células de la teca como de la granulosa ovárica, cuyo resultado será una hiperactivación de la esteroidogénesis ovárica, y c) una acción directa sobre la hipófisis que aumenta la secreción de hormona luteinizante (LH). Estos dos últimos efectos son los responsables de la foliculogénesis anómala y, por tanto, de la anovulación que presentan estas pacientes (fig. 1).

Independientemente de los efectos que la resistencia a la insulina puede ejercer sobre la función reproductiva, se han demostrado complicaciones más generales que conviene señalar.

En mujeres en edad reproductiva la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 se estima entre el 1,7 y el 6%. Esta cifra es entre 5 y 10 veces más alta en pacientes con SOP y, además, el riesgo de pasar de una intolerancia a la glucosa a una diabetes clínica es también de 5 a 10 veces superior que en la población general.

Muchos estudios han demostrado también una mayor incidencia de diabetes gestacional, de hipertensión arterial y, por

Terapéutica

Fármacos sensibilizantes a la acción de la insulina en el tratamiento de la paciente con ovarios poliquísticos
 F. Fábregues

tanto, de un mayor riesgo de patología cardiovascular en el SOP.

Dieta y ejercicio físico. Primera línea de actuación terapéutica

La resistencia a la insulina está estrechamente relacionada con la obesidad, y ya se ha comentado que este trastorno metabólico está muy relacionado con ella. Hoy día se acepta que no es exclusivo de las pacientes obesas, pero evidentemente la presencia de sobrepeso, y especialmente la obesidad abdominal, serían factores agravantes de la situación.

Teniendo en cuenta esta relación, se comprende que la pérdida de peso a través de modificaciones en el estilo de vida sería la primera opción terapéutica, independientemente de la sintomatología presente.

La pérdida moderada de peso (aproximadamente un 10%) en mujeres obesas con SOP ha mostrado su eficacia al mejorar el perfil hormonal, el ciclo menstrual, la ovulación y la posibilidad de gestación. La pérdida de peso se debe conseguir con medidas dietéticas y también con ejercicio físico. En numerosos estudios se ha demostrado que la restricción calórica provoca una menor resistencia a la insulina, y ello se ha visto tanto en dietas hiperproteicas como en las dietas con un elevado aporte de hidratos de carbono, siempre que el total de calorías y grasas sea comparable. El ejercicio físico moderado (caminar 25-30 min/día) se ha mostrado también eficaz, ya que mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo y con ello contribuye a la pérdida de peso.

Papel actual de los fármacos insulinosensibilizantes en el síndrome del ovario poliquístico

La falta de cumplimiento de las medidas dietéticas y de ejercicio físico por parte de un gran número de pacientes, así como el mejor conocimiento de los mecanismos responsables de la resistencia a la insulina en el SOP, hizo que a principios de la década de 1990 se publicaran un buen número de estudios que analizaban la eficacia de los fármacos insulinosensibilizantes en el tratamiento de las manifestaciones clínicas de las pacientes con SOP (tabla I).

El más significativo de estos fármacos y sobre el que hay más experiencia es la metformina, un agente hipoglucemiante oral del grupo de las biguanidas cuyo principal uso clínico se centra en diabetes no insulín dependientes. Tiene una biodis-

ponibilidad oral del 50-60%, no se une a proteínas plasmáticas ni se biotransforma, su vida media es de 3 h y su secreción es renal.

Entre las funciones de la metformina cabe destacar las siguientes: *a)* facilita la recaptación de glucosa por los tejidos periféricos, principalmente en el músculo y tejido adiposo; *b)* disminuye la absorción intestinal de glucosa; *c)* inhibe la gluconeogénesis hepática y disminuye la glucogenólisis, y *d)* mejora el perfil lipídico de los pacientes obesos diabéticos no insulín dependientes.

En pacientes con SOP se ha estudiado la metformina fundamentalmente con respecto a sus efectos sobre la ovulación y la gestación. En 2 metaanálisis recientes se ha demostrado que la metformina es más efectiva que el placebo para alcanzar la ovulación. También en estos estudios se ha observado que la asociación de metformina y citrato de clomifeno es más eficaz que el clomifeno solo, tanto en términos de ovulación como de gestación.

No hay evidencia suficiente para valorar la eficacia de la metformina asociada a la hormona foliculostimulante (FSH) en la inducción de la ovulación, ni tampoco en los ciclos de fertilización *in vitro* y terapias estrogénicas de pacientes con SOP.

La dosis más eficaz de metformina varía entre 1.500 y 2.500 mg/día, pero para minimizar sus efectos secundarios (fundamentalmente gastrointestinales) se aconseja iniciar el tratamiento con 500 mg/día y aumentar la dosis de manera progresiva.

Las pacientes con SOP no sólo van a presentar trastornos de la ovulación, sino que también van a tener más complicaciones obstétricas. La incidencia de abortos de primer trimestre es hasta 3 veces superior a la de la población general, y también es mayor la incidencia de diabetes gestacional.

A pesar de ser un fármaco de la categoría B de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, lo que significa que no existen datos suficientes en humanos, no se han demostrado efectos teratogénicos en animales, y en los estudios en que se ha utilizado metformina durante toda la gestación, se ha objetivado una disminución significativa en la incidencia de abortos y también de diabetes gestacional. Si bien se precisan estudios mejor diseñados y de seguimiento a más largo plazo para poder proporcionar datos definitivos en el aspecto de la seguridad, algunos autores recomiendan el uso de la metformina en gestantes sólo en el contexto de estudios bien controlados.

Otros fármacos sobre los que hay menos experiencia son la rosiglitazona y la pioglitazona. Ambos pertenecen al grupo de las tiazolidindionas, y su eficacia en pacientes con diabetes tipo 2 está ampliamente demostrada. Hay estudios que han analizado su eficacia en el SOP, objetivándose una disminución de la resistencia insulínica, de la hiperandrogenemia y también un incremento de la frecuencia ovulatoria. Podrían ser eficaces asociados a la metformina, en los casos en que se produzca una intolerancia a la misma.

Conclusiones

A pesar de haber demostrado su eficacia en algunos aspectos clínicos fundamentales, la metformina no debe prescribirse de manera indiscriminada en pacientes con SOP.

Cuando se trata de pacientes obesas y con resistencia a la insulina, la metformina puede asociarse a medidas encamina-

Tabla I. Fármacos insulinosensibilizantes y SOP

Los fármacos insulinosensibilizantes no deben indicarse de manera indiscriminada en pacientes con SOP

En pacientes con SOP, obesas y con resistencia a la insulina la metformina se utilizará cuando no hayan sido eficaces las medidas que modifiquen el estilo de vida (dieta y ejercicio)

La metformina más clomifeno es más eficaz que el clomifeno más placebo en la consecución de ciclos ovulatorios y embarazos

Faltan estudios que garanticen la utilización de la metformina durante la gestación, aunque parece que su uso disminuye la incidencia de abortos y no implica riesgos

SOP: síndrome del ovario poliquístico.



das a modificar el estilo de vida, como son la dieta y el ejercicio físico. Se ha demostrado que es más eficaz cuando hay pérdida de peso.

Los estudios han demostrado que la metformina es superior al placebo como inductor de la ovulación. Asociada al citrato de clomifeno es más eficaz que cuando éste se utiliza de manera aislada, tanto en términos de ovulación como de gestación.

Faltan estudios que garanticen la utilización de la metformina durante la gestación, aunque parece que su uso disminuye la incidencia de abortos y no implica riesgos.]

Bibliografía recomendada

Checa MA, Requena A, Salvador C, Tur R, Callejo J, Espinós JJ, et al. Insulin-sensitizing agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2005;11:375-90.

Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Br Med J. 2003; 327:951-6.

Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. Hum Reprod Update. 2004;10:267-80.

Pasquali R. Role of changes in dietary habits in polycystic ovary syndrome. Reprod Biomed Online. 2004;8:431-9.