
Insulina-resistencia y embarazo

Dra. Reina María Fabiana, Dra. David Molinuevo Lisa, Dra. Roque Alicia, Dr. Tula Hugo Eugenio.

fabireina@gmail.com.ar

Introducción

La Insulina resistencia (IR), esa disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus funciones, es una compleja alteración celular que afecta a múltiples sistemas orgánicos y predispone a severos defectos metabólicos.

La IR no sólo es importante por las alteraciones dermatológicas y de la fertilidad que acarrea, sino por las innumerables complicaciones a lo largo de la vida de la mujer, evidenciado en múltiples estudios en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) entre ellas: esterilidad 1ª ó 2ª, trastornos del ciclo menstrual, hiperandrogenismo, obesidad, abortos, diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, dislipidemias, Diabetes Mellitus tipo II, enfermedades cardiovasculares y cánceres ginecológicos hormono-dependientes, entre otras.

Por lo que, todo médico que asiste a una paciente con SOP, debe recordar que sus facetas metabólicas son de gran importancia y que, si no se corrigen, determinan que sus efectos se extiendan pasada la edad reproductiva.

A partir de allí los sensibilizadores de la Insulina como la metformina (que disminuye la producción hepática de glucosa), las tiazolidonas (tioglitazonas, rosiglitazona y pioglitazona) que aumentan el consumo muscular de glucosa, constituyen la terapia moderna del SOP que, en mayor o menor medida, parecen resolver simultáneamente cada una de las facetas de este síndrome.

En términos prácticos, el reconocimiento de la IR en mujeres con SOP es más importante en la mujer que busca fertilidad, ya que el síndrome metabólico asociado a la IR une un abanico de marcadores de riesgo para complicaciones durante la gestación y post-gestacional.

En esta revisión bibliográfica nos planteamos analizar, luego de una breve descripción de la fisiología, cuáles serían las posibles complicaciones de la IR durante el embarazo, y cuáles las posibles alternativas terapéuticas analizadas o probadas hasta el momento.

Haciendo historia

.... Ya en 1921 Achard y Thiers, médicos franceses, mencionaban casos de mujeres diabéticas barbudas; en 1970 Khan y cols, relacionaron en un síndrome insulina-resistencia, acantosis nigricans e hiperinsulinismo. En la década de los 80 fue Reaven (1988) quién describió por primera vez el síndrome metabólico asociado a la IR⁽¹⁾, y Burghen y col. quienes asociaron el hiperinsulinismo con el SOP. Y, en relación a la terapéutica, en 1994 Velazquez y col. determinaron los efectos beneficiosos de la metformina sobre este trastorno metabólico y, recién dos años más tarde, en 1996 Nestler y cols. descubrieron que la asociación de metformina con Citrato de Clomifeno tenía muy buena respuesta para la inducción de ovulación en mujeres con SOP.

Insulina: fisiología

La Insulina es una hormona proteica producida en las células Beta de los Islotes de Langerhans del páncreas. Es liberada como pro-insulina (dos cadenas de aminoácidos unidas por puentes disulfuro) que al ser hidrolizada libera Insulina biológicamente activa y el péptido C, inactivo (como marcador).

La Insulina es una hormona que aumenta el nivel energético intracelular, *hipoglucemiante* y anabólica, está relacionada al metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos, iones y los aminoácidos, por lo tanto la hiperglucemia es el principal estímulo para su liberación. Las células Betas del páncreas y el hígado poseen los GLUT 2 y los adipositos los GLUT 4, transportadores celulares que funcionan como verdaderos glucostatos.

Los factores que regulan la liberación de insulina son: 1) sustancias ricas en aminoácidos y grasas; 2) estímulos hormonales como el glucagon, enterohormonas, prostaglandinas, somatotrofina, somatostatinas, prolactina, glucocorticoides; 3) estímulos nerviosos: vagal, efecto B2 adrenérgico, adrenalina y noradrenalina; 4) fármacos: sulfonilureas, teofilina, drogas colinérgicas^(2,3).

Su receptor es una glucoproteína que se encuentra en la mayoría de las células del cuerpo, pero sus principales funciones se producen en el hígado, músculo y tejido adiposo. Los efectos biológicos máximos se observan cuando sólo un 10 % de los receptores han sido ocupados. La disminución del número, afinidad o funcionalidad de los mismos, depende de los niveles de insulina y crea *situaciones clínicas de alteración en la sensibilidad a la insulina*⁽²⁾. El gen del receptor de la Insulina se encuentra en el brazo corto del cromosoma 19; su transcripción es inhibida por las concentraciones de insulina⁽³⁾.

El inhibidor del activador del plasminógeno PAI 1, no sólo regula la eliminación de los depósitos de fibrina de los vasos sanguíneos sino que, dentro del ovario, suprime la ruptura de la pared del folículo preovulatorio por la colagenasa y, a nivel endometrial, alteraría el proceso implantatorio. Está demostrado que las concentraciones de insulina se correlacionan directamente con las concentraciones del PAI 1⁽³⁾.

Modificaciones endocrinas durante el embarazo

Durante el embarazo la unidad fetoplacentaria secreta proteínas y hormonas esteroideas en la madre alterando el estado endocrino de la misma. Estos cambios son adaptativos y permiten que la madre nutra al feto. La hormona Lactógeno Placentaria Humana (HPLH), también denominada somatotrofina, tiene concentraciones que son detectadas en suero recién a las 4 ó 5 semanas de embarazo. Si bien no tiene la capacidad de crecimiento de la Hormona del crecimiento (GH) es, al igual que ésta, diabetogénica. No se conocen totalmente las funciones pero se sabe que es la causante del aumento de la resistencia a la insulina durante el embarazo. En el páncreas materno se producen los cambios más significativos desde el punto de vista del funcionamiento, debido a las necesidades nutricionales del feto.

El tamaño de los islotes aumenta después del tercer mes de gestación, período durante el cual la sensibilidad a la insulina disminuye considerablemente debido, en parte, a la acción anti-insulínica de la HPLH. Por lo tanto, la hiperinsulinemia postprandial obedece a un mecanismo meramente compensatorio.

El páncreas fetal aparece a las 4 semanas de gestación. Los contenidos de insulina y glucagón del páncreas fetal van aumentando a medida que crece el embarazo y son más altos que en el adulto. En contraposición, la Insulinemia fetal es baja y no responde a los cambios de glucosa fetal. Cuando el feto está expuesto a altas concentraciones de glucosa materna, se observa una hipertrofia de las células Beta y aumenta la secreción de insulina fetal⁽⁴⁾.

Modificaciones metabólicas durante el embarazo.

Son múltiples los cambios que la madre sufre en su metabolismo debido al desarrollo del feto y sus anexos.

Al metabolismo de los hidratos de carbono se le ha dedicado una especial atención, dado que se ha considerado que el embarazo es un factor diabetogénico en potencia.

Durante el embarazo normal la glucosa y los nutrientes son suministrados al feto de una manera bien regulada. La transferencia de glucosa al feto se realiza por difusión facilitada, determinada por el gradiente materno fetal de la misma; el nivel de glucemia fetal suele ser 10 a 20 miligramos menor que el materno; la transferencia excesiva de glucosa altera la embriogénesis. Durante el primer y segundo trimestre de la gestación la hiperfagia materna estimula el aumento de peso, el depósito de grasa y el aumento del índice de masa magra. Además, hay un incremento marcado de los niveles de leptina e insulina séricas. La sensibilidad de la insulina en los tejidos es normal o se encuentra aumentada y, debido al consumo de glucosa por la placenta y al crecimiento fetal, la madre se encuentra predispuesta a la hipoglucemia del ayuno.

Durante el tercer trimestre del embarazo, la sensibilidad de los tejidos maternos a la insulina disminuye (insulina-resistencia fisiológica), la utilización de glucosa por los tejidos maternos es menor, a pesar del aumento marcado de la producción de insulina y de la secreción de insulina estimulada por la glucosa.

La resistencia a la insulina promueve entonces la lipólisis y la cetonemia del ayuno, así como la hiperglucemia e hiperinsulinemia postprandial, con lo cual hay mayor oferta de nutrientes al feto⁽⁵⁾.

Casi todas las gestantes responden a estos cambios produciendo la debida cantidad de insulina; sin embargo, es conocido que de 3 al 6 % de las embarazadas no pueden aumentar en forma apropiada su producción presentando diabetes gestacional, tendiendo más a esta alteración aquellas que tienen antecedentes familiares directos de diabetes, son obesas o presentan IR preconcepcional⁽⁶⁾.

Insulina-resistencia

I. Definición

Disminución de la capacidad de la Insulina para ejercer sus funciones, asociada a defectos de la misma hormona, de su receptor o su sistema efector. (Dr. Carlos Allami Curso de Actualización bianual. 2005)

Otra forma de definirla es como una respuesta biológica subnormal de la insulina, por lo cual, el mantenimiento de la normoglucemia es a expensas de un hi-

perinsulinismo de ayuno y portprandial. O bien, un estado en el cual una concentración determinada de insulina, en un individuo con reserva normal, desencadena una respuesta subnormal de la glucosa ⁽⁷⁾.

II. Origen de la Insulina-resistencia

El origen de la insulina-resistencia ha sido recientemente explicado y se mencionan diferentes mecanismos que pueden estar involucrados:

- El receptor de la insulina es normal
- Hay una correcta unión entre Insulina y el receptor
- Alteraciones a nivel post-receptor.

En ocasiones se mencionan *mutaciones del gen* del receptor de la Insulina, y en otros, *anticuerpos* dirigidos contra el receptor de la insulina causando IR tipo A y B respectivamente.

En la mayoría de las pacientes con poliquistosis ovárica la Insulina-resistencia es *multifactorial*.

El mecanismo por el que las pacientes con SOP presentan resistencia a la insulina, está en relación con una respuesta disminuida tras la unión de la insulina a su receptor, ya que esta unión no presenta ningún tipo de anomalía, y se presenta mayoritariamente en tejidos periféricos (músculo y grasa), ocasionando un incremento de secreción de insulina para mantener los niveles de glucosa ⁽⁸⁻⁹⁾. En estudios Clamp mostraron que administrando insulina exógena en mujeres con SOP y receptor para insulina estructuralmente normal, el proceso de IR se centraba en eventos post-receptor. Dunnaif y cols. definieron esto como una anomalía en la fosforilación de la serina del receptor de la insulina.

En otras circunstancias la hipersecreción primaria de insulina puede inducir internalización del receptor (down regulation), causando una *resistencia insulínica secundaria* ⁽³⁾.

Diagnóstico

I. Clínico de sospecha

La frecuencia de encontrar una patología metabólica (diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular y dislipidemia) en la familia de pacientes con SOP, es 2,7 veces mayor que en familias de mujeres sin SOP, lo cual sugiere un componente genético en la etiología de la enfermedad metabólica de este síndrome ⁽¹⁰⁾, de allí la importancia de interrogar sobre los antecedentes familiares. Además de los genéticos, habría factores ambientales en juego en la etiopatogénea del SOP, entre los que cabe destacar a la obesidad y el retardo del crecimiento intrauterino. Se postula, que un ambiente intrauterino adverso generaría una “reprogramación” de la función

hormonal y metabólica del feto, siendo uno de los principales efectos la disminución de la sensibilidad tisular a la insulina ⁽¹¹⁾. Historia de trastornos menstruales (oligomenorrea por anovulación), adrenarca precoz o exagerada, esterilidad primaria por factor endócrino-ovárico, aumento rápido de peso durante la adolescencia, son datos personales que orientan ⁽³⁻⁷⁻¹⁰⁾. Serán jerarquizados los antecedentes de abortos recurrentes, sobrepeso postparto, o hipertensión inducida por el embarazo. Prácticamente todas las pacientes obesas con SOP son Insulina-resistentes (IR) y, por otro lado, las mujeres delgadas oligomenorreicas con SOP presentan a menudo IR, sobre todo si no tienen aumento de la LH basal ⁽³⁻¹²⁾. La obesidad ejerce su efecto ya sea agravando la resistencia a la insulina preexistente ⁽¹²⁾, o bien a través del eje leptina-neuropéptido Y el que, a su vez, está involucrado en la regulación de la función reproductiva ⁽¹³⁾; y por último, puede asociarse a un aumento del tono opioide, el cual modula tanto la secreción de gonadotrofinas como de insulina por el páncreas ⁽¹⁴⁾.

Finalmente, datos clínicos que indirectamente nos alertan sobre un probable estado de IR como: la presencia de acantosis nígricans, redistribución central de la grasa corporal con un BMI aumentado o una cintura > 80 cm, hipertensión arterial (PAS > 120 y PAD > 90 mmHg), un índice cintura cadera aumentado (Derman 1995), o manifestaciones dermatológicas de hiperandrogenismo (acné, alopecia, hirsutismo).

II. Bioquímico

Sin duda el gold Standard fue el método utilizado por Defronzo en 1979, la Técnica del clamp euglicémico hiperinsulinémico, método laborioso, sofisticado, costoso, realizado por médicos, no recomendable para la práctica de todos los días.

Recientemente Berona y cols. (2000) proponen el Índice Glucemia / Insulina por RIA; un año antes Legro R. propuso éste, como *Índice de Legro* (Glucemia basal / Insulina basal) y al obtener valores menores de 4,5 es indicativo de IR.

También Berona y Cols. propusieron el índice de *HOMA* (Homeostasis Model Assessment) (Glucemia X Insulina / 405) como indicativo de IR al obtener valores mayores a 2. El HOMA presenta una mejor correlación con la PTOG (Prueba de tolerancia oral a la glucosa) y su secreción de insulina paralela.

Según la OMS los valores de Insulina basal mayores de 20 mUI/ml son indicativos de IR. Otros autores mencionan valores mayores de 10 y otros entre 12-19 como indicativos ⁽⁷⁻¹⁵⁾.

De acuerdo a la bibliografía, sólo cerca de un 30% de pacientes con IR tienen valores de Insulina muy

elevados. Por lo tanto una determinación basal de insulina no siempre es suficiente o, al menos, debe ser evaluada en el contexto del valor de la glucemia que tiene la paciente. Algunos autores recomiendan que con valores de insulina basal de entre 10 y 16 mUI/ml se deba realizar una *PTOG* (Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa). Esta prueba se determina en ayunas. Se realiza determinación de glucemia Basal y post-ingesta de 75 g de glucosa diluida en 250 cc de líquido a temperatura ambiente, sin dieta previa y luego a los 30, 60, 90 y 120 minutos. Valores de referencia según la OMS, glucemia menor de 140 a los 120 minutos e Insulina menor de 100 a los 120 minutos. Es indicativo de IR cuando la Insulina supera las 100 mUI/ml en cualquier momento de la curva y, para algunos autores, es relevante cuando la Insulina supera las 70 mUI/ml en la detección de los 30'.

Según Adrian H. Helad de Manchester, en un artículo de *Gynecological Endocrinology* sobre screening de Insulinorresistencia en pacientes con SOP, el Índice de HOMA fue más fidedigno para diagnóstico en mujeres con SOP en relación a las otras pruebas y los controles ($p = 0,34-0,72$ y controles $p = 0,84 - 1,04$)⁽¹⁵⁾.

Insulina-resistencia: Primer trimestre del embarazo

De hecho, las mujeres con SOP e insulina-resistencia presentan dificultad para lograr el embarazo, siendo la causa más común de infertilidad endocrinológica; a pesar de ello, existen aquellas pacientes que consiguen embarazarse, con tratamiento o espontáneamente, y pueden presentar complicaciones graves durante su embarazo. La más frecuente durante el primer trimestre es el aborto espontáneo, presentando una tasa de entre 30 y 36%, cifra que duplica o triplica a la esperada en la mujer no IR, que es de 10 a 15 %. Porcentaje que se eleva al 82% en las pacientes con SOP que tienen antecedente de abortos recurrentes⁽¹⁶⁾.

Algunos autores han tratado de dilucidar las causas de esta asociación, y tratan de explicarla en relación a las siguientes alteraciones consecuentes al estado de IR:

- *Hiperandrogenismo*: la producción excesiva de andrógenos es predominantemente ovárica y tendría un efecto deletéreo directo a nivel del ovocito y del endometrio. La proteína endometrial PP14 es un marcador de la función endometrial, se encontraría francamente disminuida en pacientes con niveles androgénicos aumentados, y en íntima relación con las abortadoras habituales.

- *Niveles aumentados de LH*: en diversos trabajos se analizó la relación entre concentraciones de LH en fase folicular y la tasa de aborto. Se compararon dos grupos; uno de mujeres con LH normal y ciclos regulares y el otro con niveles altos de LH en fase folicular, observándose una tasa de abortos del 12% y del 65% respectivamente. Por tanto, se ha postulado que el valor

de LH en fase folicular en las pacientes que desean embarazo es un factor predictivo a tener en cuenta.

- *Obesidad*: la obesidad afecta la fertilidad, la ovulación y aumenta la tasa de aborto, siendo un cofactor de los antes mencionados. La tasa de aborto se reduce de un 65 a un 18% en las mujeres obesas sometidas sólo a dieta y ejercicio físico. Esto sería debido a la normalización del ciclo, aumento de la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) y disminución de andrógenos libres, con disminución de la insulina basal y aumento de la IGF BP (Globulina transportadora del factor de crecimiento insulina like)⁽¹⁶⁾.

- *Receptividad endometrial*: en la actualidad se está trabajando con el perfil genómico de la receptividad endometrial, en condiciones fisiológicas y tras estimulación ovárica con gonadotrofinas. De allí surge la lista de genes candidatos a ser claves en el proceso de implantación. Una de las moléculas que participan en el proceso es la Glicodelina A, una de las que más cambios sufriría, aumentando más de 80 veces su expresión los días de máxima posibilidad de implantación. Esta molécula estaría en relación inversa con la insulina y el aborto recurrente⁽¹⁷⁾.

- *Insulina-resistencia e Hiperinsulinemia compensadora*: la insulina aumenta la producción de andrógenos en el ovario, en forma directa al estimular su receptor, ó a través del aumento del factor de crecimiento de la insulina (IGF) al disminuir los niveles de su globulina transportadora del mismo (IGFBP). Existe una relación directa entre los estados de hiperinsulinemia y la actividad del inhibidor del activador del fibrinógeno (PAI1). En los últimos años se encontraron alteraciones de la hemostasis de tipo trombofílico en pacientes con antecedentes de pérdidas embrio-fetales tempranas inexplicables. Los hallazgos más llamativos consistieron en una alta prevalencia de hipofibrinólisis, con marcadores tales como Anticuerpos Antifosfolípidos positivos, deficiencia del Factor VII y resistencia a la proteína C activada (APCR) entre otros. Además, se menciona un desequilibrio fibrinolítico en las pacientes con SOP abortadoras recurrentes, con preeclampsia y/ó con RCIU (retardo de crecimiento Intrauterino)⁽¹⁸⁾.

Se ha demostrado que la presencia del activador del plasminógeno y su actividad es importante en la fase inicial de inserción y crecimiento durante la implantación, por tanto, la coexistencia de IR y PAI 1 podrían influir en dicho proceso en etapas muy tempranas. En el momento en que se diferencia el trofoblasto veloso a invasor, actúan moléculas de adherencia llamadas Integrinas y Codherinas que preparan el trofoblasto para la invasión vascular que dará como resultado la vasculatura placentaria definitiva. La expresión anormal de dichas moléculas (por IR y alteración del PAI 1), predispone el desarrollo de HIE (Hipertensión inducida por el Embarazo) y RCIU⁽¹⁷⁾.

En mujeres con SOP y aborto recurrente en el primer trimestre, se especula que altos niveles de PAII inducirían en la placenta fenómenos trombóticos tempranos e insuficiencia placentaria.

Los diferentes estudios y la bibliografía consultada coinciden en que la utilización de la metformina mejora los resultados perinatales, reduciendo la tasa de abortos en el primer trimestre de manera significativa, sin producir teratogenia.

Se sabe que la metformina es capaz de disminuir los niveles de Insulina y correlativamente los de PAII; esto podría explicar la disminución de la tasa de aborto en las pacientes tratadas con metformina ⁽¹⁹⁾.

Insulina-resistencia: segundo y tercer trimestre.

Las pacientes IR que logran completar el primer trimestre de embarazo, presentan un riesgo latente de desarrollar complicaciones obstétricas graves como la DG (Diabetes Gestacional) y la HIE ó preeclampsia.

El embarazo aumenta los requerimientos y la secreción de insulina, al tiempo que aumenta la IR, provocando un funcionamiento elevado de las células beta del páncreas y promoviendo el desarrollo de DG. La mayoría de las embarazadas normales son capaces de contrarrestar la resistencia periférica, mediante un aumento significativo de la secreción de Insulina basal. Aquellas que no logran realizar esta compensación se transforman en intolerantes a la glucosa en grados variables, haciéndose evidente esta alteración entre las 26 y 30 semanas de gestación, por el aumento de las hormonas de contra regulación y el aumento de los requerimientos de insulina. Las mujeres que desarrollan DG tienen un deterioro de aproximadamente el 67% de las células betas del páncreas comparadas con las mujeres normales ⁽²¹⁾.

Dado que generalmente las mujeres con SOP tienen obesidad, IR e HI, factores de riesgo para DG, se ha encontrado en diferentes series un aumento de esta patología desde un 3,25% de la población general a un 20-41% en mujeres con SOP ⁽²²⁻²³⁾.

Existiría actualmente una tendencia a detectar potenciales marcadores que identifiquen precozmente aquellas pacientes con mayor riesgo de desarrollar las complicaciones del embarazo asociadas a la IR.

Ya en 1998 Paradisi en Roma, en un estudio empleando el clamp euglicémico hiperinsulinémico y PTOG en mujeres con SOP, demostró que alteraciones tempranas en la sensibilidad a la insulina (disminuida en el 1º trimestre) y su secreción (aumentada), constituían factores de riesgo específicos y de gran valor predictivo para desarrollar alteración en la PTOG y Diabetes Gestacional en el 2º ó 3º trimestre ⁽²⁴⁾.

Pacientes que presentan niveles elevados de glucemia, insulina y HOMA, ya durante las 16-18 se-

manas de gestación, tienen mayores posibilidades de desarrollar PTOG alterada, probablemente porque las células beta del páncreas se ven superadas por la IR del embarazo sumado a la IR pregestacional.

Es posible que mujeres con alteraciones pre-existentes en el metabolismo de la Insulina, tengan una respuesta alterada de los factores angiogénicos y ambas alteraciones interactúen y magnifiquen el riesgo de DG y preeclampsia.

En un esfuerzo por identificar marcadores que estén relacionados con la patogénesis de la Preeclampsia, se estudia la interacción de la Insulina-resistencia y la angiogénesis, midiendo SHBG, y PLGE (Placental factor Grow), observando una disminución de ambos marcadores en las mujeres con mayor riesgo de desarrollar Preeclampsia, comparado con el grupo control. Se establecieron como valores de corte, 175 mg/dl para la SHBG y de 20 pg/ml para el PLFG⁽²⁵⁾. Otros marcadores estudiados fueron la leptina, IGF1 y la IGF BP 3, mostrando que los niveles aumentados de leptina y la disminución del IGF1 y el IGF BP3 y un HOMA alterado podrían contribuir en la patogénesis de la preeclampsia⁽²⁶⁾.

Esta angiogénesis alterada en las pacientes insulinoresistentes se asocia, no sólo con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, sino enfermedad cardiovascular futura. Se pueden identificar factores en el posparto de mujeres con historia de preeclampsia que pueden advertir sobre futuros riesgos de enfermedad cardiovascular. Entre ellos el sFlt-1 (soluble fms-like tyrodine Kinase) y HOMA, que se encontrarían aumentados en el postparto de las mujeres con antecedentes de preeclampsia⁽²⁷⁾. En un estudio preliminar de Valdez y cols. de la Universidad de Chile, se menciona la detección precoz de biomarcadores asociados a la IR, como predictores del desarrollo de Preeclampsia, midiendo SHBG, PAI 1, Homocisteina, ácido fólico y vitamina B12 en el primer trimestre ⁽²⁸⁻²⁹⁾.

Alternativas terapéuticas

Como se mostró anteriormente, aquellas pacientes IR que logran embarazo tienen muchas posibilidades de cursar un embarazo de alto riesgo. Por ello se buscan permanentemente alternativas terapéuticas que disminuyan las potenciales complicaciones, como por ejemplo el empleo de la metformina antes y durante el embarazo. Mencionamos a continuación una serie de estudios donde muestran los resultados del uso de la metformina en este grupo de pacientes.

Glueck, uno de los que más incursionó en el tema, en enero del 2001 en un estudio piloto, menciona una reducción del 73 al 10,5% de aborto en las mujeres con SOP, IR tratadas con metformina. No observó en este estudio alteraciones o defectos teratogénicos ⁽³⁰⁾. Al

año siguiente concluye que la metformina en una dosis de 2,55 g/día durante todo el embarazo, es capaz de reducir la secreción de insulina y en unas 10 veces (31 a 3%) la tasa de abortos⁽³²⁾. Igualmente, Jakubowicz en el mismo año, menciona una reducción de la tasa de abortos de un 41,9% a un 8,8 % ($p = 0,001$) en las mujeres tratadas⁽¹²⁾ y, por último, Arias no registró abortos en un grupo de 15 mujeres IR con PCO tratadas con metformina preconcepcional y hasta las 12 semanas de gestación⁽¹⁹⁾.

Glueck, al año siguiente (2002), menciona en una revisión literaria, que la disminución de las complicaciones que ocurren en el embarazo de este grupo de mujeres, tratadas con metformina, podría atribuirse a la habilidad de dicha droga de reducir la IR, el HI y a la disminución de los niveles del PAI 1⁽³¹⁾. En Enero del 2004 lo demuestra en un estudio longitudinal y prospectivo donde evaluó pacientes con SOP, IR preconcepcional durante 12 meses y luego durante todo el embarazo, determinando que las pacientes tratadas con metformina reducían una media de 5,8% de aumento del peso corporal, un 40% la insulinemia, un 46% el HOMA, un 30% la testosterona, y un 34% los niveles de PAI 1 durante el embarazo, siendo todos estos valores estadísticamente significativos al compararlos con el grupo de pacientes con las mismas características que no realizaron el tratamiento con esta droga⁽²¹⁾. A fines del mismo año, en un trabajo donde emplea metformina en dosis de entre 1,5 y 2, 55 g/día, asociada con enoxaparin 60 mg/día previo y durante la gestación, concluye que esta combinación disminuye la tasa de pérdidas fetales en mujeres con SOP, con 1 o más abortos anteriores, que tenían trombofilia y/o Hipofibrinolisis⁽³⁴⁾.

Con respecto al desarrollo de diabetes gestacional (DG), Glueck en el año 2002 menciona que la metformina empleada durante el embarazo disminuía la incidencia de DG, sin evidencia de teratogenia y defectos del crecimiento, peso, talla y desarrollo motor y social de los niños nacidos hasta los 6 meses de vida⁽³³⁾. En el grupo de las 15 pacientes del trabajo de Arias, antes mencionado, 3 de 10 mujeres tratadas hasta las 12 semanas y ninguna de las 5 mujeres tratadas hasta las 32 semanas, desarrollaron DG, por lo que ellos postulan que sería conveniente usar metformina durante el embarazo en estas pacientes⁽¹⁹⁾.

Si bien en la revisión literaria realizada encontramos pautas de tratamientos, no encontramos hasta el momento ningún consenso sobre cuánto tiempo y qué dosis de la metformina emplear durante el embarazo, probablemente debido a que no se sabe exactamente si su empleo durante el 2º ó 3º trimestre del embarazo podría ocasionar alguna alteración a nivel fetal, a pesar de estar catalogada como droga Tipo B; (los estudios animales muestran que no habría riesgo o efectos adversos fetales, pero hacen fal-

ta estudios controlados durante el primer trimestre, no hay evidencia del riesgo en el 2º y 3º trimestre; el daño fetal es posible pero poco probable (OTIS)⁽³⁵⁾).

Conclusión

La paciente con Síndrome de Ovario Poliquístico, insulina-resistente, presenta alteraciones metabólicas y de diferentes sustancias como: PAI 1, SHBG, IGF 1, IGF BP3, que son fundamentales en los procesos de ovulación, implantación, angiogénesis placentaria, etc., pre-disponiendo a este grupo de pacientes a sufrir alteraciones durante el curso de su embarazo, como abortos, diabetes gestacional, HIE, y enfermedad cardiovascular futura.

Es *indispensable*, por lo tanto, sospechar esta situación clínica desde lo preconcepcional y concepcional precoz, para poder aplicar la conducta terapéutica oportuna, reduciendo los riesgos mencionados.

Los trabajos concuerdan que la metformina disminuye las complicaciones durante el embarazo. Sin embargo, no encontramos un criterio en cuanto a la dosis terapéutica y el tiempo de uso de esta droga durante el embarazo, ya que algunos autores mencionan administrar dosis de entre 1,5 a 2,5 g/día, unos hasta las 12 semanas de gestación y otros hasta las 32 semanas.

No existe aún el soporte de la medicina basada en la evidencia, que rijan nuestra conducta terapéutica ante este grupo de pacientes durante el curso de su embarazo.

Bibliografía

- 1- Reaven GM. Bating lectura 1998. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;3:1595-607
- 2- Cingolani HE, Houssay AB. Fisiología humana. Metabolismo y endocrinología reproductiva. Tomo III . El Ateneo. 5ª Edición, 1989
- 3- Pellicer A, Simón C. Cuaderno de medicina reproductiva. "Ovario Poliquístico". Editorial Médica Panamericana. Vol. 4 N°1, 1998
- 4- Moguilesky J. Fisiología Endócrina y de la Reproducción. cap 11 "Endocrinología del embarazo". 5ª Edición. Bs.As 1999;p 252
- 5- Osorio JHO. "Embarazo y metabolismo de los hidratos de carbono" Artículo de revisión. Biblioteca de la Facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona – España. Octubre 2002
- 6- Programa de Actualización Continua para Ginecólogos y Obstetras "Vigilancia Prenatal". Libro N° 1. She-ring Argentina 1998-1999
- 7- Moses Nora. Síndrome Hiperandrogénico. Síndrome de Ovarios Poliquísticos. U.IV. Capitulo 6. Sociedad Argentina de Diagnóstico y terapéutica en Endocrino-

- logía Ginecológica y Reproductiva. AA.VV. Ascune Hnos. 1ª Edición. Buenos Aires, 2004
- 8- Ciampelli M, Lanzone A. Insulin and polycystic ovary syndrome: a new look at an old subject. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:277-92
- 9- Taylor AE. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:94-100
- 10- Sir Petermann T. Síndrome de ovario poliquístico: la importancia de establecer su diagnóstico. *Revista Médica de Chile*. V129, N° 7. Santiago 2002
- 11- Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003;361(9372):1894-901
- 12- Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of Metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):524-9
- 13- Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(4):669-73
- 14- Caro C, Fuherer J, Sáez R, Rubio V, Moreno L, Cumsille M. Efectos de la metformina en el síndrome de ovario poliquístico asociado a insulino resistencia. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67(1):34-40
- 15- Helad AH, Whitehead S, Anderson S, Cruickshank K, Riste L, Laing I, Rudenski A, Buckler H. Screening for insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* February 2005;20(2):84-91
- 16- http://www.saegre.org.ar/docs/revista/v_x_03_06.pdf. Gogorza S. Poliquistosis de ovario y Aborto recurrente. Simposio. *Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproducción*.
- 17- Riesemijk A, Martin J, van Os R, Horcajadas JA, Polman J, Pellicer A, Mosselman S, Simon C. Gene expression profiling of human endometrial receptivity on days LH+2 versus LH+7 by microarray technology. *Mol Hum Reprod* 2003;9(5):253-64
- 18- Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48(12):1589-95
- 19- Arias MC, Reid IS, Acuña M, Muster H. Terapia con Metformina y embarazo en pacientes con Síndrome de Ovario poliquístico. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* 2004;69(4):290-3
- 20- Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2):524-9
- 21- Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftsring M, Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:510-21
- 22- Mikola M, Hiilesmaa V, Hailttunem M, Suponen L, Titinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16(2):226-9
- 23- Radon PA, McMahan MJ, Meyer WR. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1999;94(2):194-7
- 24- Paradisi G, Fulghesu AM, Ferrazzani S, Morettis, Proto C, Soranna L. Endocrino-metabolic features in women with polycystic ovary syndrome during pregnancy. *Hum Reprod* 1998;13:542-6
- 25- Thadhani R, Ecker JL, Mutter WP, Wolf M, Smirnakis KV, Sukhatme VP, Levine RJ, Karumanchi SA. Insulin Resistance and Alterations in Angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertensión* 2004;43:988-92
- 26- Kocyigit Y, Bayhan G, Atamer Y. Serum levels of leptin, insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in women preeclampsia, and their relationship to insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2004;18(6):341-8
- 27- Wolf M, Hubel CA, Lam C, Sampson M, Ecker JL, Ness RB, Rajakumar A, Daftary A, Shakir AS, Seely FW, Roberts JM, Sukhatme VP, Karumanchi SA, Thadhani R. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Dec;89(12):6239-43
- 28- Thadhani R, Wolf M, Hsu-Blatman K, Sandler L, Nathan D, Ecker JL. First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Jul;189(1):171-6
- 29- Valdés ER, Mauro Parra C, Muñoz HS, Hirsch SB, Barja PY, Papapietro VK. Evaluación del diagnóstico de IR durante el 1º trimestre del embarazo como factor predictor de riesgo en el desarrollo de preeclampsia: estudio preliminar. *Rev Chil Ultrasono* 2005;8:17-26
- 30- Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001 Jan;75(1):46-52
- 31- Glueck CJ, Streicher P, Wang P. Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin-lowering agents.

- Expert Opin Pharmacother 2002 Aug;3(8):1177-89
- 32- Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002 Mar;77(3):520-5
- 33- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002 Nov;17(11):2858-64
- 34- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve L. Pregnancy loss, polycystic ovary syndrome, thrombophilia, hypofibrinolysis, enoxaparin, metformin. *Clin Appl Thomb Hemost* 2004 Oct;10(4):323-34
- 35- OTIS (Organization of Teratology Information Services). www.OTISpregnancy.org