

Sensibilidad a la insulina en pacientes con falta de respuesta a la inducción de ovulación con citrato de clomifeno

Víctor Saúl Vital Reyes,* Sergio Téllez Velasco,* Brendha Ríos Castillo,* Manuel Badillo Buenfil,**
Juan Carlos Hinojosa Cruz*

RESUMEN

Antecedentes: el papel de la resistencia a la insulina en pacientes infértiles con anovulación crónica y con falla terapéutica al citrato de clomifeno no es del todo claro.

Objetivo: determinar la sensibilidad a la insulina en pacientes con anovulación crónica y falla terapéutica al citrato de clomifeno.

Material y método: estudio clínico transversal realizado en pacientes infértiles con resistencia y con respuesta adecuada al citrato de clomifeno. En todas las pacientes se determinó la resistencia a la insulina a través de la tasa glucosa-insulina, el HOMA (*Homestatic Model Assesment*) y la prueba de sensibilidad a la insulina. Para el análisis inferencial se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes.

Resultados: el promedio de insulina basal total fue 19.6 ± 8.1 U/mL. Se reportaron cifras mayores en el grupo de resistencia al citrato de clomifeno (22.1 ± 8.9 vs 15.8 ± 5.1 μ U/ml $p=0.07$). La tasa glucosa-insulina fue menor en el grupo con resistencia al citrato de clomifeno (4.2 ± 1.9 vs 6.9 ± 2.1 $p=0.02$). El HOMA fue similar en ambos grupos (4.3 ± 1.4 vs 3.9 ± 1.3 $p=0.6$). La tasa total de desaparición de glucosa (KIIT) fue de 4.1 ± 1.2 ; el análisis inferencial no mostró diferencias estadísticas entre ambos grupos.

Conclusiones: los resultados preliminares sugieren que la resistencia a la insulina podría ser uno de los mecanismos que participa en la falla terapéutica al citrato de clomifeno en pacientes infértiles. Sin embargo, otros mecanismos fisiopatológicos coexistentes, como el hiperandrogenismo, también podrían estar implicados en la falta de respuesta al citrato de clomifeno.

Palabras clave: anovulación, citrato de clomifeno, resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Background: The role of insulin resistance (IR) of infertile patients with chronic anovulation in their therapeutic failure to clomiphene citrate (CC) is not quite clear.

Objective: Determine the sensitivity to insulin in patients with chronic anovulation and failure to the treatment with clomiphene citrate.

Material and Methods: A cross-sectional clinical study in infertile patients with clomiphene citrate resistance and in patients with adequate response to clomiphene citrate was carried out. In all patients insulin resistance was determined by the rate of glucose/insulin, HOMA (Homestatic Model Assessment) and the insulin sensitivity test. For the inferential statistical analysis, a Student's t test for independent samples was used.

Results: The average total basal insulin was 19.6 ± 8.1 μ U/mL. We observed higher concentrations in the clomiphene citrate resistance group (22.1 ± 8.9 vs 15.8 ± 5.1 mU/mL $p=0.07$). The glucose/insulin rate was statistically minor in patients with resistance to clomiphene citrate (4.2 ± 1.9 versus 6.9 ± 2.1 $p=0.02$), but HOMA was not significantly different in both groups (4.3 ± 1.4 vs 3.9 ± 1.3 $p=0.6$). The total rate of glucose disappearance (KIIT) was 4.1 ± 1.2 . However, the statistical analysis did not show significant statistical differences between the two groups.

Conclusions: Our preliminary results suggest that insulin resistance can be a mechanism involved in the pharmacologic response to ovulation induction in infertile patients, but coexisting pathophysiological mechanisms such as hyperandrogenism might also account for the lack of response to clomiphene citrate.

Keywords: anovulation, clomiphene citrate, insulin resistance.

RESUME

Antécédents: Le rôle de la résistance à l'insuline chez les patients infertiles avec anovulation chronique et avec échec thérapeutique au citrate de clomifène n'est pas du tout clair.

Objectif: déterminer la sensibilité à l'insuline chez les patients anovulation chronique et échec thérapeutique au citrate de clomifène.

Matériel et méthode: étude clinique transversale réalisée chez des patients infertiles avec résistance et avec une réponse adéquate au citrate de clomifène. Pour toutes les patientes a identifié la résistance à l'insuline à travers le taux glucose-insuline, le HOMA (Homestatic Model Assessment) et le test de sensibilité à l'insuline. Pour l'analyse a été utilisé le test t de Student pour échantillons indépendants.

Résultats: la moyenne de l'insuline basale total a été 19.6 ± 8.1 U/ml. On signalent chiffres accrues dans le groupe de résistance au citrate de clomifène (22.1 ± 8.9 versus 15.8 ± 5.1 μ U/ml $p=0.07$). Le taux glucose-insuline était plus faible dans le groupe de résistance au citrate de clomifène (4.2 ± 1.9 versus 6.9 ± 2.1 $p=0.02$). Le HOMA était similaire dans les deux groupes (4.3 ± 1.4 versus 3.9 ± 1.3 $p=0.6$). Le taux total de disparition de glucose (KIIT) a été de 4.1 ± 1.2 ; l'analyse A n'a pas montré différences statistiques entre les deux groupes.

Conclusions: les résultats préliminaires donnent à penser que la résistance à l'insuline pourrait être l'un des mécanismes qui participe à l'échec thérapeutique au citrate de clomifène chez les patients infertiles. Toutefois, d'autres mécanismes physiopathologiques existants, comme le hyperandrogenisme, pourraient également être impliqués dans l'absence de réponse au citrate de clomifène.

Mots clés: anovulatoires, citrate de clomifène, résistance à l'insuline.

RESUMO

Antecedentes: o papel da resistência à insulina em pacientes inférteis com anovulação crônica e com falha terapêutica ao citrato de clomifene não é totalmente clara.

Objetivo: determinar a sensibilidade à insulina em pacientes com anovulação crônica e falha terapêutica com citrato de clomifene.

Material e Método: estudo clínico realizado um estudo transversal em pacientes inférteis com resistência e com resposta adequada ao citrato de clomifene. Em todos os pacientes determinada a resistência à insulina através da taxa de glicose-insulina, HOMA (Homestatic Model Assessment) e o teste de sensibilidade à insulina. Para a análise inferencial foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes.

Resultados: o número médio de insulina basal total foi de $19,6 \pm 8,1$ U/ml. Valores mais elevados foram registrados no grupo de resistência ao citrato de clomifene ($22,1 \pm 8,9$ vs $15,8 \pm 5,1$ MU/ml $p=0,07$). A taxa glicose-insulina foi menor no grupo com resistência ao citrato de clomifene ($4,2 \pm 1,9$ vs $6,9 \pm 2,1$ $p=0,02$). O HOMA foi semelhante em ambos os grupos ($4,3 \pm 1,4$ vs $3,9 \pm 1,3$ $p=0,6$). A taxa total de desaparecimento da glicose (KIIT) foi $4,1 \pm 1,2$; a análise inferencial não mostraram diferenças estatísticas entre os dois grupos.

Conclusões: nossos resultados preliminares sugerem que a resistência à insulina pode ser um dos mecanismos envolvidos na falha terapêutica do citrato de clomifene em pacientes inférteis. No entanto, coexistem outros mecanismos fisiopatológicos, como o hiperandrogenismo, poderiam também estar envolvidas na falta de resposta ao citrato de clomifene.

Palavras-chave: anovulação, citrato de clomifene, resistência à insulina.

La prevalencia de infertilidad en la población general es de alrededor de 15%. De los factores que la causan, el neuroendocrino ocupa alrededor de 30% y la disfunción hipotálamo hipofisiaria (grupo

II de la OMS) es la causa más frecuente de anovulación crónica.¹ El padecimiento más frecuente en este grupo es el síndrome de ovarios poliquísticos, que se registra en alrededor de 70% de las pacientes infértiles con anovulación. Se caracteriza por: hiperandrogenismo (clínico o bioquímico), alteraciones menstruales (anovulación crónica u oligo ovulación) e identificación de poliquistosis ovárica en imágenes ultrasonográficas. En más de 60% de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos se documenta sobrepeso y obesidad; en 50% resistencia a la insulina. Sin embargo, las alteraciones del estado nutricio y metabólico no forman parte de los criterios diagnósticos del síndrome de ovarios poliquísticos.²

En pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos la anovulación crónica es sólo una de las manifestaciones del síndrome, porque existen consecuencias a mediano plazo en este tipo de pacientes: disminución de la masa ósea, incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica.³

* Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez, Hospital de Ginecoobstetricia 3, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF.

** Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF.

Correspondencia: Dr. Víctor Saúl Vital Reyes. Correo electrónico: victor.vital@imss.gob.mx

Recibido: 1 de septiembre 2009. Aceptado: 14 de junio 2012.

Este artículo debe citarse como: Vital-Reyes VS, Téllez-Velasco S, Ríos-Castillo B, Badillo-Buenfil M, Hinojosa-Cruz JC. Sensibilidad a la insulina en pacientes con falta de respuesta a la inducción de ovulación con citrato de clomifeno. Ginecol Obstet Mex 2012;80(7):454-460.

Las pacientes infértiles con anovulación crónica presentan un espectro clínico heterogéneo. Diversos estudios han reportado que un subgrupo de estas pacientes, sin importar su grado de adiposidad, sufren disminución de la sensibilidad a la insulina. Esta alteración se relaciona de manera estrecha con: hiperandrogenismo, disminución de la globulina transportadora de esteroides, incremento del factor de crecimiento parecido a insulina, hipertecosis ovárica y alteraciones de la liberación de gonadotropinas hipofisarias.⁴ La hiperinsulinemia es resultado de la disminución de la sensibilidad a la insulina a nivel celular; puede pasar inadvertida por muchos años antes de que aparezca la hiperglucemia. Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos tienen mayor riesgo de síndrome metabólico; la resistencia a la insulina es el común denominador y se asocia con: obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis y dislipidemia.⁵ Un porcentaje importante de pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos no tienen exceso de adiposidad, por lo que se ha establecido que el sobrepeso o la obesidad no son una condición clínica necesaria en la resistencia a la insulina; de hecho, las concentraciones basales séricas de insulina de estas pacientes pueden ser normales.³

En pacientes con anovulación crónica e infertilidad, el tratamiento médico se encamina a restaurar la sincronía del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Inicialmente, en pacientes con sobrepeso u obesidad, el tratamiento se dirige a reducir el exceso de peso con: dieta, ejercicio y modificación del estilo de vida. Después, la manipulación farmacológica es la piedra angular del tratamiento de la disfunción ovulatoria.

El citrato de clomifeno es ahora el fármaco de primera línea en el tratamiento de estas pacientes.⁶ Se trata de un modulador específico de los receptores estrógenicos en los tejidos blanco. En el hipotálamo, el citrato de clomifeno actúa modificando los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la secreción de gonadotropinas hipofisarias. De esta manera, restaura la sincronía entre hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante y la respuesta ovárica a la hormona foliculoestimulante, lo que ayuda al crecimiento, desarrollo folicular y ovulación.⁷ La tasa de ovulación en pacientes infértiles anovulatorias que reciben citrato de clomifeno va de 50 a 85% y la tasa de embarazo de 30 a 40%.^{6,7} El citrato de clomifeno se incrementa escalonadamente hasta alcanzar dosis máximas por día de 150 a 200 mg. Si después de tres ciclos con esta

dosis la paciente no responde, se le considera resistente al citrato de clomifeno. La siguiente opción farmacológica habitual son las gonadotropinas.⁸ Los factores pronósticos de respuesta al citrato de clomifeno incluyen: edad, índice de masa corporal y estado de hiperandrogenismo. Podemos suponer que en las pacientes con sobrepeso, obesidad y alteraciones metabólicas secundarias, como la disminución de sensibilidad a la insulina, la falla terapéutica al citrato de clomifeno es mayor.

El objetivo de este trabajo es explorar el papel que guarda la disminución de la sensibilidad a la insulina en una cohorte de pacientes infértiles con anovulación crónica y resistencia al citrato de clomifeno.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico transversal, comparativo, realizado en la población de pacientes con infertilidad y anovulación crónica del servicio de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia núm. 3 del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, durante el periodo de estudio. Se incluyeron pacientes infértiles en edad reproductiva con índice de masa corporal menor de 35 kg/m² y con diagnóstico de anovulación crónica (disfunción hipotálamo hipofisaria, según el grupo II de la Organización Mundial de la Salud), sin tomar en cuenta si se les había diagnosticado síndrome de ovarios poliquísticos. Se seleccionaron pacientes con corrección de otros factores asociados con la infertilidad, corroboración de por lo menos una tuba uterina permeable a través de histerosalpingografía o laparoscopia y que con fines reproductivos hubieran recibido inducción farmacológica de ovulación con citrato de clomifeno. Se excluyeron del estudio las pacientes con ovulación o embarazos espontáneos, intolerancia medicamentosa, seguimiento clínico incompleto o detección de otros factores alterados asociados con la infertilidad durante el tratamiento.

El protocolo fue aceptado por el Comité Local de Investigación y todas las pacientes que decidieron participar firmaron una carta de consentimiento informado de acuerdo con el formato institucional.

A todas las pacientes que reunieron los criterios de inclusión se les administró citrato de clomifeno del día cinco al día nueve de su ciclo menstrual, a razón de 50 mg

cada 24 horas, y se determinaron las concentraciones séricas de progesterona en la fase lútea media del ciclo (día 21 a 23). Se consideró respuesta adecuada al citrato de clomifeno cuando las concentraciones séricas de progesterona fueron ≥ 5 ng/mL. Se incrementó la dosis de citrato de clomifeno de manera escalonada hasta alcanzar 200 mg/día del día 5 al 9 del ciclo. Con base en la respuesta farmacológica a la inducción farmacológica de la ovulación con citrato de clomifeno, se formaron dos grupos de estudio:

- a) Pacientes con resistencia al citrato de clomifeno en las que la cifra de progesterona sérica tomada en la fase lútea media del ciclo menstrual fue < 5 ng/mL, a pesar de haber recibido hasta 200 mg de citrato de clomifeno del día 5 al 9 del ciclo menstrual.
- b) Pacientes con adecuada respuesta al citrato de clomifeno, en las que la cifra de progesterona sérica en la fase lútea media del ciclo fue ≥ 5 ng/mL después haber recibido dosis progresivas de citrato de clomifeno.

En ambos grupos se determinó la cifra de progesterona sérica en la fase lútea media (día 21, 22 o 23 del ciclo menstrual) en cada ciclo del tratamiento escalonado con citrato de clomifeno. Con el fin de monitorear la respuesta clínica y la tolerancia medicamentosa al citrato de clomifeno, se evaluaron las pacientes mensualmente en la consulta externa del servicio de Biología de la Reproducción.

En todas las pacientes incluidas en el estudio se evaluó la resistencia a la insulina mediante la determinación de las cifras basales de insulina sérica, tasa insulina-glucosa, HOMA y prueba de sensibilidad a la insulina.

Prueba de sensibilidad a la insulina

Después de un ayuno de 8 a 10 horas y en condiciones basales, se canalizó una vena del antebrazo y se mantuvo permeable a goteo lento de una solución fisiológica. Se tomaron muestras de sangre en diferentes intervalos y como referencia se usó el momento de la infusión intravenosa de insulina humana regular a razón de 0.1 U/kg (tiempo 0). Los intervalos de toma de las muestras sanguíneas fueron: 5 minutos previos a la infusión de insulina y a 3, 6, 9, 12 y 15 minutos posteriores a la aplicación de insulina. De forma inmediata a la toma de la última muestra sanguínea se administraron 25 gramos de

glucosa intravenosa con el fin de prevenir la caída brusca de la glucosa sérica y la hipoglucemia. La constante de desaparición de glucosa (Kitt) se calculó con la fórmula de Lundbaek ($0.693/t_{1/2} \times 100$). La tasa media de desaparición de glucosa sérica ($t_{1/2}$) se determinó calculando la pendiente a través del análisis de mínimos cuadrados que incluyó las concentraciones de glucosa obtenidas entre 3 y 15 minutos posteriores a la infusión del bolo intravenoso de insulina, que es cuando la concentración de glucosa sérica declina de manera linear. Este método para medir la sensibilidad a la insulina es simple y preciso cuando se compara con otras técnicas, como el método de la pinza euglucémica. Además, la objetividad de esta prueba mejora cuando se correlacionan los datos con los de la determinación basal de insulina y la tasa glucosa-insulina.⁹

HOMA (*Homeostatic Model Assessment*)

La evaluación de la resistencia a la insulina mediante HOMA se calculó con la fórmula: glucosa basal + insulina basal / 22.4. Se consideró resistencia a la insulina cuando HOMA fue ≥ 4.5 .

Tasa glucosa-insulina (tasa G-I)

La tasa G-I se calculó dividiendo la cifra basal de la glucosa sérica y la concentración basal de insulina. Se consideró resistencia a la insulina cuando la tasa G-I fue ≤ 4 .

La determinación de las concentraciones séricas de insulina se realizó mediante inmunoanálisis y todas las determinaciones se hicieron por duplicado.

El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis inferencial se utilizó la t de Student para muestras independientes. En el manejo estadístico de los datos se utilizó el paquete SPSS (versión 20).

RESULTADOS

Se estudiaron 18 pacientes que reunieron los criterios de inclusión. El promedio global de edad fue de 26.6 ± 3 años y el índice de masa corporal fue 29.7 ± 1 . Once de las pacientes estudiadas fueron resistentes al citrato de clomifeno y las siete restantes tuvieron una respuesta adecuada a la inducción de la ovulación. La comparación estadística de algunos parámetros clínicos y bioquímicos de los grupos estudiados se muestra en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Sensibilidad a la insulina en pacientes con falta de respuesta a la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno. Comparación de algunos parámetros clínicos y bioquímicos de los grupos de estudio

Parámetro	PRCC* (n = 11)	PARCC** (n = 7)	p
Edad (años)	27.3 ± 4.0	25.5 ± 3.1	0.30
Índice de masa corporal (peso/talla ²)	30.7 ± 3.7	28.3 ± 5.5	0.34
Tasa glucosa-insulina	4.2 ± 1.9	6.9 ± 2.1	0.02
HOMA	4.3 ± 1.4	3.9 ± 1.3	0.60
Glucosa basal (mg/dL)	101 ± 13	81.4 ± 18.5	0.01
Insulina basal (μU/mL)	22.1 ± 8.9	15.8 ± 5.1	0.07
Péptido C basal (ng/mL)	3.5 ± 1.6	2.9 ± 0.9	0.44

*PRCC = pacientes con resistencia al citrato de clomifeno.

**PARCC = pacientes con adecuada respuesta al citrato de clomifeno. Las cifras representan la media ± desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con la prueba t de Student para muestras independientes.

Las concentraciones basales séricas de glucosa fueron de 89.2 ± 9 mg/dL. En las pacientes con resistencia al citrato de clomifeno, las concentraciones sanguíneas de glucosa fueron significativamente mayores (101 ± 13 vs 81.4 ± 18.5 , $p=0.01$).

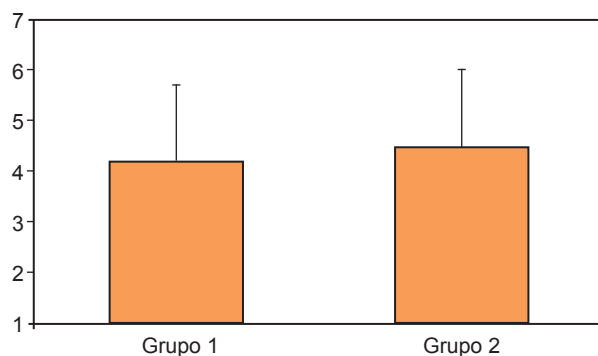
Las concentraciones séricas de insulina en ayuno del total de pacientes estudiadas fue 19.6 ± 8.1 μU/mL (amplitud de 10.1 a 43 μU/mL); se reportaron cifras mayores, no estadísticamente significativas, en las pacientes con resistencia al citrato de clomifeno (22.1 ± 8.9 vs 15.8 ± 5.1 , $p=0.07$).

En relación con la evaluación de la resistencia a la insulina: la tasa G-I fue significativamente menor en las pacientes con resistencia al citrato de clomifeno (4.2 ± 1.9 vs 6.9 ± 2.1 , $p=0.02$). El HOMA no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (4.3 ± 1.4 vs 3.9 ± 1.3 , $p=0.60$). En concordancia con los resultados de la prueba de sensibilidad a la insulina, la tasa global de desaparición de glucosa (KIIT) fue 4.1 ± 1.2 (amplitud de 2.1 a 6.56) y las concentraciones séricas basales de insulina, así como en los diferentes tiempos en la prueba de sensibilidad a insulina en ambos grupos, no mostraron cambios estadísticamente significativos. De la misma manera, el análisis estadís-

tico inferencial no mostró diferencias estadísticamente significativas en la tasa de desaparición de glucosa de ambos grupos (Figura 1).

DISCUSIÓN

La infertilidad es una causa frecuente de consulta ginecológica. Entre las alteraciones asociadas con la infertilidad, la disfunción hipotálamo-hipofisaria (grupo II de la clasificación de la OMS) es una de las principales causas de alteración neuroendocrina, que frecuentemente se acompaña de alteraciones metabólicas que pueden pasar inadvertidas. Se reporta que en la mitad de las pacientes con anovulación crónica asociada al síndrome de ovarios poliquísticos se ha documentado resistencia a la insulina, y que el hiperinsulinismo se vincula con el hiperandrogenismo de origen ovárico. Sin embargo, no es clara la relación que existe entre la resistencia a la insulina y la respuesta farmacológica a la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno.¹⁰ No obstante, hay consenso general en que en las pacientes infértiles con anovulación crónica en las que se reporta resistencia a la insulina, los sensibilizadores a la insulina y la metformina previo a la inducción farmacológica de la ovulación mejoran las tasas de ovulación y de embarazo.¹¹



1) Pacientes con resistencia al citrato de clomifeno. 2) Pacientes con adecuada respuesta al citrato de clomifeno. Las cifras representan la media ± desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con la prueba t de Student para muestras independientes $p=0.7$.

Figura 1. Sensibilidad a la insulina en pacientes con falta de respuesta a la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno. Comparación de la tasa de desaparición de glucosa sérica en ambos grupos de estudio.

En este trabajo se estudió un grupo de pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria (OMS II) con o sin síndrome de ovarios poliquísticos, en las que se corrigieron factores asociados con la infertilidad y que recibieron inducción farmacológica de la ovulación con citrato de clomifeno con fines reproductivos. Se dividieron en dos grupos de acuerdo con la respuesta farmacológica. En todas las pacientes se evaluó la resistencia a la insulina mediante tres pruebas diagnósticas con aplicabilidad clínica: la tasa G-I, el HOMA y la prueba de sensibilidad a la insulina. Encontramos que en las pacientes con resistencia al citrato de clomifeno la tasa G-I fue significativamente menor que en las pacientes con adecuada respuesta al citrato de clomifeno. Sin embargo, el HOMA no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes. La prueba de sensibilidad a la insulina, que evalúa de manera dinámica la desaparición de glucosa sérica ante un reto exógeno de insulina, no dio resultados diferentes para ambos grupos. La falta de concordancia entre la tasa G-I, el HOMA y la prueba de sensibilidad a la insulina, podría explicarse parcialmente por el número de pacientes incluidas en este estudio preliminar y por los puntos de corte utilizados en cada uno de los métodos de evaluación de la resistencia a la insulina, ya que se ha considerado que el patrón de referencia para determinar la resistencia a la insulina es la pinza euglicémica, que no se aplica de manera rutinaria en la práctica clínica por ser un método invasivo cuyos costos sobrepasan sus beneficios.^{12,13}

Estos resultados no descartan la posibilidad de que la resistencia a la insulina pudiera intervenir en la respuesta farmacológica al citrato de clomifeno en pacientes infértiles con anovulación crónica (grupo II de la OMS). Para establecer con certeza tal asociación, se necesita incrementar el tamaño de la muestra e incluir un grupo control de pacientes infértiles ovulatorias.

Las pacientes infértiles con anovulación crónica a menudo cursan con diferentes grados de hiperandrogenismo clínico o bioquímico, así como con resistencia a la insulina, por lo que es necesario explorar los posibles mecanismos fisiopatológicos que participan en la respuesta farmacológica a la inducción de ovulación y consecuencias en el equilibrio salud-enfermedad en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

Los resultados preliminares obtenidos en dos grupos de pacientes infértiles a quienes se indicó inducción farmacológica de la ovulación con citrato de clomifeno son:

- a) Las pacientes infértiles con resistencia al citrato de clomifeno tienen concentraciones basales de glucosa sanguínea superiores a las observadas en pacientes infértiles con adecuada respuesta al citrato de clomifeno.
- b) Las concentraciones basales de insulina sérica en pacientes con resistencia al citrato de clomifeno fueron comparativamente mayores a las observadas en pacientes con respuesta adecuada al citrato de clomifeno. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.
- c) La tasa glucosa-insulina fue significativamente menor en las pacientes con resistencia al citrato de clomifeno.
- d) La prueba de sensibilidad a la insulina y el HOMA no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

REFERENCIAS

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236.
2. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Up* 2009;15:477-488.
3. Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Up* 2009;24:1548-1555.
4. Vital Reyes VS, Enríquez Miranda MC, Martínez Martínez E, Coronel MC, Hinojosa Cruz JC, Téllez Velasco S. Tasa glucosa-insulina y composición de grasa corporal en pacientes con anovulación crónica y esterilidad. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:71-75.
5. Bhattacharya SM. Metabolic syndrome in females with polycystic ovary syndrome and International Diabetes Federation criteria. *J Obstet Gynecol Res* 2008;34:62-66.
6. ESRHE/ASRM PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:462-477.
7. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril* 2006;86:S187-S193.
8. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives. *Fertil Steril* 2008;90:S13-S20.

9. Amador N, Espinoza G, Guizar JM, González M, Alpízar M. Comparasion of HOMA IR with the minimal model for measuring insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Rev Invest Clin* 2001;53:407-412.
10. Espinosa de los Monteros A, Ayala J, Sanabria LC, Parra A. Serum Insulin in clomiphene responders and nonresponders with polycystic ovarian disease. *Rev Invest Clin* 1995;47:347-353.
11. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-Based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: A Comprehensive Review. *Endocrine Reviews* 2009;30:1-50.
12. Borai A, Livingstone C, Kaddam, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:158-168.
13. Borai A, Livingstone C, Ferns GA. The biochemical assessment of insulin resistance. *Ann Clin Biochem* 2007;44:324-342.