



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**EFFECTO HORMONAL Y SEMINAL DEL TRATAMIENTO
CON CITRATO DE CLOMIFENO EN VARONES
INFERTILES CON RESPUESTA POSITIVA A
LA PRUEBA DINAMICA CON CITRATO DE CLOMIFENO**

TESIS

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

PRESENTA

DRA. ADRIANA LUCIA CASTRILLO MORALES

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE BIOLOGIA DE LA
REPRODUCCION HUMANA

DRA. MIRNA ECHAVARRIA SANCHEZ
DIRECTORA DE TESIS



MEXICO D.F.

2012

INPer



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

EFFECTO HORMONAL Y SEMINAL DEL TRATAMIENTO CON CITRATO DE CLOMIFENO EN VARONES INFERTILES CON RESPUESTA POSITIVA A LA PRUEBA DINAMICA CON CITRATO DE CLOMIFENO

DRA. VIRIDIANA GORBEA CHAVEZ

Directora de Enseñanza

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO

Profesor Titular de la especialidad en Biología de la Reproducción Humana

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DRA. MIRNA ECHAVARRIA SANCHEZ

Médico Adscrito a la Coordinación de Andrología

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo incondicional en mi lucha por alcanzar mis sueños.

A mis hermanas por estar siempre conmigo.

A mis amigos de siempre, nuevos y viejos, por ser mis ángeles y cuidar mi ánimo y mi energía para seguir adelante.

A la Dra. Mirna Echavarría por sus enseñanzas, su contagiosa alegría y su ayuda constante en la elaboración de este trabajo.

A mis profesores del Instituto por ser profesionales ejemplares y por haberme acogido con especial cariño y hacerme sentir en casa...

Finalmente agregar que esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca otorgada por la Secretaría de Relaciones Exteriores del Gobierno de México... eternas gracias!!

CONTENIDO

Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
Objetivo	3
Material y Método	5
Resultados	7
Discusión	9
Conclusiones	13
Referencias Bibliográficas	14
Cuadros	17
Figuras	20

RESUMEN

Introducción: El uso del Citrato de Clomifeno (CC) en la infertilidad masculina se ha mantenido hasta el momento controversial en cuanto a su efecto beneficioso.

Objetivo: Conocer el efecto hormonal y seminal del tratamiento con CC en varones infértiles que tienen una respuesta positiva a la Prueba Dinámica con CC.

Material y Método: es ensayo clínico simple, analítico, prospectivo, longitudinal, realizado en la Clínica de Andrología del Instituto Nacional de Perinatología. Se estudiaron 15 pacientes infértiles con respuesta positiva a la Prueba Dinámica con CC sin dislipidemia, ni alteraciones endocrino-metabólicas (diabetes, enfermedad tiroidea o hiperprolactinemia descompensadas), con IMC $<30\text{kg/m}^2$. Fueron tratados con 25 mg diarios de CC durante 3 meses. Se analizó el efecto del tratamiento sobre los niveles séricos de FSH, LH y Testosterona Total, así como sobre los parámetros seminales en la capacitación espermática: concentración, movilidad (A+B), morfología y Total de Células Móviles (TMC).

Resultados: La media de edad de los pacientes fue de 33.4 años (± 6 DE); 60% con infertilidad primaria. El 53.3% de ellos tenían varicocele. Luego del tratamiento con 25 mg de CC por tres meses, se encontró mejoría significativa en los niveles de Testosterona Total ($P < 0.001$). No hubo diferencia significativa sobre los niveles de FSH ni LH ($P = 0.073$ y $P = 0.095$, respectivamente), concentración espermática ($P = 0.299$), movilidad (A+B) ($P = 0.715$) ni morfología ($P = 0.569$).

Conclusión: El tratamiento con CC en varones infértiles con respuesta positiva a la prueba dinámica con CC mostró mejoría estadísticamente significativa en los niveles de TT, pero no sobre FSH ni LH. Tampoco mostró efecto estadísticamente significativo en la concentración, movilidad (A+B) ni morfología espermáticas.

Palabras Clave: Clomifeno, capacitación espermática, prueba dinámica con citrato de clomifeno, FSH, LH, testosterona.

ABSTRACT

Objective: To know the hormonal and seminal effect of clomiphene citrate treatment in infertile men with a positive clomiphene dynamic test.

Design: This is a prospective, longitudinal, analytic, simple clinical trial.

Setting: Andrology clinic at Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Patient(s): We study 15 patients with a positive clomiphene dynamic test, with a BMI < 30kg/m² without dyslipidemia and uncontrolled endocrine – metabolic diseases (diabetes, thyroid disease, and hiperprolactinemia).

Intervention(s): Clomiphene citrate 25 mg daily for 3 months.

Main Outcome Measure(s): Effect on FSH, LH, and total testosterone serum levels, as well as on sperm capacitation parameters (sperm concentration, motility (A+B), normal morphology and total motile sperm count (TCM)).

Result(s): Mean age 33.4 years, 60% with primary infertility. Varicocele was present in 53.3%. After 3 month with clomiphene citrate treatment, we observed significant improvement on serum total testosterone levels ($p < 0.001$). No significant improvement was observed in serum LH ($p = 0.299$), FSH ($p = 0.073$), sperm motility ($p = 0.715$) and normal morphology ($p = 0.569$).

Conclusion(s): Clomiphene citrate treatment in infertile men with a positive clomiphene dynamic test shows significant improvement on serum total testosterone, but no improvement on serum FSH, LH, sperm concentration, motility, normal morphology and TCM.

Key Words: Clomiphene, sperm capacitation, clomiphene dynamic test, FSH, LH, testosterone.

INTRODUCCION

El funcionamiento normal del sistema endocrino-reproductivo es un prerrequisito para la fertilidad masculina normal. Está controlado por un sistema hormonal equilibrado, en el que el hipotálamo (secreción pulsátil de GnRH), la hipófisis (secreción pulsátil de gonadotropinas) y las hormonas producidas en el testículo coparticipan para la interrelación entre la espermatogénesis y la función hormonal ⁽¹⁾. La LH actúa sobre las células de Leydig estimulando la síntesis y secreción de Testosterona y Estradiol, en tanto que la FSH estimula las células de Sertoli para favorecer la espermatogénesis ⁽²⁾.

El hipogonadismo masculino, definido como niveles de testosterona total bajos (según la FDA [Food and Drug Administration], rango normal 300-1000ng/dL)⁽³⁾, puede ser primario por falla testicular, secundario por insuficiente liberación de GnRH y gonadotropinas, o por insensibilidad a andrógenos.

La distinción más importante en la terapia endocrina de la infertilidad masculina está entre el tratamiento específico y no específico⁽⁴⁾. En este último grupo considerado empírico, se encuentra el Citrato de Clomifeno (CC), un derivado trifeniletileno no esteroideo que muestra propiedades agonistas y antagonistas de los estrógenos, predominando el efecto antagonista a través de su isómero *enclomifeno*. Al unirse a los receptores nucleares de estrógenos a nivel hipotalámico, genera una depleción de los mismos evitando la correcta interpretación de los niveles circulantes de estrógenos, percibiéndose una reducción que desencadena el mecanismo de retroalimentación negativa compensatorio normal, que a su vez altera los mecanismos de secreción pulsátil de GnRH, para estimular el incremento en la liberación de gonadotropinas ^(5, 6).

Desde 1964, Jungck y cols. reportaron el efecto del CC en varones, planteando que podría mejorar la espermatogénesis en individuos oligozoospermicos⁽⁷⁾ y un aumentar la secreción de gonadotropinas⁽⁷⁻¹⁰⁾. El efecto sobre el epitelio germinal parecía ser dosis dependiente, viéndose respuesta estimuladora con dosis bajas, mientras que dosis altas suprimían las gónadas⁽¹¹⁾. Otros autores recalcaron la importancia del pobre efecto del CC en pacientes con hipoplasia germinal primaria (niveles altos de FSH)⁽¹²⁾. Se ha reportado elevación de las tasas de embarazo arriba del 50%⁽¹⁾. Otros aseguran un efecto benéfico sobre los parámetros

hormonales y seminales, principalmente en el conteo espermático⁽¹³⁻¹⁷⁾. Se ha demostrado presencia de espermias en análisis seminales de azoospermicos luego del tratamiento con CC, mejorando la obtención de espermias para inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) mediante biopsia testicular^(4,18,19).

Al mismo tiempo, otros estudios han revelado efectos negativos del CC⁽²⁰⁾, aunque sin uniformidad en las dosis utilizadas y duración del tratamiento. La Organización Mundial de la Salud publicó un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego comparando CC con placebo, en el que no encontraron diferencia en la calidad seminal entre ambos grupos⁽²¹⁾. Sokol, Steiner y cols. describen incremento en los niveles de LH, FSH, E₂ y Testosterona, mas no en los parámetros seminales⁽²²⁾.

Estos reportes contradictorios han generado controversia en cuanto al efecto del CC en el tratamiento de la infertilidad masculina, manteniéndose por tanto como una alternativa terapéutica empírica.

Las investigaciones de Empeaire y cols.⁽²³⁾ introdujeron el uso de la prueba dinámica con CC para evaluar la integridad del eje Hipotálamo-Hipófisis-Testículo (H-H-T). Indicada en casos de hipogonadismo o inversión de la relación FSH/LH, en ausencia de hiperprolactinemia, trastornos tiroideos, alteraciones de la glucosa y obesidad. Esta consiste en la toma de 100mg de CC durante 7 días, con determinaciones de FSH, LH, E₂ y Testosterona antes y al menos 24 horas después de terminado el esquema. Se considera una respuesta positiva si hay incremento de LH de 100%, FSH 50% y Testosterona de >50% posterior a la toma de CC en relación a los valores basales.

Ante la controversia actual en cuanto a la utilidad del CC, estamos de acuerdo en que uno de los puntos cardinales para el éxito de la terapia es la selección de los pacientes a tratar. Siendo la Prueba Dinámica con CC un mecanismo para evaluar la funcionalidad del eje H-H-T, una respuesta positiva nos traduciría un "eje íntegro" en el que el estímulo con CC sería teóricamente útil para mejorar la función gonadal masculina. Por lo tanto, nos proponemos conocer el efecto hormonal y seminal del CC en varones infértiles con respuesta positiva a la prueba dinámica con CC.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: Es un ensayo clínico simple, analítico, prospectivo, longitudinal.

Pacientes: 15 pacientes que acudieron a la Clínica de Andrología del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, durante el periodo junio 2010 a junio 2011. Cada caso fue su mismo control, comparando las variables de estudio antes y después del tratamiento con Citrato de Clomifeno.

Criterios de inclusión: pacientes con respuesta positiva en la prueba dinámica con CC, indicada por hipogonadismo y/o inversión de la relación FSH/LH. Con adecuado control endocrino-metabólico (IMC <30Kg/m², Colesterol <200 mg/dL, Triglicéridos <150 mg/dL, sin hiperprolactinemia, diabetes ni alteraciones tiroideas), sin infección seminal en espermocultivo; ni infertilidad de origen genético. Se excluyeron aquellos pacientes que no cumplieron el tratamiento durante el periodo y la dosis establecida, que presentaron reacciones adversas o que no continuaron el seguimiento en la Consulta de Andrología.

Método: Se utilizó la determinación hormonal basal de FSH, LH, Testosterona y Estradiol de la prueba dinámica como parámetro hormonal previo al tratamiento con CC; así como una capacitación espermática para evaluar los parámetros seminales basales (concentración espermática, movilidad (A+B), morfología y Total de Células Móviles [TCM]). Se administró el CC a dosis de 25mg diarios por un periodo de 3 meses, posterior al cual se realizó nuevo perfil hormonal y capacitación espermática para evaluar su efecto. (Figura 1)

Las determinaciones hormonales en suero se llevaron a cabo en el laboratorio de Endocrinología del Instituto Nacional de Perinatología. Para LH y FSH se utilizó la técnica de ensayo inmunométrico (INMUNOLITE 2000 marca SIEMENS). Para Estradiol y Testosterona se utilizó la técnica de inmunoensayo competitivo (INMUNOLITE 2000 marca SIEMENS).

Análisis estadístico: se realizó análisis descriptivo de las variables edad (en años), tipo de infertilidad (primaria o secundaria), presencia y tipo de varicocele (grado I, II y III), y niveles hormonales iniciales de FSH, LH, Testosterona y Estradiol, expresadas en frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión. Para evaluar el efecto del tratamiento con CC sobre los parámetros hormonales (FSH, LH, Testosterona) y seminales (concentración espermática, morfología, movilidad [A+B] y Total de Células Móviles se realizó análisis estadístico utilizando el programa Sigmastat 3.5. Inicialmente se realizó prueba *Kormogolov-Smirnov* para evaluar normalidad. Al pasar la prueba, se utilizó estadística paramétrica mediante *T pareada*. Aquellos resultados que no pasaron la prueba de normalidad, se les aplicó estadística no paramétrica (*Prueba de Wilcoxon*).

RESULTADOS

Las características hormonales y seminales de los 15 pacientes estudiados se describen en los cuadros I y II.

Al realizar el análisis descriptivo encontramos que la edad de los pacientes estuvo comprendida entre los 26 – 49 años, con una media de 33.4 años (± 6.0). En cuanto al tipo de infertilidad, el 60% de los pacientes tenían infertilidad primaria, en tanto que el 40% restante presentaban infertilidad secundaria.

El 53.3% de los pacientes presentaron varicocele. En ellos, hubo un paciente con varicocele unilateral grado I (12.5%), uno con varicocele unilateral grado II (12.5%), cuatro con varicocele unilateral grado III (50%) y dos con varicocele bilateral grado III (25%).

Al analizar los niveles hormonales plasmáticos iniciales de los pacientes en estudio antes de dar el tratamiento con CC, encontramos que la FSH tuvo una media de 3.58 mIU/mL ± 2.24 . Los niveles de LH iniciales estuvieron en 2.87 mIU/mL ± 1.82 . El estradiol se mantuvo en una media de 36.18 pg/mL ± 20.8 . La testosterona total tuvo niveles promedio de 13.06 mIU/mL ± 4.84 . Los niveles de prolactina tuvieron una media de 7.27 pg/mL ± 1.36 , y la Tirotrópina de 1.98 mIU/mL ± 0.71 . Estos datos se describen en el Cuadro III.

Para analizar el efecto del tratamiento con CC sobre los parámetros seminales, se utilizaron muestras de semen capacitadas, en las que se evalúan concentración espermática, movilidad (A + B) y morfología. La concentración inicial encontrada en los pacientes, antes de iniciar el tratamiento tuvo un promedio de 52.8 millones/mL ± 28.8 ; la movilidad (A+B) tuvo promedio de 74.5% ± 16.15 . La morfología tuvo una media de 4.46% ± 3.58 .

Al realizar el análisis estadístico para determinar si el tratamiento con CC mejoraba los parámetros hormonales y seminales luego de tres meses de administrado a dosis de 25 mg diarios, encontramos los siguientes resultados (*Ver cuadro IV*):

El tratamiento con CC no mostró una diferencia estadísticamente significativa sobre los niveles de FSH posterior a tres meses de tratamiento, comparado con los niveles previo al tratamiento

(3.03 vs. 3.58; $P = 0.073$). (Figura 2)

Tampoco hubo un incremento estadísticamente significativo en los niveles de LH después del tratamiento con Citrato de Clomifeno (1.96 vs. 3; $P = 0.095$). (Figura 3)

Al comparar los niveles de Testosterona Total antes y después del tratamiento, si encontramos una diferencia estadísticamente significativa (13.06 vs. 19.3; $P < 0.001$). (Figura 4)

Las muestras seminales fueron analizadas mediante capacitación espermática, en la que se describen dos grupos de valores: los que corresponden a la muestra antes de la capacitación y los que son de muestra capacitada. Al comparar los resultados de las muestras precapitación antes y después del tratamiento, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la Concentración Espermática (75.8 vs. 62.2; $P = 0.231$), Movilidad (A+B) (46.4 vs. 48; $P = 0.791$) ni Morfología (3 vs. 2.5; $P = 0.404$). (Figuras 5, 7 y 9)

En cuanto a los parámetros seminales, se observó que al aplicar las pruebas estadísticas y comparar los resultados de éstos antes y después del tratamiento, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la morfología (3 vs. 5; $P = 0.884$), ni en la movilidad (A+B) (78 vs. 79; $P = 0.565$) ni en la concentración espermática (52.8 vs. 47.9; $P = 0.373$). (Figuras 6, 8 y 10)

El análisis del Total de Células Móviles (TCM) en las muestras estudiadas Precapitación espermática antes y después del tratamiento con CC, no mostraron diferencia significativa (0.99 vs. 0.68; $P = 0.197$) (Figura 11)

DISCUSION

El tratamiento de la infertilidad masculina con CC es, hasta el momento, de carácter empírico debido a los resultados controversiales que se han obtenido en cuanto a su eficacia. Algunos autores como *Jungck y Mellinger*^(7,8) iniciaron las investigaciones, encontrando incremento en los niveles séricos de Gonadotropinas (FSH, LH y Testosterona), así como mejoría en los parámetros seminales, sobre todo en la concentración espermática más que en la morfología y movilidad. En tanto que otros como *Charny o Zokol*^(20,22) no encontraron ninguna mejoría en los parámetros seminales.

Las investigaciones de *Rönnberg*⁽¹³⁾, aunque no concluyentes, dieron la pauta para aclarar que la respuesta favorable al uso de CC se presentaba en aquellos pacientes sin datos de falla tubular, manifestada por niveles altos de FSH. Esto permitió definir que debía existir una preselección de los pacientes en cuanto a sus niveles de FSH basales. En este sentido, nuestro grupo de pacientes estudiados presentó niveles basales de FSH antes de iniciar el tratamiento promedio de 3.58 mIU/mL (rango 1.23-8.04). Lo cual excluye la posibilidad de que se tratara de pacientes con falla tubular establecida, en quienes el tratamiento con CC está contraindicado.

Se consideró que uno de los motivos por los que el tratamiento pudiera dar resultados contradictorios entre los diferentes investigadores era la heterogeneidad en cuanto a la dosis de CC utilizada, la duración del tratamiento y el control de otros factores endocrino-metabólicos que podrían influir en la respuesta al tratamiento. Por tal motivo, decidimos utilizar la misma dosis en todos los pacientes (25 mg diarios), durante un periodo de 3 meses, posterior al cual se habría culminado la espermatogénesis y sería posible evaluar el efecto del tratamiento. Al mismo tiempo, consideramos que la prueba dinámica con CC propuesta por *Empaire y cols*⁽²³⁾ era una estrategia factible para la selección de los pacientes con un eje H-H-T íntegro, los que teóricamente se verían beneficiados por el tratamiento con CC.

Para el control de los otros factores endocrino-metabólicos que podrían influir sobre la respuesta al tratamiento con CC, establecimos que los pacientes seleccionados debían

presentar buen control metabólico (glucosa y perfil de lípidos normales) y endocrinológico (tirotrópica y prolactina normales), con lo cual se evitó que éstos factores pudieran influir en los resultados. Sin embargo, encontramos que más de la mitad de los pacientes presentaba algún grado de varicocele, siendo en 6 pacientes grado III. En este respecto, algunos autores han considerado el varicocele (sobre todo en sus formas severas), un factor de infertilidad, con repercusiones en la calidad seminal.

Nuestros resultados mostraron que, luego del uso del CC a dosis de 25 mg diarios durante 3 meses, no hubo mejoría de los niveles de FSH y LH, sino únicamente de Testosterona Total. Igualmente, ninguno de los parámetros seminales de las muestras sometidas a capacitación espermática antes y después del tratamiento, mostraron diferencia estadísticamente significativa que orienten hacia una mejoría en dichos parámetros. Estos resultados coinciden con los descritos por algunos autores arriba descritos, además de lo encontrado por la Organización Mundial de la Salud ⁽²¹⁾, quienes no encontraron cambios en la calidad seminal entre los pacientes tratados con 25 mg de CC por 6 meses comparado con el grupo placebo.

Al analizar con detalle nuestros resultados, encontramos que sí hubo incremento en los niveles de FSH y LH después del tratamiento con CC por tres meses, aunque al momento de realizar el análisis estadístico, la diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa. No así ocurrió con los niveles de Testosterona Total, los cuales se incrementaron de una mediana de 13.06 mIU/mL a 19.3 mIU/mL. Estos resultados, además de ser estadísticamente significativos, podrían tener significancia clínica en cuanto a la mejoría del hipogonadismo. Esto nos hace pensar también que, si bien es cierto el efecto a nivel hipotálamo-hipofisario no mostró significancia estadística, a nivel testicular sí se logró el efecto esperado, Considerando que la espermatogénesis lleva un tiempo aproximado de 3 meses, sería conveniente revalorar nuevas muestras seminales para saber si este incremento en los niveles de Testosterona Total sérica pudieran tener para entonces efecto sobre la calidad seminal.

En cuanto al efecto a nivel seminal, encontramos que ninguna de las variables de estudio

(concentración espermática, movilidad A+B y morfología) en muestras sometidas a capacitación espermática, mostró una diferencia estadísticamente significativa. Al analizar con detalle cada uno de estos parámetros, la concentración espermática media del grupo estuvo en 52.8 millones/mL, y se redujo a 47.9 millones/mL. La movilidad se mantuvo casi invariable: de una mediana de 78% a 79%. La morfología mostró un incremento de 3 a 5% en sus medianas, lo cual, aunque no logró significancia estadística, podría tener implicaciones clínicas importantes, sobre todo si tomamos en cuenta los nuevos parámetros seminales establecidos en el 2010 como normales⁽²⁴⁾. En ellos, se establece que la morfología normal es de 4%. En este sentido, vemos que los pacientes ascienden a 5%, lo cual podría ser determinante para el tratamiento reproductivo que se requerirá para los pacientes.

Con estos resultados, si bien es cierto que en términos generales no encontramos diferencia, que podría deberse a la reducida muestra de pacientes analizados hasta este momento, reafirmamos que sigue siendo importante no discriminar la terapia endocrina en la infertilidad masculina, pues podría servir como un adyuvante en el proceso de obtención de espermatozoides de mejor calidad y subsecuente éxito de las TRA.

CONCLUSIONES

- El tratamiento con CC en varones infértiles con respuesta positiva a la prueba dinámica con citrato de clomifeno mostró mejoría estadísticamente significativa en los niveles de Testosterona Total, pero no hubo incremento significativo de FSH ni LH.
- El tratamiento con CC en varones infértiles con respuesta positiva a la prueba dinámica con CC no mostró un efecto estadísticamente significativo hacia la mejoría sobre la concentración espermática, movilidad (A+B) ni morfología, de muestras seminales sometidas a capacitación.

REFERENCIAS

1. Madhukar D, Rajender S. Hormonal treatment of male infertility: promises and pitfalls. *J Androl* 2009;30:95-112
2. Bhasin S, de Krester DM, Baker HW. Clinical review 64: pathophysiology and natural history of male infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994;79:1525-29
3. Sussman, E., Chudnovsky, A., Niederberger, C. Hormonal Evaluation of the Infertile Male: Has it evolved?. *Urol Clin N Am* 2008;35:147-55
4. Kim HH, Schlegel PN. Endocrine manipulation in male infertility. *Urol Cin N Am*. 2008;35 :303-18
5. The Practice Committee of The American Society for Reproductive Medicine. Use of Clomiphene Citrate in women. *Fertil Steril* 2006;86:S187-93
6. Schellen, T. Clomiphene treatment in male infertility. *Int J Fertil*. 1982;27:136-45
7. Jungck E, Roy S, Greenblatt R, Mahesh V. Effect of clomiphene citrate in spermatogenesis in the human: a preliminary report. *Fertil Steril* 1964;15:40-43
8. Mellinger R, Thompson R. The effect of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil Steril* 1966;17:94-103
9. Santen R, Leonard J, Sherins R, Gandy H, Paulen C. Short and long-term effects of clomiphene citrate on the pituitary-testicular axis. *J Clin Endocr* 1971;33: 970
10. Patankar S, Kaore S, Sawane M, Mishra N, Deshkar A. Effect of clomiphene citrate on sperm density in male partners of infertile couples. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2007;51:195-198
11. Heller C, Rowley M, Heller G: Clomiphene citrate: A correlation of its effect on sperm concentration and morphology, total gonadotropins, ICSH, estrogen and testosterone excretion, and testicular cytology in normal men. *J Clin Endocr* 1969;29:638
12. Paulson, D. Endocrine therapy of male infertility, with special reference to clomiphene citrate (abstr.). *Fertil Steril* 1977;28:329

13. Rönnerberg L. The effect of clomiphene treatment on different sperm parameters in men with idiopathic oligozoospermia. *Andrologia* 1980;12:261-65
14. Rönnerberg L. the effect of clomiphene citrate on different sperm parameters and serum hormone levels in preselected infertile men: a controlled double-blind cross-over study. *Int J And* 1980;3:479-86
15. Wang C, Chan C, Wong K, Yeung K. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril* 1943;40:3
16. Ioannidou-Kadis S, Wright P, Dermot R, Quinton R: Complete reversal of adult-onset isolated hypogonadotropic hypogonadism with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;86:1513.e5-9
17. Ghanem H, Shaeer O, El-Segini A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2009 (Article in press)
18. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *J Androl* 2005; 26:787-91
19. Schiff J, Ramírez M, Bar-Chama N. Medical and surgical management male infertility. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007;36:313-31
20. Charny CW: Clomiphene therapy in male infertility: a negative report. *Fertil Steril* 1979;32:5
21. World Health Organization. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl* 1992;15:299-307
22. Zokol R, Petersen G, Steiner B, Swerdloff R, Bustillo M. A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil Steril* 1988;49:5
23. Empeiraire JC, Riviere JR, A & Audebert AJM: Clomiphene test and clomiphene therapy in idiopathic male infertility. *Arch. Androl* 1979;2:223

24. Cooper T, Noonan E. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Rep Update 2010;16:231-45

CUADRO I

Determinaciones hormonales de varones infértiles antes y después del tratamiento con CC

PACIENTE	HORMONAS ANTES DE CC			HORMONAS POSTERIOR A CC		
	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	TT (nmol/L)	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	TT (nmol/L)
1	2.74	4.9	13.1	3.58	1.58	13
2	8.04	5.18	9.15	14.9	5	15.9
3	3.1	1.49	18.44	3.93	2	25
4	1.91	6.62	10.5	2	7.39	23.9
5	4.44	2.4	11.56	5.17	3.9	22.5
6	1.46	1.76	20.59	2.12	2.19	29.2
7	2.8	1.96	12.3	4.08	2.5	17.5
8	3.17	3.13	19.9	3.9	3.35	24.2
9	7.14	1.95	8.88	8.93	3.42	15.7
10	2.44	1.11	10	2.95	2.3	13.9
11	1.23	1.47	6	1.45	2	12.2
12	3.21	1.59	11.5	2.73	2.36	20.5
13	1.45	1.41	13.7	1.2	3.07	24.4
14	3.03	2.3	21.6	2.3	3	24
15	7.6	5.8	8.7	6.01	4.08	8.6

CC: Citrato de Clomifeno; FSH: Hormona Folículoestimulante; LH: Hormona Luteinizante; TT: Testosterona Total.

CUADRO II

Parámetros seminales en capacitaciones espermáticas de varones infértiles antes y después del tratamiento con CC

PXS	ANTES DE TRATAMIENTO CON CC							POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON CC						
	PRE CE				POST CE			PRE CE				POST CE		
	[] (mill/ mL)	Mov. A+B (%)	Morf. (%)	TCM (mill)	[] (mill/m L)	Mov. A+B (%)	Morf. (%)	[] (mill/ mL)	Mov. A+B (%)	Morf. (%)	TCM (mill)	[] (mill/ mL)	Mov. A+B (%)	Morf. (%)
1	61	85	1	2.59	24	78	2	18	70	1	0.56	30	78	2
2	149	41	4	0.61	61	82	6	136	50	2	0.68	86	79	6
3	105	64	5	2.74	85	87	4	59	55	3	1.16	66	80	8
4	30	49	3	0.88	74	84	4	51	67	1	1.36	79	79	3
5	52	47	2	0.53	58	78	3	78	57	3	1.15	45	92	4
6	91	41	1	1.11	39	95	2	43	41	2	0.17	25	77	3
7	63	66	3	1.45	58	64	3	64	47	2	1.05	54	80	4
8	41	27	1	0.33	18	37	1	86	86	3	1.47	45	86	5
9	88	30	4	0.66	57	62	7	87	55	4	0.95	59	66	5
10	54	42	1	0.56	58	70	3	33	30	3	0.19	18	78	5
11	65	43	11	0.55	120	89	16	120	35	5	0.79	105	94	6
12	44	54	2	1.35	20	96	4	3	17	2	0.03	20	18	5
13	63	41	3	0.25	39	64	6	26	24	1	0.03	14	25	2
14	35	25	3	0.04	12	54	3	40	30	4	0.24	15	72	6
15	197	42	1	1.32	70	78	3	89	57	2	0.5	58	87	3

CE: Capacitación Espermática; **[]:** Concentración espermática; **Mov. A+B:** Movilidad A+B; **Morf.:** Morfología; **TCM:** Total de Células Móviles.

CUADRO III

Media de edad, niveles hormonales (FSH, LH, TT, E₂) y parámetros seminales previos al tratamiento con CC

Variable	Media (DE)	Min - Max
Edad (años)	33.4 ± 6.0	26-49
FSH (mIU/mL)	3.58 ± 2.24	1.23 – 8.04
LH (mIU/mL)	2.87 ± 1.82	1.11 – 6.62
E₂ (mIU/mL)	36.18 ± 20.8	20 – 89.5
Testosterona Total (nmol/L)	13.06 ± 4.84	6 – 21.6
Concentración espermática (millones/mL)	52.8 ± 28.8	12 – 120.
Movilidad espermática (A+B) (%)	74.5 ± 16.15	37 - 96
Morfología espermática (%)	4.46 ± 3.58	1 – 16.

CUADRO IV

Efecto del tratamiento con CC sobre los parámetros hormonales y seminales de varones infértiles

	Pretratamiento	Postratamiento	Valor <i>P</i>
P. HORMONALES			
FSH (mIU/mL)	3.03* (2.04-4.13)	3.58 (2.16-4.89)	0.07
LH (mIU/mL)	1.96* (1.51-4.45)	3 (2.21-3.78)	0.09
Testosterona T (nmol/L)	13.06** (±4.8)	19.36 (±5.9)	<0.001
P. SEMINALES			
Concentración precapacitación (mill/mL)	75.8** (±45.4)	62.2 (±37.3)	0.23
Concentración postcapacitación (mill/mL)	52.8** (±28.8)	47.9 (±28.07)	0.3
Movilidad A+B precapacitación (%)	46.4** (±15.7)	48 (±18.8)	0.79
Movilidad A+B postcapacitación (%)	78* (64-86.25)	79 (73.25-84.5)	0.72
Morfología precapacitación (%)	3** (±2.56)	2.5 (±1.18)	0.4
Morfología postcapacitación (%)	3* (3-5.5)	5 (3-5.75)	0.57
TCM ^a (millones)	0.998** (±0.79)	0.689 (±0.48)	0.19

* Mediana (con sus percentiles 25 y 75)

** Media (con su Desviación Estándar)

FIGURA 1

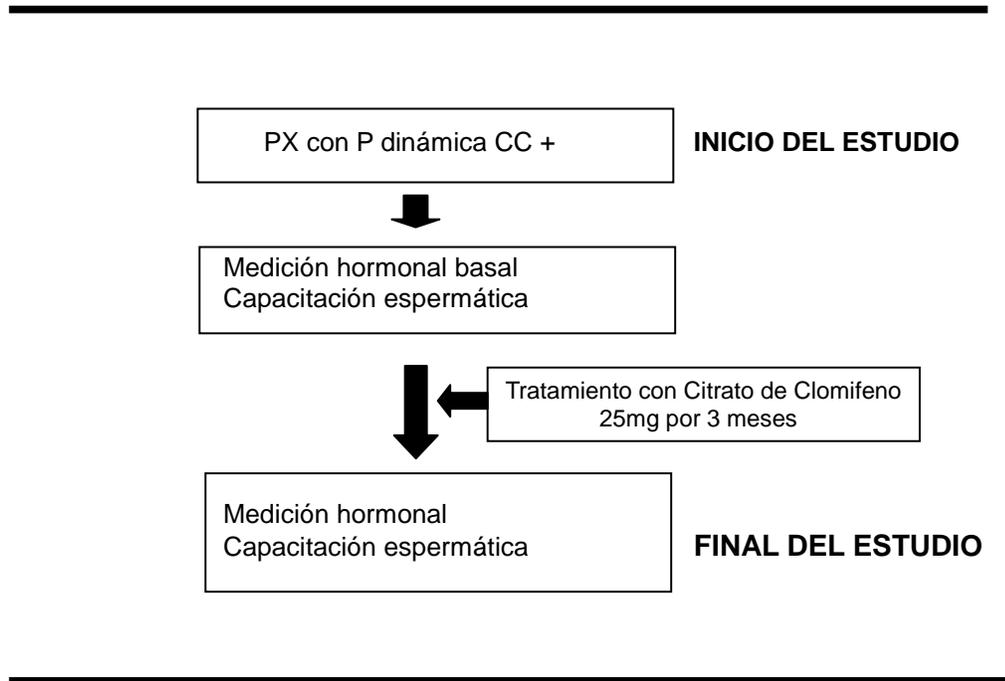


Diagrama del método de estudio

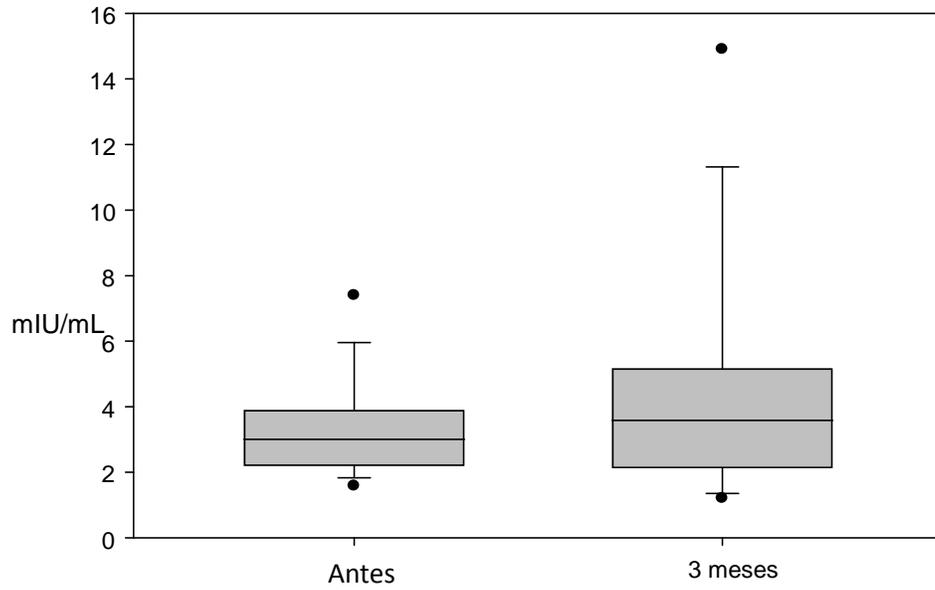


FIGURA 2

Niveles de FSH antes y después del tratamiento

Las cajas representan los cuartiles y la línea dentro de ella es la mediana; los bigotes se extienden del percentil 10 al 90 y los puntos representan los percentiles 5 y 95.

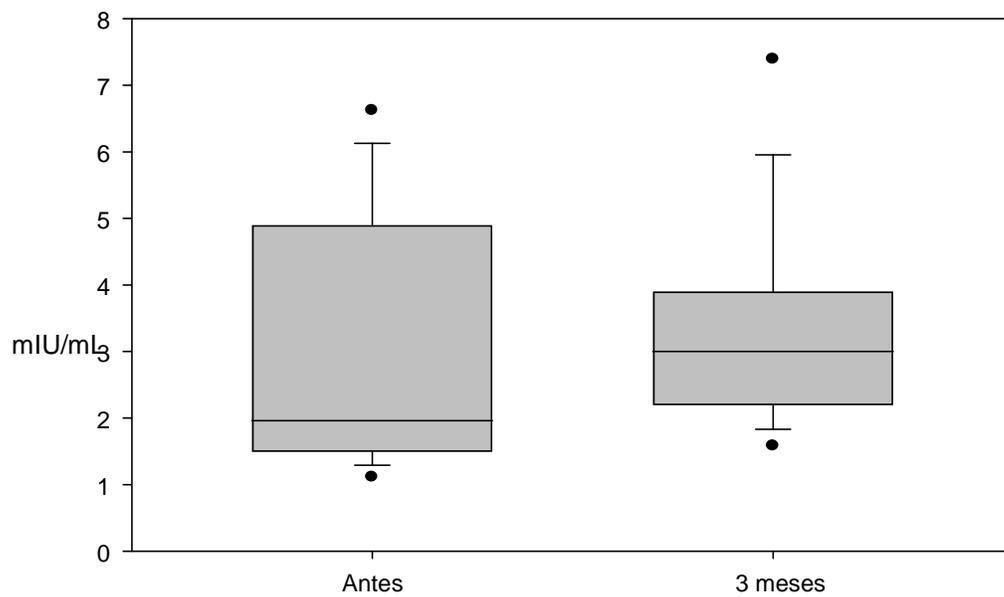


FIGURA 3

Niveles de LH antes y después del tratamiento

Las cajas representan los cuartiles y la línea dentro de ella es la mediana; los bigotes se extienden del percentil 10 al 90 y los puntos representan los percentiles 5 y 95.

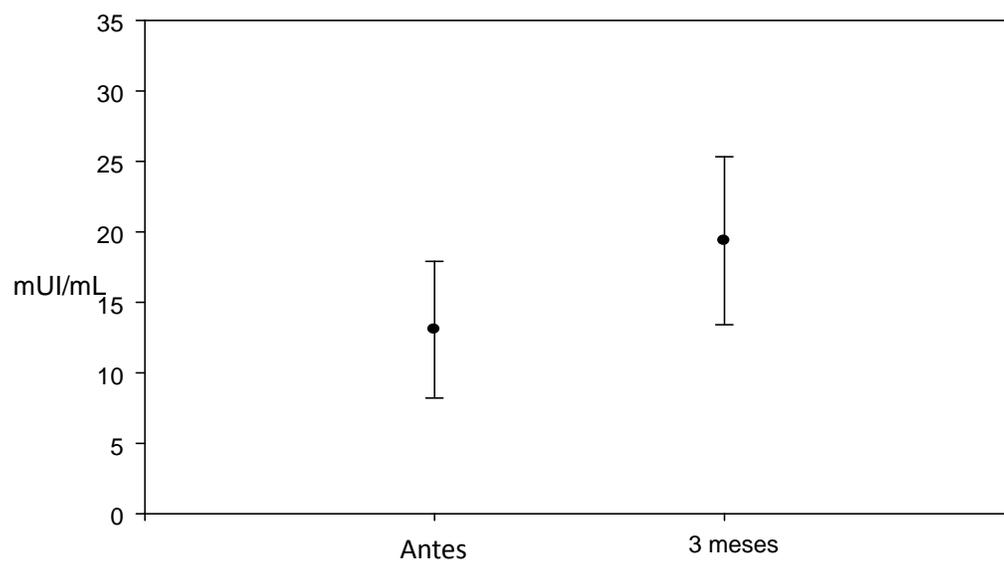


FIGURA 4

Niveles de Testosterona Total antes y después del tratamiento

Los puntos corresponden a las medias y bigotes a Desviación Estándar

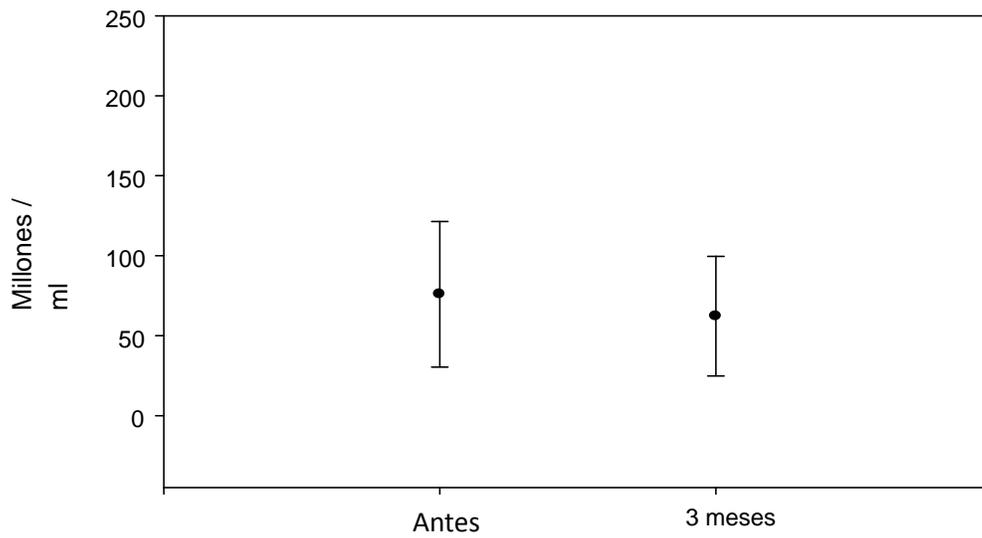


FIGURA 5

Concentración espermática en muestras Pre Capacitación antes y después del tratamiento

Los puntos corresponden a las medias y bigotes a Desviación Estándar

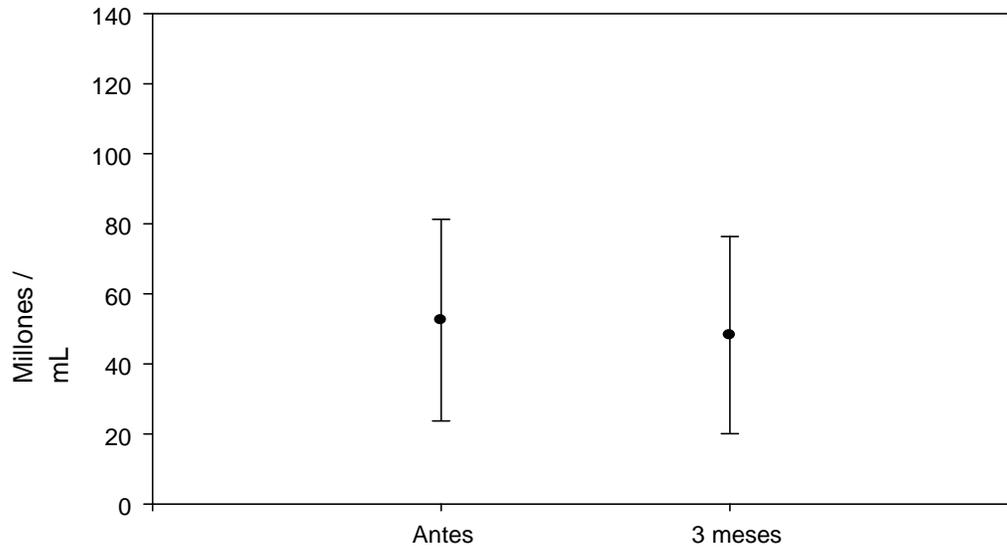


FIGURA 6

Concentración espermática en muestras capacitadas antes y después del tratamiento

Los puntos corresponden a las medias y bigotes a Desviación Estándar

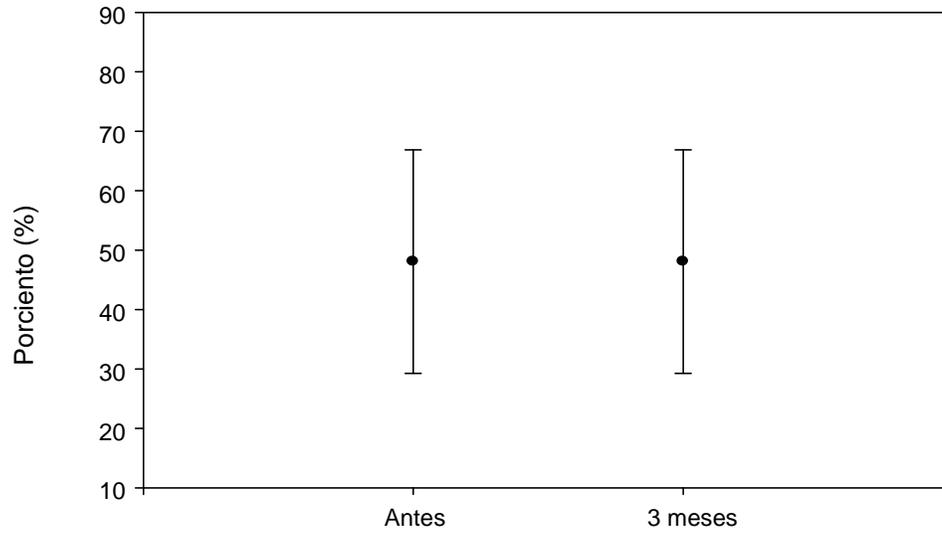


FIGURA 7

Movilidad espermática en muestras Pre capacitación antes y después del tratamiento

Los puntos corresponden a las medias y bigotes a Desviación Estándar

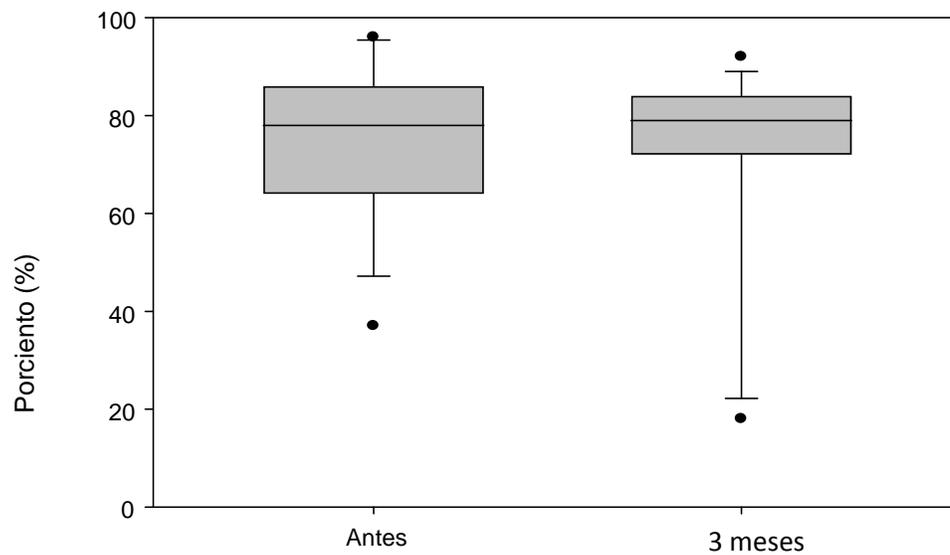


FIGURA 8

Movilidad espermática en muestras capacitadas antes y después del tratamiento

Las cajas representan los cuartiles y la línea dentro de ella es la mediana; los bigotes se extienden del percentil 10 al 90 y los puntos representan los percentiles 5 y 95.

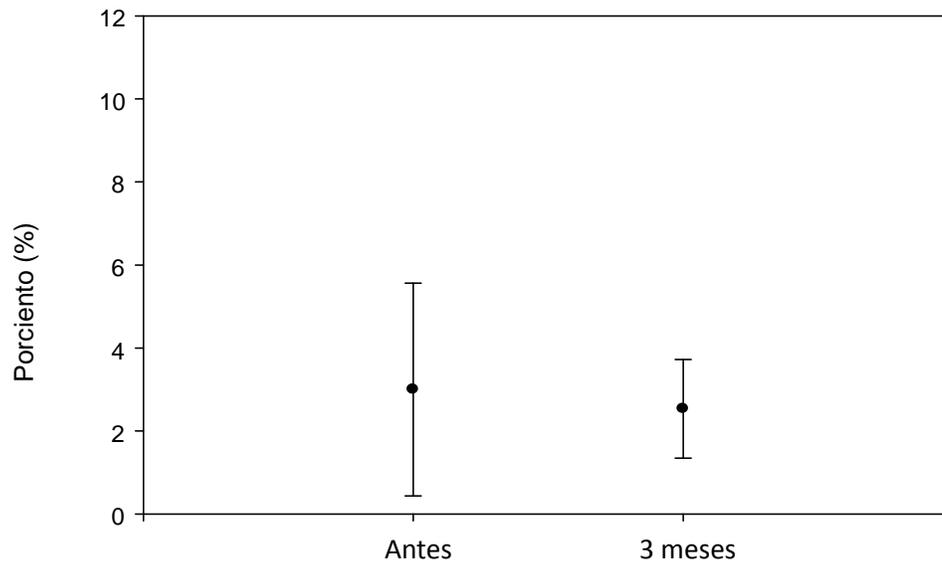


FIGURA 9

Morfología espermática en muestras Pre capacitación antes y después del tratamiento

Los puntos corresponden a las medias y bigotes a Desviación Estándar

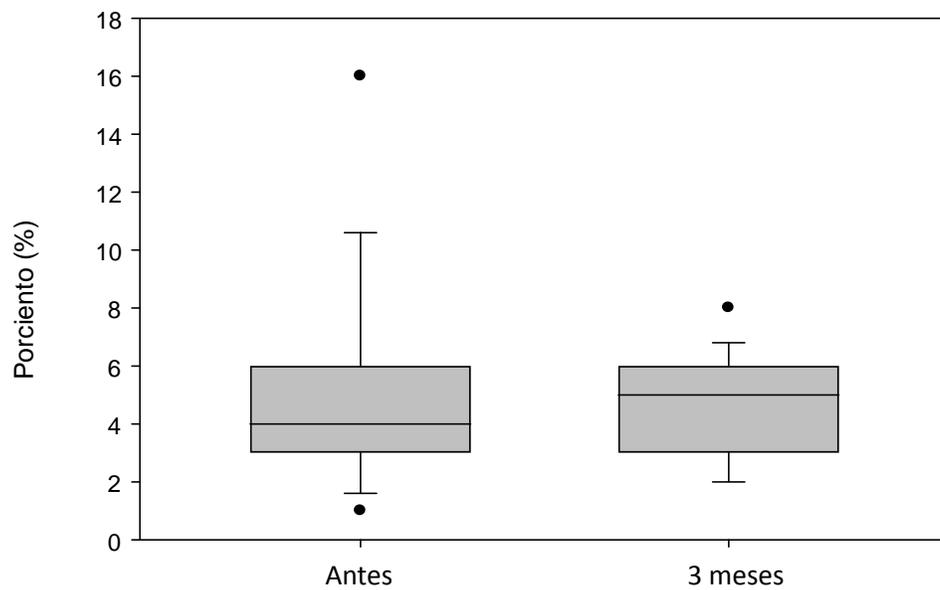


FIGURA 10

Morfología espermática en muestras capacitadas antes y después del tratamiento

Las cajas representan los cuartiles y la línea dentro de ella es la mediana; los bigotes se extienden del percentil 10 al 90 y los puntos representan los percentiles 5 y 95.

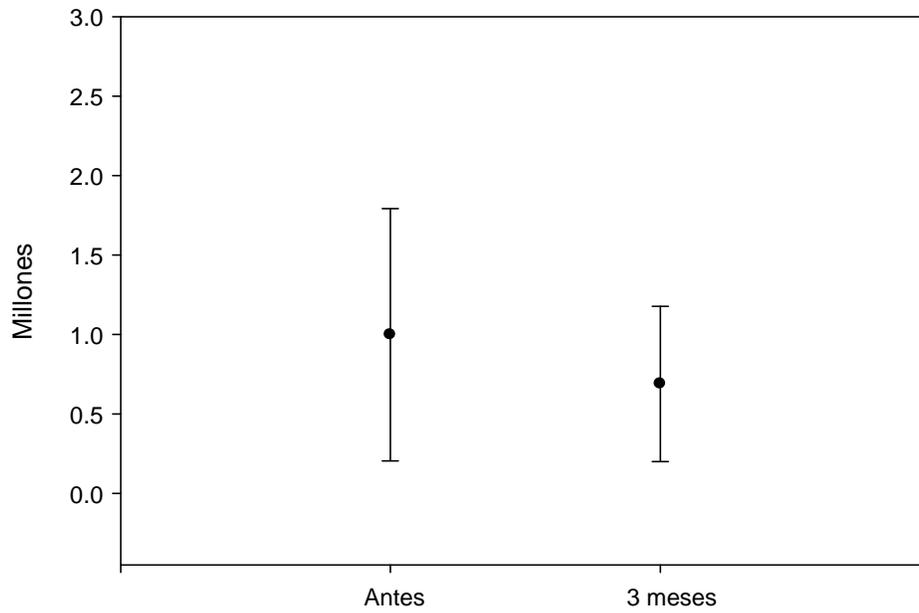


FIGURA 11

Total de Células Móviles (TCM) de muestras precapacitación antes y después del tratamiento

Los puntos corresponden a las medias y bigotes a Desviación Estándar