



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”  
SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA REPRODUCTIVA**

**“EVALUACIÓN DEL EJE ENDOCRINO TESTICULAR CON  
PRUEBA DE CITRATO DE CLOMIFENO EN PACIENTES  
INFÉRTILES DE LA CLÍNICA DE ANDROLOGÍA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”**

**T E S I S**

**Que para obtener el título de:  
ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE  
LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**P R E S E N T A :**

**DRA. MARÍA MAGDALENA MONCADA TERCERO**

**DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO  
PROFESOR TITULAR**

**DRA. MIRNA GUADALUPE ECHAVARRÍA SÁNCHEZ  
DIRECTOR DE TESIS**



MÉXICO, D.F.

2010



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.

# **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**“EVALUACIÓN DEL EJE ENDOCRINO TESTICULAR CON PRUEBA DE CITRATO DE CLOMIFENO EN PACIENTES INFÉRTILES DE LA CLÍNICA DE ANDROLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”**

---

**DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

---

**DRA. MIRNA GUADALUPE ECHAVARRÍA SÁNCHEZ**  
**COORDINADORA DE LA CLÍNICA DE ANDROLOGÍA**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por acompañarme al emprender esta nueva carrera.

A mis padres Victorino y Paula por apoyarme siempre.

A mis hermanos por su apoyo incondicional y ejemplo a seguir.

Con especial agradecimiento a todos mis maestros por compartir sus conocimientos y apoyo en estos dos años, los admiro.

A todo el personal del laboratorio de endocrinología sin los cuales, no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

Muchas Gracias.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>Capítulo 1.</b>	<b>Página</b>
Introducción	06
Marco teórico	11
Justificación	19
Objetivo general y específicos	20
<b>Capitulo 2. Material y Métodos</b>	
Diseño del estudio	21
Metodología	21
Lugar y Duración	21
Universo	21
Criterios de Inclusión	21
Criterios de exclusión	22
Variables del estudio	22
Recolección de Datos	22
Análisis Estadístico	23
<b>Capítulo 3. Resultados</b>	24
<b>Capítulo 4. Discusión</b>	39
<b>Capitulo 5. Conclusiones</b>	43
<b>Capítulo 6. Referencias bibliográficas</b>	44
<b>Capítulo 7. Currículum Vitae</b>	47

## **RESUMEN.**

**OBJETIVO:** Conocer la respuesta del eje Hipotálamo-Hipófisis-Testículo a la prueba de Citrato de Clomifeno en pacientes con infertilidad masculina, que presentaban hipogonadismo, inversión de la relación LH/FSH, hipogonadismo hiper ó hipogonadotrópico y en pacientes catalogados como normales.

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio Transversal, estratificado, Descriptivo, longitudinal, prospectivo retrolectivo, de la prueba de citrato de clomifeno en pacientes con alteración hormonal basal, atendidos en la Clínica de Andrología de Enero del 2000 a Abril del 2009.

**RESULTADOS:** Se realizó en 847 (33.4%) pacientes prueba de citrato de clomifeno para evaluar la respuesta del eje. La edad en  $x 34 \pm 5.7$  años. Con infertilidad primaria 504 (71.3%) y secundaria 203 (28.7 %). Para la prueba se administraron 100mgrs de citrato de clomifeno durante 7 días, tomando muestra basal y post ingesta del fármaco, cuantificando gonadotropinas (LH y FSH) testosterona total y estradiol, en cada una. Se subdividieron en 8 estratos o grupos en base a la relación LH/FSH basal de la prueba: La respuesta con mayor frecuencia en la prueba, fue la respuesta de LH y FSH pero no de células de Leydig en 214 pacientes (30,3%). Se tomaron como probables confusores el Varicocele, el volumen testicular y el IMC sin embargo, el tipo de respuesta no cambio, continuando prevalente la disfunción de células de Leydig.

**CONCLUSION** La prueba de citrato de clomifeno demostró ser de utilidad para el diagnóstico de nivel de afección o alteración hormonal así como para la decisión terapéutica posterior.

## Capítulo 1

### INTRODUCCION

Desde las culturas antiguas (Romanos, Griegos y Egipcios), ya se conocía el efecto de la castración (deprivación hormonal) en animales y seres humanos. En 1930 Smith observa y describe, que la remoción de la hipófisis en los machos inhibía el proceso de espermatogénesis; marcando el inicio de una serie de investigaciones sobre la fisiología del eje hipotálamo hipófisis testículo.

El proceso reproductivo en ambos sexos, es dependiente de una cascada de eventos endocrinológicos, los cuales son iniciados por los pulsos generadores de GnRH. El conocimiento de esta funcionalidad es de fundamental importancia en la clínica para observar el proceso normal evolutivo de la maduración sexual y reproductiva de los individuos y las alteraciones que se deriven de estos repercutirán en la fertilidad de los mismos. Esta cronología de eventos endocrinos, se inicia desde la vida fetal, hasta alcanzar la verdadera integración en el desarrollo puberal para dar paso a una etapa reproductiva normal. Sin embargo, muchos de los eventos de esta integración son aún desconocidos en el ser humano, a pesar de los estudios en primates, intentando homologías tanto de normalidad como de patología.

### EJE HIPOTALAMO HIPOFISIS TESTICULO

Una gran actividad en el HHT es observada durante la vida fetal, cuando el testículo está en desarrollo, y durante los primeros 6 meses después del nacimiento y en la pubertad. En el embrión humano, la producción de testosterona por los testículos, comienza a elevarse al final del segundo mes de gestación y poco después alcanza un valor máximo que se mantiene hasta avanzada la gestación y después desciende. <sup>(1,2)</sup>

La diferenciación testicular está controlada por los genes del cromosoma Y. La migración de las células germinales hacia la cresta gonadal se inicia en la 5ª semana de gestación; y la diferenciación de la gónada masculina, inicia en la 6ª semana de gestación con el desarrollo gradual del blastómero gonadal en los cordones testiculares y el intersticio. Durante la semana 6ª a 7ª de gestación, hay una multiplicación de las células de Sertoli, que se agregan para formar los cordones seminíferos y que más tarde rodean a las células germinales.

Precusores de las células de Leydig fetales se identifican entre las células mesenquimales indiferenciadas durante la 8ª semana de gestación. La citodiferenciación de las células de Leydig puede observarse plenamente

diferenciadas hasta la 10<sup>a</sup> semana de vida fetal. La diferenciación funcional de las células de Leydig parece comenzar antes de los primeros signos de citodiferenciación, en la medida en que la testosterona es detectada en el testículo fetal humano a la 6<sup>a</sup> a 7<sup>a</sup> semanas de gestación. <sup>(3)</sup> Posteriormente, las concentraciones de andrógenos en tejido testicular, sangre, y líquido amniótico aumentan y llegan a un pico máximo a las 15<sup>a</sup> a 18<sup>a</sup> semanas. El aumento de los andrógenos está acompañado por un fuerte aumento en el número de células de Leydig, y por la 14<sup>a</sup> a 15<sup>a</sup> semanas, estas células llenan el espacio entre los cordones sexuales y hacen más de la mitad del volumen testicular. Este desarrollo es claramente correlacionado con un significativo incremento en las concentraciones plasmáticas maternas de hCG. Después de la semana 16<sup>a</sup> de gestación, el número relativo de células de Leydig, los niveles de testosterona en plasma fetal, y los niveles testiculares de mRNA para P450 SCC y P450 17 $\alpha$  gradualmente disminuyen. Al nacer, el número total de células de Leydig por testículo se ha reducido en un 60%. Esta disminución está asociada con una paralela disminución de las concentraciones plasmáticas de hCG.

En el humano las gonadotropinas hipofisarias inmunoreactivas, no son detectadas antes de la semana 10<sup>a</sup>, y su secreción comienza alrededor de la 11<sup>a</sup> a 12<sup>a</sup> semanas, es decir que la producción de testosterona por el testículo precede por 3-4 semanas a la de gonadotropinas. La estrecha relación temporal entre las concentraciones de hCG y testosterona en el plasma fetal, así como la cantidad testicular de receptores LH/hCG, sugiere un importante rol regulatorio para hCG en el desarrollo y función de las células de Leydig fetal humana. La información disponible en el presente claramente indica que la secreción de testosterona por el testículo fetal humano durante las primeras 15 semanas está bajo control de la hCG y, durante la vida fetal tardía, la actividad esteroideogénica testicular parece estar bajo control hipofisario, como se ha demostrado con fetos humanos anencefálicos, ya que estos tienen un reducido número de células de Leydig y una subnormal esteroideogénesis testicular.

En el momento del parto, el nivel de testosterona plasmática es sólo ligeramente superior en los varones que en las mujeres <sup>(1,2, 3,4)</sup>. Poco después, el nivel de testosterona en el plasma comienza a elevarse de nuevo en los lactantes varones y sigue elevándose durante aproximadamente 3 meses, cayendo a niveles bajos al llegar al año. El nivel plasmático permanece después bajo (pero es más elevado en los niños que en niñas) hasta el comienzo de la pubertad, momento en que vuelve a aumentar en los niños y alcanza los niveles de adulto hacia la edad de 17 años aproximadamente.

En los años previos a la pubertad los niveles plasmáticos de gonadotropinas y esteroides gonadales son bajos y se encuentran bajo control por retroalimentación de las pequeñas cantidades de andrógenos segregados por los testículos, tal como queda demostrado por el hecho de que la castración realizada



en esta época provoca una elevación de las gonadotropinas hasta niveles similares a los de los castrados pos-puberales. Las gonadotropinas en los niños como en los adultos, son segregadas de modo pulsátil, produciéndose esas pulsaciones a intervalos de 2 a 3 horas) diferenciándose por la variación (aumento) de la amplitud de pulsos en los adultos. Estos factores sugieren que el control por retroalimentación negativa de la secreción de gonadotropinas es exquisitamente sensible a los niveles de testosterona plasmática antes de la pubertad y posteriormente cambia durante el desarrollo de la pubertad.

El comienzo de la pubertad está anunciado por pulsaciones de secreción de LH asociadas con el sueño y, en menor medida, por el aumento de las secreciones episódicas de FSH. <sup>(4)</sup>Posteriormente en la pubertad, los niveles incrementados de gonadotropinas se mantienen durante todo el día, como ocurre con los incrementos resultantes de testosterona y dihidrotestosterona en plasma. Se cree que la elevación de la secreción de gonadotropinas es consecuencia tanto de la secreción de GnRH, como del aumento de la sensibilidad de la hipófisis, a dicha secreción. Los cambios puberales en plasma en los niveles de gonadotropinas y hormonas esteroideas son compatibles con el concepto de que, con la maduración, el sistema hipotálamo –hipofisario se vuelve menos sensible a la inhibición por retroalimentación de los andrógenos circulantes, lo que produce una concentración media de andrógenos en plasma más elevada. El cambio madurativo en el sistema hipotálamo- hipofisario parece estar impulsado por el logro de una masa corporal o un porcentaje de grasa corporal críticos, posiblemente mediante un incremento de los niveles de leptina plasmática.

Así la producción de testosterona conjuntamente con la información génica y los receptores, inicialmente inducen diferenciación sexual, y posteriormente la presencia de caracteres sexuales medibles con la escala de Tanner; reiniciándose la espermatogénesis y estimulándose la producción de glándulas sexuales accesorias (próstata y vesícula seminales); la integración de estos culmina con la eyáquia y da inicio a la identidad y conducta sexual en el hombre.

La producción de esperma tiene lugar después de la pubertad. Los eventos fisiológicos que ocurren durante estos distintos períodos varían, como también varían las consecuencias de los trastornos testiculares en las diferentes etapas de la vida.

En el adulto joven los niveles séricos de gonadotropinas, testosterona e inhibinas secretadas en forma pulsátil reflejan la función testicular y especialmente la FSH (actúa en la células de Sertoli, y estimula la espermatogénesis) y la Inhibina B son marcadores útiles para la espermatogénesis. Si bien una función normal del eje HHT es crucial para una producción normal de testosterona y de la

espermatogénesis, enfermedades endocrinas del eje que causen alteraciones de la función del testículo son raras. (por .ej. hipogonadismo – hipogonadotrópico).

En el hombre adulto normal, la secreción de hormonas esteroideas por las células de Leydig, es regulada fisiológicamente por la hormona luteinizante (LH). Las gonadotropinas actúan a través de la estimulación de una proteína G acoplada a receptor positivamente, la adenilciclase y exclusivamente expresada por las células de Leydig intersticiales. En el hombre adulto, la activación de este sistema de receptor adenilciclase induce la síntesis y secreción de testosterona (T) y estradiol (E2). Durante la pubertad la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) induce la liberación pulsátil de hormona folículo estimulante (FSH) responsable del incremento del volumen testicular. Simultáneamente, los pulsos de LH inducen un progresivo aumento en el plasma de los niveles T y E2. La gonadotropina coriónica humana (hCG) es capaz de estimular la secreción de esteroides sexuales por el testículo a través de la activación de los mismos receptores de la membrana de las células de Leydig, llamados por tal razón receptor LH/hCG. La hCG, a diferencia de LH, tiene una larga vida media en el plasma, e induce una sostenida y prolongada estimulación de la esteroidogénesis de las células de Leydig.<sup>(5)</sup>

La capacidad reproductiva se adquiere entre las edades de 16 y 19 años. Al final de la pubertad, los niveles de testosterona en plasma han llegado al nivel del varón adulto de 10 a 35 nmol/L (3 a 10 ng/ml), la producción de esperma ha alcanzado un nivel continuo y las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas se encuentran en los valores adultos. Así pues, se establece el sistema maduro regulador por retroalimentación y se mantiene en los hombres normales durante aproximadamente 40 años y después descienden gradualmente durante las últimas décadas de la vida.

En los ancianos los niveles séricos de LH y FSH aumentan a la vez que disminuye algo la producción de testosterona biodisponible y esto altera la funcionalidad de las glándulas accesorias, la espermatogénesis y la respuesta sexual. Los estudios de la secreción de gonadotropina indican una disminución de la frecuencia de los pulsos de LH pero no hay cambios en la amplitud de pulsos con la edad.<sup>(4)</sup>

En conclusión, en el análisis de la vida reproductiva masculina y sus alteraciones, debemos considerar por lo tanto patologías, desde la organogénesis y migración de los gonocitos, ó alteraciones en la embriogénesis, que aunado a una información génica y un ambiente intrafetal hormonal/, metabólico inadecuado, o asociado con diversas patologías en un individuo; darán como resultado una fertilidad inadecuada; que puede diagnosticarse desde etapas tempranas infantiles, puberales, o bien en la etapa reproductiva o en la

senescencia de la vida; o detectarse al interactuar con la fertilidad de la pareja al tomar la decisión reproductiva.

## MARCO TEORICO

Actualmente la definición de subfertilidad y/o infertilidad, esta basada en la incapacidad de una pareja para lograr un embarazo después de 1 año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva (OMS). Es considerada como un problema de salud de prevalencia alta; y se estima que la proporción de parejas en etapa reproductiva que acuden a evaluación médica por infertilidad a nivel mundial, fluctúa entre el 4-17%; y de estas, del 3 al 4%, permanecerá sin lograr un hijo al final de su etapa reproductiva.

La contribución del factor masculino como causa primaria, es de un 20% y hasta un 30-40% como problema combinado con algún factor femenino. Es decir que el varón coparticipa en la infertilidad hasta en 50-60%. Estos problemas pueden presentarse como alteraciones seminales, sexuales o de causa inexplicable.<sup>(6,7,8)</sup>

Sin embargo, en un contexto general, la evaluación inicial recomendada en un hombre con deseo de tener un hijo (con o sin antecedentes ominosos para su fertilidad) es la realización de dos o tres análisis de semen (OMS), respetando los criterios internacionales. El fin, es detectar la presencia de alteración seminal y descartar la variabilidad biológica normal de un individuo.<sup>(6,9,10,11)</sup> Si estos presentan alteración persistente y más aún si existen antecedentes ominosos que alteren la fertilidad, con riesgo de subfertilidad masculina, el varón deberá ser sujeto a evaluación por un especialista en Medicina Reproductiva, el Endocrinólogo o el Andrólogo.

Dicha evaluación consiste en una adecuada historia clínica y reproductiva; la evaluación del estado hormonal y general (Se ha documentado que en enfermedades sistémicas como las renales, hepáticas, respiratorias, neurológicas, y gastrointestinales, es frecuente encontrar datos de subfertilidad masculina, los cuales mejoraran al dar el tratamiento específico de la enfermedad coexistente), en descartar procesos infecciosos genitourinarios y documentar mediante ultrasonografía testicular (y si la patología lo amerita ultrasonografía prostática) el estado anatómico de las diversas estructuras que componen el aparato reproductor masculino.

En el 2000, el grupo en salud reproductiva de la OMS publico las guías de evaluación y la historia clínica reproductiva masculina; las cuales deben de adaptarse según las necesidades y características de cada grupo de estudio reproductivo y respetando la idiosincrasia cultural, y legal de cada país.<sup>(6,10,11)</sup> Los parámetros importantes a evaluar son:

\*Hoja de Registro

- 1.- Estado clínico y reproductivo de la pareja
2. Historia familiar (de ambos cónyuges) reproductiva

\*Historia Andrológica:

1. Antecedentes de fertilidad
2. Estudios y tratamientos previos para infertilidad
3. Antecedentes de desarrollo sexual y puberal
4. Función sexual actual
5. Función prostática

\*Patologías o tratamientos que pueden influir en la fertilidad

1. Área Genitourinaria (ETS, I.V.U, Cirugías, patologías o traumatismos a nivel de contenido escrotal).
2. Enfermedades sistémicas
3. Exposición a agentes físico-químicos (Tóxicos gonadales)
4. Antecedentes heredofamiliares.

\*EXPLORACION FISICA:

1. Inspección general
2. Exploración genital

Las patologías más frecuentes que se asocian a la infertilidad masculina, son basadas en los estudios realizados mediante consenso de la OMS desde 1999, en donde las alteraciones endocrinas representan un 0.6% como factor causal. Los desordenes endocrinos son extremadamente raros en hombres con parámetros seminales normales.<sup>(10)</sup> Sin embargo la evaluación serica de los niveles de LH, FSH y testosterona, es considerada de primordial importancia en la evaluación del hombre infértil, dado su repercusión en la espermatogénesis, y el objetivo sería diagnosticar causas tratables de infertilidad.

La recomendación de la Asociación Americana de Urología y la Sociedad de Medicina Reproductiva, es medir la FSH y la testosterona sérica, si existe una concentración espermática baja (< 10 millones /ml), alguna disfunción sexual, o hallazgos clínicos sugestivos de alguna endocrinopatía. Si los niveles de testosterona son bajos, se deberá determinar nuevamente la testosterona total y libre, así como la hormona luteinizante y los niveles de prolactina. Sin embargo para la OMS., toda evaluación de infertilidad masculina deberá contar con la evaluación de los seminogramas y un examen hormonal que conste de LH, FSH, y testosterona libre. Lo idóneo, es que cada grupo de evaluación reproductiva masculina (Andrólogos, Endocrinólogos, Urólogos, Medico de la Reproducción, Genetistas) decida su esquema evaluatorio.<sup>(6,10,12,13)</sup>

La mayoría de los hombres infértiles tienen niveles normales de LH y FSH y de testosterona, o bien alteraciones como deficiencia de gonadotropinas (LH y FSH), con repercusión en la producción esteroideogénica testicular ( normal, o niveles bajos de testosterona), falla testicular primaria o hipogonadismo

hipergonadotrópico (baja testosterona, elevación de LH y FSH) , falla espermatogénesis (testosterona y LH normal y FSH elevada) o resistencia a los andrógenos (alta testosterona , y elevación de LH) y la obstrucción debe ser descartada en hombres azoospermicos con niveles normales LH, FSH y testosterona. <sup>(8,10)</sup>

Con la información completa (seminogramas, historia clínica, perfiles hormonales y de estado de salud en general) el médico es capaz de realizar un diagnóstico reproductivo masculino o de evaluación de la función testicular. <sup>(6,10,12,13)</sup> Sin embargo, hay diversas situaciones clínicas o subclínicas, que requieren una evaluación dinámica del sistema endocrino, y la medición del perfil hormonal basal se combina con pruebas de reto al eje, específicas para detectar alteraciones o bien potencial de respuesta con fines terapéuticos.

Las pruebas de reserva de hormonal han sido utilizadas con muchos propósitos; p.ej. evaluar la hipofunción o hiperfunción del órgano blanco, para evaluar la hipofunción pituitaria incipiente, para distinguir entre causas hipotalámicas e hipofisarias de disfunción y para evaluar la opción terapéutica hormonal.

Normalmente se realiza una muestra sérica hormonal basal y otra posprueba. Dentro de ellas la prueba de citrato de clomifeno ha tenido buena aceptabilidad, ya que estimula la producción de gonadotropinas en la hipófisis, actuando como un antagonista de estrógenos y/o de andrógenos; interrumpiendo así la retroalimentación negativa de los estrógenos y testosterona circulantes (evaluación de la función hipotálamo-hipofisaria); además de ser fácil empleo, alta eficacia, buena tolerabilidad, bajo costo y complicaciones poco frecuentes y leves.

Con ella logramos discernir el sitio de la alteración del eje y la opción terapéutica con el fin de mejorar la espermatogénesis y por ende el pronóstico reproductivo de la pareja.

## **CITRATO DE CLOMIFENO**

Esta sustancia no esteroidea utilizada desde 1960, es un derivado del trifeniletileno en el que los cuatro átomos de hidrógeno del etileno (C-C) se sustituyen por un anión de cloro (Cl-) y tres anillos fenilo. Uno de estos anillos cuenta con una cadena lateral aminoalcalótica (OCH<sub>2</sub>- CH<sub>2</sub>-N (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), cuya

significancia se ignora. Las preparaciones comerciales existentes son en forma de una sal deshidrogenada de citrato (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>).<sup>(14)</sup>

El compuesto tiene dos formas isoméricas: cis y trans, que en la nomenclatura actual se conocen como zuclomifeno y enclomifeno. Estos términos designan respectivamente, a los compuestos en que los dos anillos fenilo sin cadena lateral se encuentran del mismo lado o en lados opuestos de un plano hipotético que une a los dos átomos de carbono de la estructura central de etileno. Es soluble en agua, por lo que se absorbe pronto después de la administración oral. El hígado es su sitio primordial de metabolismo y se excreta en las heces, aunque una pequeña cantidad se elimina por la orina. En promedio, la mayor parte se excreta en cinco días; sin embargo, llegan a detectarse cantidades pequeñas de CC en el organismo hasta seis semanas después de su administración ya que una parte se encuentra en la bilis, de donde pasa al intestino para volver a reabsorberse y permanecer en la circulación enterohepática. Esto crea el riesgo potencial de un efecto acumulativo en ciclos subsecuentes, lo cual no parece suceder con frecuencia.

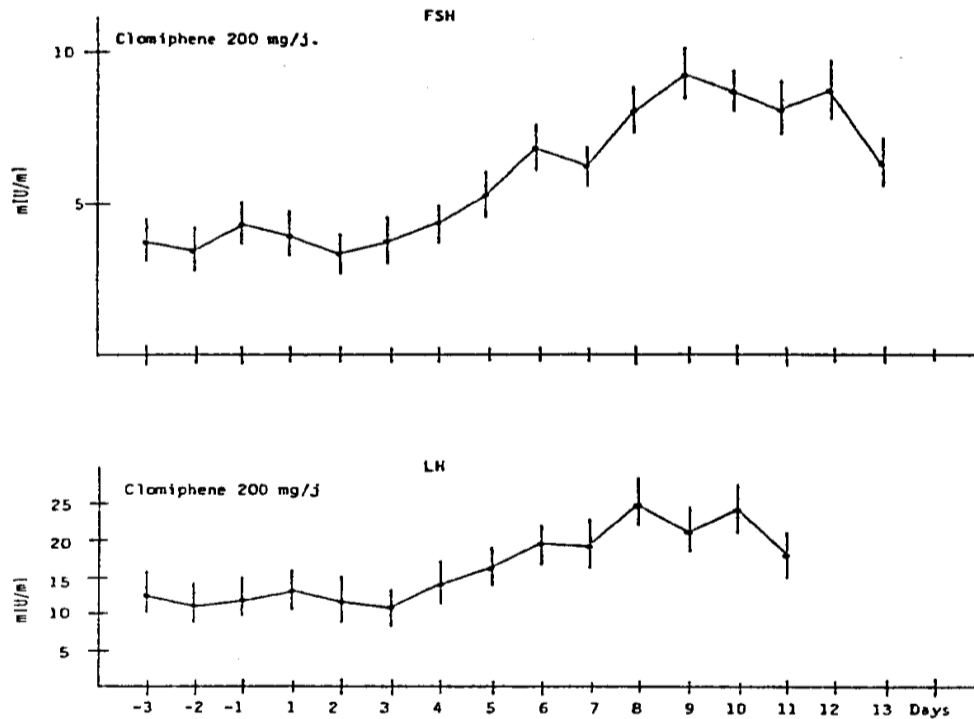
Su mecanismo exacto de acción no cuenta aún con una dilucidación satisfactoria. Sin embargo, algunos hechos se aceptan de manera uniforme como que:

- Actúa en todos los órganos con receptores estrogénicos.

Su acción predominante antiestrogénica, es competitiva al ocupar receptores estrogénicos, por lo cual no se produce el mensaje. Esto determina que el hipotálamo, detecte un estado hipoestrogénico (inexistente) y active la liberación de GnRH, lo cual aumenta las concentraciones de FSH y LH. Por lo cual el efecto del citrato de clomifeno a nivel hipotálamo-hipófisis es usado para la evaluación dinámica del eje hipotálamo hipófisis gónada tanto en mujeres, como en hombres, pero fue hasta 1968-1969 que el citrato de clomifeno fue utilizado a gran escala.

<sup>(15)</sup>

Desde entonces se conoce que el citrato de clomifeno en el hombre provoca liberación de FSH y LH; lo cual, Franchimont y cols. pudieron demostrar un significativo aumento sérico de FSH y LH a partir del 4 día en 10 hombres normales que recibieron 200 mg de citrato de clomifeno por 7 días. Los hallazgos de que el aumento de LH precede al aumento en plasma de testosterona por al menos 2 días demuestran que el citrato de clomifeno actúa en estructuras hipotálamo-hipofisarias responsables de la liberación de las gonadotropinas, que a su vez estimulan la función del testículo.<sup>(15,16)</sup>



**Figura 1. Influencia de el citrato de clomifeno en FSH en 10 hombres normales. ( $\pm 1$  desviación estándar).<sup>(16)</sup>**

De esta manera el funcionamiento del hipotálamo, hipófisis y testículo puede ser evaluado simultáneamente, y obtenemos la posibilidad más importante, el diagnóstico de insuficiencia gonadal, o bien el nivel de la afección en el eje.

La utilización del citrato de clomifeno (CC) como prueba de reto, consiste en administrar 100 miligramos de citrato de clomifeno al día por 7 días. Midiendo las hormonas Luteinizante y Folículoestimulante, testosterona y estradiol, previo al inicio del tratamiento y menos de 24hrs después de la última dosis.

La prueba se ha empleado en pacientes infértiles y normales para establecer la respuesta al citrato de clomifeno, para un perfil de respuesta individual positiva o negativa y finalmente para correlacionar la respuesta endocrina y seminal en los pacientes tratados.

Hay tres tipos de respuesta individual:

1. Respuesta positiva completa, ó elevación de las tres hormonas (LH, FSH y T)
2. Una respuesta positiva disociada, con incremento solamente de una o dos hormonas.



### 3. Respuesta negativa, sin incremento de ninguna hormona.

La prueba se considera positiva (normal) si se produce un aumento en relación al valor basal de LH del 100% y del FSH de un 50%, y de 50 a 100% de incremento en los niveles de testosterona y estradiol.

La población de hombres infértiles normalmente responde a la administración de citrato de clomifeno. <sup>(14,15,17)</sup>

#### Tres tipos de respuesta individual a citrato de Clomifeno.

Respuesta	HORMONAS		
	FSH	LH	Testosterona
Completa	+	+	+
Disociada	FSH/LH	+	--
		--	+
	LH/Testosterona	+	--
		--	+
No responde	-	-	-

#### Empeaire et al. <sup>(17)</sup>

En 1964, Jungck y cols, fueron los primeros en describir su efecto en la espermatogénesis. **Schellen y cols, en 1982**, realizaron el estudio de correlaciones entre respuestas hormonal y seminal, demostrando que una respuesta endocrina completa o disociada no era un predictor exacto de una posible mejoría seminal.; por otro lado, el esperma no mejora en pacientes sin respuesta, principalmente en testosterona. Los resultados controversiales del tratamiento con a citrato de clomifeno puede deberse a tres causas1) selección de pacientes ,2) dosis y 3) la duración del tratamiento. <sup>(15,18)</sup>

Existen patologías que producen infertilidad masculina en las cuales se ha reportado alteraciones hormonales como incremento de FSH y disminución de testosterona, en las cuales es necesario documentar mediante una prueba de reto la integridad de respuesta testicular, y obtener de esta manera información que puede ser utilizada para decidir el esquema terapéutico del paciente; ejemplo clásico serían la población infértil con varicocele y/u Obesidad.

El estudio más orientador de estas alteraciones hormonales en la población de varicocele es el realizado por Pascualotto y cols en 2005, en donde encontraron que pacientes infértiles con varicocele presentaban niveles elevados de FSH,

testículos pequeños, y una concentración espermática y motilidad disminuidas, en comparación con controles fértiles con varicocele e infértiles sin varicocele. <sup>(19)</sup>.

Es conocido que el sobrepeso y la obesidad en el hombre lleva a una alteración en el perfil hormonal caracterizado por disminución de los niveles de testosterona y de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), incrementa los niveles de estradiol, y en hombres con obesidad mórbida, alteraciones en la secreción de gonadotropinas. <sup>(20,21,22)</sup> Más recientemente, se ha sido descrito que el sobrepeso y la obesidad están relacionados con disminución de los niveles de inhibina B, un marcador de función de las células de Sertoli. <sup>(20,23,24)</sup> La obesidad afecta los pulsos de GnRH-LH/FSH que puede dañar las funciones de las células de Leydig y Sertoli, e interferir con la liberación de hormonas sexuales, con el consiguiente efecto en la maduración espermática. Esta alteración del perfil hormonal reproductivo sugiere que la desregulación endocrina en el hombre obeso puede explicar el incrementado riesgo de alteraciones en parámetros seminales. <sup>(24)</sup>

Sin embargo, no es del todo claro en qué medida estos cambios hormonales afectan el potencial reproductivo del hombre. La asociación de peso corporal con análisis de parámetros seminales estándar o fertilidad masculina ha sido recientemente examinada en múltiples estudios con resultados inconsistentes. <sup>(20,23,24,26)</sup>

Chavarro et al en el 2009 reporta en su estudio que, el IMC no se relacionó con concentración espermática, motilidad o morfología, sin embargo el volumen eyaculado disminuyó en relación con el incremento del IMC; además los hombres con un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> tienen una menor cuenta total espermática (concentración x volumen) comparado con hombres de peso normal. Además de una marcada relación inversa entre el IMC y niveles de inhibina B y menor relación entre testosterona/LH en hombres con IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. <sup>(20)</sup>

**Chavarro y cols , y Hofny y cols en 2009** reportan en pacientes obesos (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>) con oligozoospermia un incremento en los niveles de FSH, LH, E2, PRL y leptina comparado con controles obesos fértiles. <sup>(20,27)</sup>

Los datos en la literatura sugieren que, a pesar de la mayor diferencia en niveles de hormonas reproductivas con el incremento del peso corporal, solo niveles de obesidad extrema pueden negativamente influenciar el potencial reproductivo masculino. <sup>(20)</sup>

Existen patologías que contraindican la realización de la prueba de manera absoluta, como son la hiperprolactinemia, la hiperglucemia y el distiroidismo. Estos

estados de alteración endocrinológica interfieren con los pulsos de GnRH, y la funcionalidad hipofisaria y podríamos obtener resultados falsos positivos o negativos. Lo idóneo es corregir la patología endocrina de base y posteriormente si es necesario aplicar la prueba de reto con CC, sobre todo si el estado de hipogonadismo persiste, y se ve reflejado por alteraciones seminales y dar como resultado alteraciones en la fertilidad.

## JUSTIFICACIÓN

Se sabe que las alteraciones en el eje HHT aunque son raras tienen repercusiones en la espermatogénesis. De ahí la importancia de su diagnóstico y tratamiento.

La prueba de citrato de clomifeno se ha empleado desde 1970, por la utilidad de esta prueba para evaluar la integridad del eje hipotálamo hipófisis testículo, y desde entonces han sido pocos los estudios realizados y en la actualidad no hay estudios recientes de la prueba en hombres infértiles.

Cabe señalar que la prueba es de fácil aplicación, de buena tolerabilidad, sin reacciones adversas, y lo más importante de bajo costo. Su utilidad radica en que dependiendo de la respuesta del eje, podremos orientarnos en un grado de repercusión del eje, saber o planear la modalidad de tratamiento, para mejorar la producción hormonal y por ende la espermatogénesis, favoreciendo el pronóstico reproductivo masculino y por ende de la pareja.

En el Instituto Nacional de Perinatología, la prueba se ha realizado desde el año 1996, como un estudio normatizado principalmente en pacientes con inversión de la relación LH/FSH o con hipogonadismo, y a pesar de su amplio uso en estos pacientes, no se ha realizado aún el análisis de la misma, para conocer las distintas respuestas del eje H-HT a la prueba en nuestros pacientes, de tal manera que nos planteamos realizar el presente estudio para conocer el comportamiento acumulado en estos años (2000-2009), y detectar si las patologías más frecuentes como Varicocele u Obesidad, catalogadas como productoras de alteraciones hormonales, daban respuesta diferentes en la prueba.

Y así, poder realizar un adecuado diagnóstico y dar la mejor terapia según la patología encontrada en estos pacientes con el fin de mejorar su pronóstico reproductivo.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la respuesta del eje Hipotálamo-Hipófisis-Testículo a la prueba de Citrato de Clomifeno en pacientes con infertilidad masculina, que presentaban hipogonadismo, inversión de la relación LH/FSH, hipogonadismo hiper ó hipogonadotrópico y en pacientes catalogados como normales (normogonadotrópicos)

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Correlacionar los tipos de respuesta de la prueba de CC con el volumen testicular (sus diferentes presentaciones de alteración ) tomando en consideración la presencia o no de varicocele
2. Correlacionar los tipos de respuesta de la prueba de CC con el índice de masa corporal (IMC) para saber si existe repercusión de esta patología en la prueba.

## Capítulo 2

### **MATERIAL Y METODOS.**

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Tipo de investigación: Observacional

Tipo de diseño: Transversal, estratificado

Características del estudio: Descriptivo, longitudinal, prospectivo, retrolectivo.

#### **METODOLOGÍA**

**LUGAR Y DURACIÓN:** Clínica de Andrología del Instituto Nacional de Perinatología (INPerIER), en el periodo comprendido de Enero del 2000 a Abril del 2009.

**UNIVERSO:** Pacientes con infertilidad masculina que acuden para evaluación a la clínica de Andrología del INPerIER.

**POBLACIÓN:** Pacientes con infertilidad masculina, a los cuales se les realizó prueba de citrato de clomifeno.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes con historia clínica completa normatizada en la clínica de Andrología en la evaluación inicial de los pacientes.
- Pacientes evaluados con los estudios normatizados en la clínica de Andrología para la evaluación inicial de los pacientes:
  - 1) Exámenes generales: Biometría hemática, examen general de orina, química sanguínea. V.D.R.L., Grupo y RH.
  - 2) Perfil hormonal basal: Gonadotropinas (hormona folículoestimulante, hormona luteinizante) y esteroideas (Testosterona y Estradiol) y Prolactina.
  - 3) Espermatobioscopia Directa.
  - 4) Ultrasonido testicular.
  - 5) Espermocultivo.
- Pacientes enviados a Prueba dinámica con Citrato de Clomifeno por hipogonadismo hipogonadotrópico subclínico, hipogonadismo (disminución de testosterona), probable falla tubular, e inversión de la relación LH/FSH.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con datos incompletos.
- Pacientes en descontrol hormonal por hiperprolactinemia, distiroidismo, o alteraciones de glucosa y de lípidos.

## **VARIABLES EN ESTUDIO.**

Prueba de citrato de clomifeno  
Volumen testicular  
Varicocele  
Índice de masa corporal.

## **RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes de infertilidad masculina de la clínica de Andrología que acudieron en el periodo comprendido del 1ero de Enero de 2000 al 30 de Abril del año 2009, a los cuales se les solicito prueba de citrato de clomifeno. Los datos fueron capturados en hoja de cálculo del programa Excel 2003 para su análisis

En base a la relación hormonal basal de gonadotropinas (relación LH/FSH) de la prueba, se documentaron 8 estratos ó grupos, tomando de referencia los valores normales del laboratorio de Endocrinología del INPerIER, y lo referido en la literatura, para facilitar el análisis.

<b>Grupos</b>	
<b>1.Hipogonadismo – hipogonadotrópico</b>	<b>LH y FSH disminuidas. (testosterona y estradiol disminuidos)</b>
<b>2.Hipogonadismo – hipergonadotrópico</b>	<b>LH y FSH aumentadas. (testosterona y estradiol normal o disminuidos)</b>
<b>3.Normogonadotrópico con Inversión LH/FSH.</b>	<b>LH y FSH en límites normales, con una relación desde 1:1 o más alta FSH que LH (testosterona y estradiol normal o disminuidos)</b>
<b>4. Normogonadotrópico</b>	<b>LH es 1.5 a 2 veces mayor que FSH (ambas en límites normales y testosterona y estradiol normales)</b>
<b>5. Falla tubular</b>	<b>LH en niveles normales y FSH aumentada (Testosterona y estradiol normales)</b>
<b>6.Falla LH- Células de Leydig</b>	<b>LH aumentada, FSH normal. (testosterona y estradiol normal o disminuidos )</b>
<b>7. Deficiencia aislada de LH</b>	<b>LH disminuida y FSH normal. (testosterona y estradiol disminuidos)</b>
<b>8. Deficiencia aislada de FSH.</b>	<b>FSH disminuida y LH normal. (testosterona y estradiol normales).</b>

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico de los grupos se realizó con medidas de tendencia central (promedio, moda, mínimo, máximo, frecuencias) y de dispersión (desviación estándar). A su vez se utilizó para el análisis el programa SPSS versión 17.

En base a los 8 estratos iniciales, la respuesta de LH y células de Leydig, se catalogaron en cuatro tipos y tomando en consideraciones estas y la respuesta de FSH, obtuvieron 8 tipos de respuesta a la prueba de CC para cada uno de los estratos iniciales. Los cuales se analizaron mediante tablas dinámicas.



### Capítulo 3

## RESULTADOS

En el periodo de Enero del 2000 a Abril del 2009 ingresaron a la clínica de Andrología un total de 2536 pacientes con infertilidad, de los cuales, se les realiza prueba de citrato de clomifeno, cumpliendo los criterios de la clínica a 847 (33.4%), de estos, se eliminaron 140 (16.52%) por tener resultados de la prueba incompletos, quedando un total 707 (87.47%) pacientes con prueba de citrato de clomifeno.

La distribución (frecuencia) por grupos en base a la clasificación hormonal basal de la prueba, se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1. Distribución de frecuencia por grupos en base a la clasificación hormonal basal.**

<b>Grupo</b>	<b>Número Pacientes</b>	<b>Frecuencia %</b>
<b>Total</b>	707	100
<b>1</b>	3	0.42
<b>2</b>	18	2.54
<b>3</b>	535	75.67
<b>4</b>	65	9.19
<b>5</b>	57	8.06
<b>6</b>	8	1.13
<b>7</b>	18	2.54
<b>8</b>	3	0.42

Del total de 707 pacientes el 75.67% (535 ptes.) pertenecían al grupo 3, seguido en frecuencia por el grupo 4 con un 9.19% (65 ptes.), el grupo 5 con un 8.06% (57 ptes.), el grupo 2 y el 7 con frecuencia de 2.54% (18 ptes) cada uno, el grupo 6 con 1.13% (8 ptes.) y el grupo 1 y 8 con frecuencia de 0.42% (3 ptes) cada uno. Esto refleja que la imagen hormonal más documentada, fue la de normogonadotrópico con inversión de la relación de LH/FSH.

El promedio de edad del grupo total fue de 34.3 años con una desviación estándar de 5.7 años; con un mínimo de 20 años y un máximo de 60 años, y una Moda de 35 años. De los 707 pacientes, el grupo 3, que contenía la mayor cantidad de pacientes, 75.67% tenían una edad promedio de 34.5 años  $\pm$  5.8 años con un mínimo de 20 , máximo de 60 y una moda de 35 años, seguido del grupo de 4 con 65 pacientes que

tenían una edad promedio de  $33.2 \pm 5.56$  años con un mínimo de 22 y máximo de 49 años, en el grupo 5 con 57 pacientes la edad promedio fue de  $34.21 \pm 5.74$  con un mínimo de 21, un máximo de 53 y una moda de 32 años. La distribución total por grupos se describe en la Tabla 2.

**Tabla 2. Distribución de frecuencias según edad de pacientes y grupos**

<b>Grupo</b>	<b>Número Pacientes</b>	<b>Promedio <math>\pm</math>DS</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Moda</b>
<b>Total</b>	707	$34.28 \pm 5.73$	20	60	35
<b>1</b>	3	$32.33 \pm 4.16$	29	31	
<b>2</b>	18	$33.78 \pm 6.46$	23	46	32
<b>3</b>	535	$34.5 \pm 5.8$	20	60	35
<b>4</b>	65	$33.2 \pm 5.56$	22	49	28
<b>5</b>	57	$34.21 \pm 5.74$	21	53	32
<b>6</b>	8	$32.25 \pm 2.49$	27	34	34
<b>7</b>	18	$34.44 \pm 4.36$	30	47	30
<b>8</b>	3	$29.33 \pm 2.82$	27	31	

Del total de 707 pacientes, 504 (71.29%) tenían infertilidad primaria, con un promedio de  $5.78 \pm 3.44$  años, con una duración mínima de 1 año, y una máxima de 20 y una moda de 3 años y con infertilidad secundaria 203 (28.71%) pacientes, promedio de  $4.96 \pm 3.23$ , con un mínimo de 1 y un máximo de 18 y una moda de 3.

El tiempo y tipo de infertilidad por grupo se describe en la tabla 3.

**Tabla 3. Distribución de frecuencias según el tiempo y tipo de infertilidad por grupo**

<b>Grupo</b>	<b>Número Pacientes</b>	<b>Primaria × ± DS</b>	<b>Secundaria × ± DS</b>
<b>Total</b>	707	5.78±3.45	4.96±3.23
<b>1</b>	3	3 (1)	2
<b>2</b>	18	5.5±1.91	4.75±2.06
<b>3</b>	535	5.89±3.53	4.96±3.23
<b>4</b>	65	4.91±2.87	4.92±2.81
<b>5</b>	57	6.3±3.96	4.53±2.33
<b>6</b>	8	3.5±1.73	4.5±5.36
<b>7</b>	18	5.36±3.17	7.43±5.80
<b>8</b>	3	6±1.73	(0)

Con respecto a volúmenes testiculares:

En el grupo 1, todos los pacientes, presentaban hipotrofia testicular (100% del lado izquierdo y el 66.6 % del derecho), 1 (33.3%) paciente tenía varicocele izquierdo.

Del grupo 2 (18 pacientes) presentaban hipotrofia testicular (100% en el testículo izquierdo y 83.3% en el testículo derecho), con varicocele izquierdo en 6 pacientes (33.3%) y en 1 paciente, varicocele derecho (6.6%).

Siete pacientes del grupo 3, no tenía el dato. Quedando 528 con datos; presentando hipotrofia testicular (76.13 % en el testículo izquierdo y 70.07 % en el derecho). Presentando varicocele izquierdo en 125 (31.09%) y derecho en 34 (9.18%).

El 23.3% y el 29.92 % de los volúmenes testiculares izquierdo y derecho eran normales. Con presencia de varicocele en 23.5% izquierdo y 8.86% derecho.

En el grupo 4, de 65 pacientes, uno no tenía el dato. Quedando 64 pacientes; con hipotrofia testicular (73.4% izquierda y 62.5 % derecha), y con varicocele izquierdo y derecho (10.63% y 12.5% ) pacientes. Los volúmenes testiculares fueron normales del lado izquierdo en 26.5% y 37.5% en el derecho. Con presencia de varicocele izquierdo en 10 (58.8%) y derecho en 4(16.6%).

Del grupo 5 (57 pacientes), presentaban hipotrofia testicular (91.2% en el testículo izquierdo y 80.7% en el testículo derecho), con varicocele izquierdo en 15 (28.8%) y 4 con varicocele derecho (8.7%). Con volumen testicular normal (izquierdo 7.01% y derecho 17.54% ), con varicocele izquierdo 2 (50%) y derecho 1 (10%)

En el grupo 6 (8 pacientes), con hipotrofia testicular (87.5% izquierda y 75% derecha) con varicocele izquierdo en 1(14.28%). 1(12.5%) paciente con volúmenes testiculares normales.

De los 18 pacientes del grupo 7, con hipotrofia testicular bilateral el 83.3% con varicocele izquierdo 3(20%) y 1(6.6%) con varicocele derecho. 3(16.6%) pacientes con volumen testicular normal bilateral. Por ultimo en el grupo 8 (3 pacientes), 2 (66.6%) tenían hipotrofia testicular bilateral sin varicocele, y 1(33.3%) tenia un volumen testicular normal con presencia de varicocele bilateral.

**Tablas 4. Distribución de frecuencia según volúmenes testiculares.**

Grupo	Número Pacientes	VTD					VTI				
		N	V	H	V	A	N	V	H	V	A
<b>Total</b>	707										
1	3	1	0	2	0		0	0	3	1	0
2	18	1	0	15	1	2	0	0	18	6	0
3	535*7 sin dato	158	14	370	34	4	123	29	402	125	6
4	65*1 sin dato	24	4	40	5	0	17	10	47	5	0
5	57	10	1	46	4	1	4	2	52	15	1
6	8	1	0	6	0	1	1	0	7	1	0
7	18	3	0	15	1	0	3	0	15	3	0
8	3	1	1	2	0		1	1	2	0	0

VTD: Volumen testicular derecho

VTI. Volumen testicular izquierdo

N: Normal

H: Hipotrofia testicular. < 15 ml

A: Ausente.

V. Varicocele moderado-severo

Con respecto al IMC, de 707 pacientes, 18 fueron eliminados por no tener datos; quedando 689 pacientes en total para analizar. En 174 (25.2%) pacientes, el IMC fue normal y en 334 (48.5%) pacientes se documentó sobrepeso, de los cuales 149 (21.6%) tenían un IMC entre 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>. y 32(4.6%) con un IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>. (Tabla 5).

Analizando los 174 (25.2%) pacientes con IMC normal, la distribución según los pacientes por estrato fue: No hubo pacientes en el grupo 1, en el grupo 2 :16%, en el grupo 3: 24.6%, del grupo 4: 26.5%, en el grupo 5: 30.35%, en el grupo 6:50%, en el grupo 7: 22.2%, y del grupo 8:33.3%. (Tabla 5.1).

Al analizar la población completa en relación a los estratos, en los pacientes del grupo1, el 50 % presentaban un IMC de 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>. y también un 50 % presentaban un IMC de 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>. que corresponde a un estado de sobrepeso y obesidad. (Un paciente se excluyó por no contar con el dato)

En el grupo 2, el 61.1 % tenían un IMC de 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>. y un 16.6% con un IMC de 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>. y 5.5% tenían un IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>.

En el grupo 3 de; 251(48.26%) tenían un IMC 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>. , 116(22.3%) IMC 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>. y 25 (4.8%) con  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. y 15 fueron excluidos por no tener el dato. La mayoría (48.26%) estaba con sobrepeso.

Del grupo 4, 31 (48.3%) tenían un IMC entre 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>., seguido de 13(20.3%) pacientes con IMC entre 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>. y 3(4.68%) era  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> , un paciente no tenia el dato. También en este grupo la mayoría (48.3%) presentó sobrepeso. Con respecto al grupo 5, 25(44.64%), presentaron un IMC entre 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>, seguido por 12(21.4%) pacientes con IMC entre 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>. y 2(3.57%)con un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>., un paciente no tenia el dato.

En el grupo 6, 4 (50%) de pacientes con IMC 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>. Ningún paciente presento un IMC  $\geq 30$  (obesidad). Del grupo 7, 9(50%) pacientes con IMC de 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>, 4(22.2%) con IMC entre 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>. y 1(5.5%) con IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. En el grupo 8, 2(66.6%) pacientes con IMC de 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>. Ninguno presento un IMC  $\geq 30$ . (Tabla 5)

**Tabla 5. Distribución de frecuencias de los grupos según el IMC.**

Grupo	Número Pacientes	IMC kg/m <sup>2</sup>				Sin datos
		18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	$\geq 35$	
<b>Total</b>	689	174 (25.2%)	334 (48.5%)	149 (21.6%)	32 (4.69%)	18 (2.6%)
<b>1</b>	3	*	1 (50%)	1 (50%)		1(33.3%)
<b>2</b>	18	3 (16.6%)	11(61.1%)	3 (16.6%)	1(5.5%)	0
<b>3</b>	535	128(24.6%)	251(48.26%)	116(22.3%)	25(4.8%)	15 (2.8%)
<b>4</b>	65	17(26.5%)	31(48.3%)	13(20.3%)	3(4.68%)	1 (1.53%)
<b>5</b>	57	17(30.35%)	25(44.64%)	12 (21.4%)	2 (3.57%)	1 (1.75%)
<b>6</b>	8	4 (50%)	4 (50%)	0	0	0
<b>7</b>	18	4 (22.2%)	9 (50%)	4 (22.2%)	1 (5.5%)	0
<b>8</b>	3	1(33.3%)	2 (66.6%)	0	0	0

Del total de 707 pacientes se eliminaron 18 por falta del dato quedando 689.

\*1 Pacientes eliminado por datos incompleto

**Tabla 5.1 Distribución de frecuencias según IMC normal y grupos.**

<b>Grupo</b>	<b>Número Pacientes</b>	<b>IMC kg/m<sup>2</sup> 18.5-24.9</b>	<b>Sin datos</b>
<b>Total</b>	192/ 689	174 (25.2%)	18 (2.6%)
<b>1</b>	1/3	*	1(33.3%)
<b>2</b>	3/18	3 (16.6%)	0
<b>3</b>	143/535	128(24.6%)	15 (2.8%)
<b>4</b>	18/65	17(26.5%)	1 (1.53%)
<b>5</b>	18/57	17(30.35%)	1 (1.75%)
<b>6</b>	4/8	4 (50%)	0
<b>7</b>	4/18	4 (22.2%)	0
<b>8</b>	1/3	1(33.3%)	0

\* sin dato

**TABLA 5.2 OBESIDAD SEGÚN IMC**

<b>Grupo</b>	<b>Número Pacientes</b>	<b>IMC kg/m<sup>2</sup></b>		
		<b>25-29.9</b>	<b>30-34.9</b>	<b>≥ 35</b>
<b>Total</b>	515/689	334 (48.5%)	149 (21.6%)	32 (4.69%)
1	2/3	1 (50%)	1 (50%)	
2	15/18	11(61.1%)	3 (16.6%)	1(5.5%)
4	392/535	251(48.26%)	116(22.3%)	25(4.8%)
5	47/65	31(48.3%)	13(20.3%)	3(4.68%)
6	39/57	25(44.64%)	12 (21.4%)	2 (3.57%)
7	4/8	4 (50%)	0	0
8	14/18	9 (50%)	4 (22.2%)	1 (5.5%)
9	2/3	2 (66.6%)	0	0

Del total de 707 pacientes se eliminaron 18 por falta del dato quedando 689.  
Con obesidad 515 pacientes.

En relación a la prueba dinámica con Citrato de clomifeno , observando la respuesta al clomifeno, tomando el estímulo al eje LH a Células de Leydig (esteroidogénesis), se encontraron 4 tipos diferentes de respuesta.

**Tabla 6. RESPUESTA AL CC DEL EJE LH C. DE LEYDIG (ESTEROIDOGENESIS)**

TIPO	Respuesta LH	Respuesta Cel. De Leydig
1	Si	Si
2	No	No
3	Si	No
4	No	Si

Probablemente la respuesta tipo 4 se deba al pobre aumento de < 50% en LH, que logra estimular a loa C. de Leydig?.

Al unir las respuestas del eje LH/C de Leydig (los 4 tipos), con la respuesta de FSH (Si y No respuesta), encontramos 8 tipos de respuesta, a la prueba de CC:

**Tabla 7. RESPUESTA AL CC AL EJE LH/CL CON RESPUESTA DE FSH**

TIPO	Tipo LH/C. Leydig	Respuesta de FSH
1	1	Si
2	2	No
3	2	Si
4	3	Si
5	3	No
6	1	No
7	4	SI
8	4	No

Al analizar los resultados de las prueba según los grupos realizados en base a la relación hormonal basal de la misma, encontramos los siguientes resultados: (Tabla 8).

Del grupo total = a 707 pruebas realizadas, 214 (30.26%) tuvieron una respuesta tipo 4 (No respuesta de Cel. de Leydig (CL) y si de LH Y FSH), en 155 (22%) hubo una respuesta tipo 1(buena respuesta de LH, FSH, Testosterona y estradiol= eje íntegro), 110(15.5%) tuvieron una respuesta tipo 2( NO respuesta de LH, FSH, Testosterona y Estradiol), respuesta tipo 5 (No respuesta de CL y de FSH y si de LH) en 75 (10.6%) pacientes; 67 (9.5%) pacientes tuvieron una respuesta de tipo 3( No respuesta de LH/CL y si de FSH), en 37(5.2%) pacientes



se encontró respuesta tipo 7 (LH no responde, CL si y FSH si), en 28(4%) pacientes respuesta tipo 6 (Si respuesta a LH/CL y no responde FSH) y respuesta de tipo 8 (NO respuesta de CL y si de LH y FSH) en 21(3%) pacientes.

En relación a los grupos, según la relación hormonal basal:

En el grupo 1 (3 pacientes), presentaron una respuesta: tipo 1 el 66.6%, tipo 2 33.3%. En el grupo 2 (18 pacientes), presentaron una respuesta: tipo 2 el 55.5%, tipo 1 el 16.6%, tipo 3 el 11.1%, y tipo 4,5 y 7, el 5.5% (para cada tipo de respuesta). No hubo respuesta tipo 6

En el grupo 3 (535 pacientes), presentaron una respuesta: tipo 4 el 32.5%, tipo 1 el 21.3%, tipo 2 el 13.6%, tipo 5 el 11.4%, de tipo 3 el 8.8%, respuesta tipo 7 en 4.8% y respuesta tipo 6 en 4.6%, y respuesta tipo 8 en 2.8%.

En el grupo 4 (65 pacientes), presentaron una respuesta: tipo 3 en 23%, de tipo 1 en 20%, de tipo 4 en 18.4%, tipo 5 y 7 en 7.7% en cada una, y tipo 8 en 4.6%. No hubo respuesta tipo 6.

En el grupo 5 (57 pacientes), presentaron una respuesta: tipo 4 en 33.3%, tipo 2 en 21%, tipo 1 en 19.35%, tipo 5 en 14%, 7 en 5.2%, tipo 6 en 3.5% y tipo 8 en 1.7%.

En el grupo 6 (6 pacientes ), presentaron respuesta: tipo 2 , 4 y 7 en 25%, en cada una, tipo 3 y 8 en 12.5% en cada uno respectivamente. No hubo respuesta tipo 1,5 y 6 .

En el grupo 7 (18 pacientes), respuesta tipo 1 en 50%, respuesta tipo 4 en 33.3%, y respuesta tipo 3,6, y 8 en 5.5% en cada una. No hubo respuesta tipo 2, 5 y 7. En el grupo 8 (3 pacientes), respuesta tipo 1 en 100%.

**Tabla 8. RESPUESTA AL CC AL EJE LH/CL CON RESPUESTA DE FSH**

Grupo	TIPO DE RESPUESTA							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Total</b>	155 (22%)	110 (15.5%)	67 (9.5%)	214 (30.3%)	75 (10.6%)	28 (4%)	37 (5.2%)	21 (3%)
<b>1 (3ptes)</b>	2 (66.6%)	1(33.3%)						
<b>2 (18ptes)</b>	3 (16.6)	10(55.5%)	2 (11.1%)	1 (5.5%)	1 (5.5%)		1(5.5%)	
<b>3(535ptes)</b>	114 (21.3%)	73 (13.6%)	47 (8.8%)	174 (32.5%)	61 (11.4%)	25 (4.6%)	26 (4.8%)	15 (2.8%)
<b>4 (65ptes)</b>	13 (20%)	12 (18.4%)	15 (23%)	12 (18.4%)	5(7.7%)		5(7.7%)	3 (4.6%)
<b>5 (57 ptes)</b>	11 (19.3%)	12 (21%)	1 (1.7%)	19 (33.3%)	8 (14%)	2 (3.5%)	3 (5.2%)	1 (1.7%)
<b>6 (8ptes)</b>		2 (25%)	1 (12.5%)	2 (25%)			2 (25%)	1 (12.5%)
<b>7 (18ptes)</b>	9 (50%)		1 (5.5%)	6 (33.3%)		1 (5.5%)		1 (5.5%)
<b>8(3ptes)</b>	3 (100%)							

Tomando en consideración los volúmenes testiculares bilaterales, para saber si el volumen testicular (ya que la hipotrofia puede estar asociada ó bien a falla testicular ó a falta de estímulo hormonal) es una variable confusora en la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-testículo; obtuvimos 8 tipos de volúmenes testiculares.

#### TIPOS DE VOLUMENES TESTICULARES BILATERALES

TIPO	VOLUMEN TESTICULAR
<b>1</b>	Hipotrofia bilateral
<b>2</b>	Normales
<b>3</b>	Hipotrofia testículo derecho, volumen testicular izquierdo normal.
<b>4</b>	Volumen derecho normal, hipotrofia izquierda.
<b>5</b>	Ausencia quirúrgica testículo derecho , izquierdo normal
<b>6</b>	Ausencia quirúrgica testículo derecho , hipotrofia izquierda
<b>7</b>	Ausencia quirúrgica izquierda , derecho normal
<b>8</b>	Ausencia quirúrgica izquierda, hipotrofia derecha
<b>9</b>	No hay dato

Se asociaron estos volúmenes testiculares a la presencia de Varicocele grado 2 o 3 ya sea, uni o bilateral ( en la literatura se comenta que a partir de estos grados existe disfunción hormonal y están asociados a presencia de hipotrofia ipsilateral).

En total obtuvimos 202 (28.57%) pacientes con varicocele y 505 (71%) sin varicocele, distribuidos en los diferentes tipos de volúmenes testiculares. Se tomó la decisión de hacer una tabla dinámica con ellos, asociándolos a los tipos de respuesta del CC para observar el comportamiento en ambas poblaciones (Tablas 9 y 10).

En la población con varicocele observamos (se describen las 3 respuestas más prevalentes): los pacientes con Vol. Testicular tipo 1 presentaron con mayor frecuencia una respuesta a CC tipo 4 con 40(29.6%) pacientes, respuesta de tipo 1 con 29(21.5%) y respuesta de tipo 2 en 27(20%). En pacientes con Vol. Testicular tipo 2, presentaron respuesta tipo 4 en 11(32.3%) pacientes, respuesta tipo 7 en 6 (17.6%) y tipo 1 y 2 en 5 (14.7%) para cada tipo de respuesta.

Los pacientes con vol. Testicular tipo 3, 2(100%) tuvieron respuesta tipo 1.

En pacientes con vol. testicular tipo 4, presentaron respuesta testicular tipo 4 en 7(26%), y tipo 2 en 5(18.5%) y tipo 1,5,y 7 en 3 (11%) para cada una de las respuestas .

En pacientes con vol. testicular tipo 5, presentaron respuesta testicular tipo 1 y 2 en 1 (50%) para cada una de las respuestas.

En el paciente con vol. testicular tipo 6, la respuesta fue de tipo 1. No hubo pacientes con vol. testicular tipo 7. En el paciente con vol. testicular tipo 8, la respuesta fue de tipo 1.

**Tabla 9. RESPUESTA CC/ VARICOCELE / TIPOS DE VOLUMEN TESTICULAR**

Volumen testicular	RESPUESTA A CITRATO DE CLOMIFENO								Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1	29 (21.5%)	27(20%)	14(10.4%)	40 (29.6%)	11 (8.1%)	4(3%)	7(5.2%)	3(2.2%)	135
2	5 (14.7%)	5 (14.7%)	2 (5.8%)	11 (32.3%)	1 (2.9%)	2 (5.8%)	6 (17.6%)	2 (2.58%)	34
3	2 (100%)								2
4	3 (11%)	5 (18.5%)	2 (7.4%)	7 (26%)	3 (11%)	2 (7.4%)	3 (11%)	2 (7.4%)	27
5	1(50%)	1(50%)							2
6	1 (100%)								1
7*									
8	1 (100%)								1
9*									0

\* No hubo ningún caso con clasificación de volumen testicular tipo 7 o 9, con varicocele.

En la población sin varicocele observamos (se describen las 3 respuestas más prevalentes): los pacientes con Vol. Testicular tipo 1 presentaron con mayor frecuencia una respuesta a CC tipo 4 con 112(33.4%) pacientes, respuesta de tipo 1 con 76(22.7%) y respuesta de tipo 2 en 44(13%). En pacientes con Vol. Testicular tipo 2, presentaron respuesta tipo 4 en 23(27.4%) pacientes, respuesta tipo 1 en 16 (19%) y tipo 2 en 13 (15.5%) para cada tipo de respuesta.

Los pacientes con vol. Testicular tipo 3, presentaron respuesta tipo 1 en 7(35%) pacientes, tipo 2 en 4(20%) y tipo 4 en 3(15%).

En pacientes con vol. testicular tipo 4, presentaron respuesta testicular tipo 4 en 15(31.2%) pacientes, tipo 1 en 10 (20.8%) y tipo 2 en 8 (16.6%).

En pacientes con vol. testicular tipo 5, presentaron respuesta testicular tipo 1, 2, y 5 en 1 (33.3%) para cada una de las respuestas.

En pacientes con vol. testicular tipo 6, presentaron respuesta testicular tipo 1, 4, y 5 en 1 (33.3%) para cada una de las respuestas.

En pacientes con vol. testicular tipo 7, presentaron respuesta testicular tipo 2 en 2(66.6%) pacientes y tipo 5 en 1 (33.3%).

En pacientes con vol. testicular tipo 8, presentaron respuesta testicular tipo 1 y 4 en 2 (40%) pacientes para cada una de las respuestas y tipo 3 en 1(20%).

**Tabla 10.**  
**RESPUESTA CC/ SIN VARICOCELE / TIPOS DE VOLUMEN TESTICULAR**

Volumen testicular	RESPUESTA A CITRATO DE CLOMIFENO								Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
<b>1</b>	76 (22.7%)	44 (13%)	33 (9.8%)	112 (33.4%)	34 (10%)	12 (3.6%)	15 (4.5%)	9 (2.7%)	335
<b>2</b>	16 (19%)	13 (15.5%)	11 (13%)	23 (27.4%)	11 (13%)	5 (6%)	3 (3.6%)	2 (2.4%)	84
<b>3</b>	7 (35%)	4 (20%)	1(5%)	3 (15%)	3 (15%)	1 (5%)	1 (5%)		20
<b>4</b>	10 (20.8%)	8 (16.6%)	2 (4.2%)	15 (31.2%)	7 (14.6%)	2 (4.2%)	2 (4.2%)	2 (2.2%)	48
<b>5</b>	1 (33.3%)	1 (33.3%)			1 (33.3%)				3
<b>6</b>	1 (33.3%)			1 (33.3%)	1 (33.3%)				3
<b>7</b>		2 (66.6%)			1 (33.3%)				3
<b>8</b>	2 (40%)		1 (20%)	2 (40%)					5
<b>9*</b>									4

\* No hay dato

En cuatro pacientes no estaba reportado el volumen testicular.

En el grupo de varicocele en relación a volúmenes testiculares, las respuestas más frecuentes: tipo 4 en 156 (30.89%) pacientes, tipo 1 en 113(22.37%) y tipo 2 con 72 (14.25%). En el grupo sin varicocele en relación a volúmenes testiculares, las respuestas más frecuentes: tipo 4 en 58 (28.71%) pacientes, tipo 1 en 42(20.79%) y tipo 2 con 38 (18.81). Como podemos

En relación al índice de masa corporal encontramos, al analizar los resultados de la respuesta de citrato de clomifeno. (Tabla 11):

Del grupo total, se excluyeron 18 pacientes por no contar con los datos; quedando 689 pacientes. De los cuales, de los 176 pacientes con un IMC entre 18.5-24.9 Kg/m<sup>2</sup>, en 58(33%) pacientes la respuesta fue de tipo 4, respuesta de tipo 1 en 33 (18.7%) y respuesta tipo 2 en 23(13%).

Con el IMC entre 25-29.9 Kg/m<sup>2</sup>, la respuesta mas frecuente fue la 4 en 97(29.2%) pacientes, la respuesta tipo 1 con 71(21.4%) y la respuesta tipo 2 con 49 (14.7%). En presencia de un IMC entre 30-34.9 Kg/m<sup>2</sup>, la respuesta con mayor frecuencia fue la tipo 4 en 46(30.8%), respuesta tipo 1 en 32(21.4%) y tipo 2 en 7(22.6%).

**Tabla 11. RESPUESTA A CITRATO DE CLOMIFENO EN RELACIÓN A INDICE DE MASA CORPORAL (IMC).**

IMC Kg/m <sup>2</sup>	RESPUESTA A CITRATO DE CLOMIFENO								
	1	2	3	4	5	6	7	8	TOTAL
<b>18.5-24.9</b>	33 (18.7)	23 (13%)	19 (10.8%)	58 (33%)	19 (10.8%)	8 (4.5%)	11 (6.2%)	5 (2.8)	176
<b>25-29.9</b>	71 (21.4%)	49 (14.7%)	34 (10.2%)	97 (29.2%)	39 (11.7%)	13 (3.9%)	18 (5.3%)	11 (3.3%)	332
<b>30-34.9</b>	32 (21.4%)	28 (18.8%)	13 (8.7%)	46 (30.8%)	13 (8.7%)	6 (4%)	7 (4.7%)	4 (2.7%)	149
<b>≥ 35</b>	10 (32.2%)	7 (22.6%)		10 (32.2%)	2 (6.4%)		1 (3.2%)	1 (3.2%)	31
<b>No esta el dato</b>									18

En los 31 pacientes con IMC ≥ 35 Kg/m<sup>2</sup>, la respuesta mas frecuente fue tipo 4 y 1 en 10 (32.5%) pacientes para cada una de las respuestas, respuesta de tipo 2 en 7(22.6%).

Independientemente del IMC la respuesta a la prueba de citrato de clomifeno más frecuente fue de tipo 4 en 214 pacientes (31.05%); tipo 1 en 146 (21.19%) y tipo 2; en 109 (15.82%) de forma similar a como ocurre en los grupos con y sin Varicocele. Los pacientes con IMC ≥ 35 Kg/m<sup>2</sup> tuvieron la mayor frecuencia de falta de respuesta (tipo2, 22.6%) en relación a IMC inferiores.

## DISCUSIÓN

La prueba de citrato de clomifeno, es una prueba dinámica utilizada en la clínica de Andrología del INPerIER, en 1 de cada 3 pacientes que acuden para estudio y diagnóstico de la infertilidad masculina; el objetivo de la misma, es evaluar la integridad del eje hipotálamo hipófisis testículo, detectar estados subclínicos de alteración y decidir el esquema de manejo terapéutico.

La indicación de realizarla es en pacientes que presenten alteraciones hormonales tales como hipogonadismo hipogonadotrópico subclínico, disminución de testosterona, probable falla tubular e inversión de FSH y en ausencia de hiperprolactinemia, distiroidismo y alteraciones de glucosa.

Al analizar la prueba basal hormonal en nuestros pacientes, observamos 8 estratos de alteración del eje hipotálamo-hipófisis-testículo, algunos de los cuales se han descrito en la literatura.<sup>(12)</sup>

Los estudios de utilización del citrato de clomifeno datan desde 1960, siendo más extensivo su uso terapéutico, y más aún en mujeres para inducción de la ovulación. Franchimont<sup>(16)</sup> aplico la prueba de CC en 10 pacientes normales y pudo demostrar un incremento significativo en los niveles séricos de LH y FSH a partir del día 4 de administración. Empeaire<sup>(17)</sup> describe tres tipos de respuesta individual al citrato de clomifeno.<sup>(15, 17)</sup>

- 1) Respuesta positiva completa, elevación de las tres hormonas (FSH, LH y Testosterona)
- 2) respuesta positiva disociada, con incremento solamente de una o dos hormonas.
- 3) respuesta negativa, sin incremento de ninguna hormona.

En 1981 Svenden G. Johnsen estudio la respuesta de la prueba de CC en 23 hombres con hipoespermatogénesis idiopática comparado con hombres normales, el reporta como respuesta un incremento porcentual en los niveles de LH y por ende de Testosterona y un decremento en los niveles de Estradiol en comparación con el grupo control. Y Concluye que la reserva testicular es limitada, no así la reserva hipotálamo hipofisaria.<sup>(28)</sup>

El presente estudio evalúa la respuesta dinámica a la prueba de CC en población masculina que presenta infertilidad y en base a que diferenciamos dos ejes de estímulo al testículo (LH-C. de Leydig y FSH-túbulo) encontramos 8 tipos

diferentes de respuesta clasificadas según el nivel de alteración en estos. El tipo de respuesta más frecuente, tomando los estratos iniciales es la tipo 4 que catalogamos como una adecuada respuesta hipotalamo-hipofisaria pero NO respuesta en célula de Leydig; en los tipos de respuesta de Empeaire J.C.<sup>(17)</sup> esta correspondería a un tipo 2 o respuesta disociada; este tipo de respuesta daría como consecuencia un estado hipogonádico subclínico que pudiese ser inicial y persistente en estos pacientes, que se vería reflejado en la alteración de su espermatogénesis y por ende en su fertilidad. En este grupos de pacientes al detectar el nivel de la alteración podríamos aplicar una prueba de reto con hGC y decidir si el manejo terapéutico es con la misma o bien con derivados de testosterona a dosis baja y vigilar parámetros seminales u hormonales para corroborar mejoría y acierto en el esquema terapéutico.

El segundo tipo de respuesta observado es el tipo 1 o d e Respuesta completa del Eje o tipo 1 en las respuestas de Empeaire J.C.<sup>(17)</sup> En esta población la prueba resulta pronóstica y terapéutica, ya que el CC sería el tratamiento idóneo en este grupo de pacientes, susceptibles de manejo con vigilancia de parámetros seminales u hormonales para corroborar mejoría y acierto en el esquema terapéutico.

El tercer tipo de respuesta es la tipo 2, No respuesta de eje o respuesta tipo 3 de Empeaire, JC, Estos pacientes ameritan una reevaluación con prueba de reto con GnRH para diferenciar el nivel de lesión entre hipotálamo y/o hipófisis. Son los pacientes en los cuales las menotropinas serán una buena opción como prueba terapéutica con vigilancia de parámetros seminales u hormonales para corroborar mejoría y acierto en el esquema terapéutico.

Al realizar el análisis por estratos en relación a la respuesta hormonal, observamos que el grupo 1 pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico (estudiados y reportados con más frecuencia en la literatura), 2 terceras partes de ellos (66.6%) tuvieron una respuesta completa al citrato de clomifeno, lo que indica que existe cierta integridad hipotalámica-hipofisaria y que estos pacientes se beneficiaran del tratamiento con citrato de clomifeno. Tal como reportan los estudios realizados en el 2006, en donde la terapia con citrato de clomifeno normalizó la secreción pulsátil de gonadotropinas, testosterona y función sexual en pacientes con hipogonadismo hipogonadotropico. <sup>(29, 30)</sup>

En cambio los pacientes con hipogonadismo hipergonadotrópico en un 55.5% no respondieron al a la prueba (LH. FSH y células de Leydig) lo que indica el mal pronóstico terapéutico de estos.

La gran mayoría de nuestros pacientes presentaron una respuesta de tipo 3 (75.67%) es decir normogonadotrópico con inversión en la relación LH/FSH



(ambas en parámetros normales); esta imagen es semejante a la observada con los varones en la senescencia de la vida, y en realidad no sabemos si el incremento de FSH se deba a una señal de disfunción tubular. La respuesta hormonal de la prueba, fue predominantemente de tipo 4, sugiriendo disfunción a nivel de la C. de Leydig. Ambas disfunciones generarían la alteración a nivel de espermatogénesis y estos pacientes son candidatos a manejo o con CC o con hGC, la decisión podría realizarse en base a una prueba con GC.

Los pacientes del grupo 4 ó normogonadotrópicos, en los que esperaríamos obtener una buena respuesta, solo en 20% hubo una respuesta positiva variando la respuesta desde tipo 1 a tipo 4 en un 18 a 23 % (una respuesta completa, respuesta disociada y sin respuesta según Emperaire et al.) lo que indica que incluso en pacientes normogonadotrópicos infértiles la respuesta del eje al CC H-HT puede variar.

En los pacientes con falla tubular o grupo 5, prevaleció la respuesta de tipo 4 tanto FSH como LH respondieron pero no células de Leydig. Al comparar este tipo de respuesta (tipo 4) en estos grupos con lo reportado en la literatura; así vemos que desde 1987, Booth y colaboradores han reportado en la literatura<sup>(30)</sup> que la producción de testosterona está significativamente reducida en hombres infértiles con incremento selectivo en plasma de FSH.<sup>(31)</sup>

Debido al conocido rol de las células de Leydig (producción de esteroides sexuales) en el control por retroalimentación negativa de FSH, estos hallazgos pueden explicar las concentraciones más elevadas de FSH en plasma característica de hombres con pérdida de células germinales sin la necesidad de postular una deficiencia de un factor de túbulos seminíferos.<sup>(31)</sup>

En presencia de falla de LH-Células de Leydig (respuesta tipo 6) que se presentó en el 1.1%, se observaron respuestas variables, desde una falta de respuesta en los tres niveles (tipo 2), a tener respuesta de LH y de FSH y no Células de Leydig (tipo 4) y por último no respuesta de LH pero sí de células de Leydig y de FSH (tipo 7), lo que refleja que en la mayoría de estos pacientes la prueba se evidencia que tienen conservado su función tubular con alteraciones LH/C. de Leydig.

Cuando se presentó deficiencia aislada de LH se observa que el 50% de los pacientes responden a la prueba (respuesta tipo 1) por lo que al tratar a estos pacientes con CC se esperaba mejoraran los niveles de testosterona y estradiol. De forma similar se observó respuesta del 100% a la prueba (respuesta tipo 1) a los tres niveles cuando se aplicó en presencia de deficiencia aislada de FSH y estos pacientes también se ven beneficiados del tratamiento con clomifeno en busca de mejorar la espermatogénesis.

Si bien en la literatura existen reportes desde hace muchas décadas, de que el varicocele condiciona hipotrofia testicular y que su presencia daña paulatinamente al testículo afecto del mismo, pero también al contralateral y que dentro de la constelación de alteraciones que produce es el incremento de FSH e hipogonadismo (niveles de testosterona baja).<sup>(19)</sup>

Al combinar las variables, observamos similar respuesta ( tipo 4 ) a citrato de clomifeno en presencia de un volumen testicular normal o hipotrófico y en presencia de varicocele o en ausencia de este, lo que sugiere que la respuesta al citrato no esta influenciada por la presencia de varicocele o de hipotrofia testicular<sup>(32,33,34,35)</sup>

Al realizar la valoración de los pacientes por IMC, la gran mayoría de pacientes tuvo sobrepeso. En estudios de la literatura, se reporta que, en presencia de obesidad se altera el perfil hormonal con disminución de testosterona y de globulina fijadora de hormonas sexuales e inhibina B.<sup>(20)</sup> sin embargo a pesar de estas diferencias en los niveles hormonales, solo niveles de obesidad extrema influyen el potencial reproductivo.<sup>(20,36)</sup> En nuestros resultados, al comparar los tipos de respuesta de CC por grupo y los estrados del IMC encontramos con mayor frecuencia la respuesta tipo 4, es decir que nuestros pacientes presentaban hipogonadismo y que en el presente estudio, la falta de respuesta tanto a nivel LH, FSH y células de Leydig a citrato de clomifeno se presentó en un porcentaje mayor (22.6%) en presencia de IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> al compararlo con los IMC menores.

Es decir que al observar los diferentes comportamientos, la respuesta del eje al citrato de clomifeno, en la mayoría de los pacientes refleja una alteración a nivel testicular con respuesta hipofisiaria conservada y a pesar de la variabilidad de respuesta en los diferentes grupos, podemos decir que la información obtenida nos habla del beneficio que obtenemos de ella.

## Capítulo 5

### CONCLUSIONES.

En conclusión, después de analizar los resultados obtenidos en la normatización de uso, de la prueba de Citrato de Clomifeno en nuestros pacientes con infertilidad masculina de la clínica de Andrología de INPer consideramos:

1. Que como prueba dinámica es útil, ya que nos orienta en que nivel puede estar la alteración hormonal que produce la repercusión en la fertilidad masculina
2. El grado de respuesta de la misma basada en porcentajes, refleja la posibilidad terapéutica de un individuo, o bien la indicación de otra prueba dinámica hormonal para contestarnos la pregunta de ¿funcionas o nó? dentro del nivel de afección (p. e. aplico prueba de hCG, ó prueba de GnRH).
3. El costo, la disponibilidad del fármaco, la tolerancia a la misma y sobre todo la información clínica que proporciona, la hace la prueba idónea en la evaluación de la infertilidad masculina independientemente del nivel de atención médica (primaria, secundaria o terciaria), siempre que sea aplicada por un clínico.
4. Creemos que los diferentes tipos de respuesta obtenida, nos dan la opción terapéutica de cada paciente y esta observación nos plantea la opción de proyectos de investigación en base a esto.

## Capítulo 6

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:113-125.
2. Reyes FI, Bordoditsky RS, et al. Studies on human sexual development. II: Fetal and maternal serum gonadotropin and sex steroid concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:612-617.
3. Saez J.M. Leydig Cells: Endocrine, Paracrine, and Autocrine Regulation. *Endocrine Reviews* 1994; 15:574-626.
4. Reed Larsen P., et al. *Tratado de endocrinología decimal* ed 2006; 18: 773-938.
5. Cailleux - Bounacer A, Reznik Yves, Cauliez Bruno et al. Evaluation of endocrine testing of Leydig cell function using extractive and recombinant human chorionic gonadotropin and different doses of recombinant human LH in normal men. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 159: 171-178.
6. European Association of Urology. Guidelines on Male Infertility 2008.
7. Jarow Jonathan .P, MD. Diagnostic approach to the Infertile Male patient. *Endocrinol metab Clin N Am* 2007; 36: 297-311.
8. Shalender Bhasin. Approach to the Infertile Man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1995-2004.
9. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the examination of Human Semen and Sperm cervical mucus interaction and Sperm cervical mucus interaction. 4 th . Cambridge: Cambridge University Press 1999.
10. American Urological Association. Report on evaluation of the infertile male. *Fertility and Sterility*. 2006; 86 S4: 202-208.
11. World Health Organization. WHO manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press 2000.
12. Sussman Ernest M, Chudnovsky Aleksander , Niederberger Craig S. Hormonal evaluation of the infertile Male. Has it evolved? *Urol Clin N Am* 2008; 35: 147-155.
13. Bourcigaux N. Hormonal evaluation in infertile men. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008; 36 (5): 551-6.
14. Pérez Peña E. Atención intergral de la infertilidad. *Endocrinología, cirugía y reproducción asistida* 2 da edición. Inducción de la ovulación. McGraw-Hill Interamericana 2007; 19: 360-401.
15. Schellen T M. CM et al. Clomiphene Treatment in Male Infertility. *Int. J. Fertil*. 1982; 27(3): 136-145.
16. Franchimont, P. Human gonadotropin secretion in males subjects. Page 445 in V.H.T James, M. Serio & L. Martina, eds. *The endocrine function of the human testis*. Academic Press 1973; 1.

17. Emperaire, J.C., Riviera, J., Ruffie, A. & Audebert, A. J.M.: Clomiphene test and clomiphene therapy in idiopathic male infertility. *Arch. Androl* 1979;2:223.
18. Johnsen SG, Jorgensen et al. Correlation between rises of gonadotropins and rises of sex steroids during clomiphene test in men. *Acta Endocrinol.* 1977;86(1):42-9.
19. Pasqualotto Firmbach Fábio, M.D., Lucon Antonio M, M.D., Ph.D., Moreira de Góes Plínio et al. Semen profile, testicular volume, and hormonal levels in infertile patients with varicoceles compared with fertile men with and without varicoceles. *Fertil Steril* 2005; 83:74-7.
20. Chavarro Jorge E. M.D., Toth Thomas L., Wright Diane L. Ph. D., et al. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertility and Sterility* Impress March 2009.
21. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril* 2006;85: 1319-40.
22. Berga SL, et al. Reproductive failure due to central nervous system-hypothalamic-pituitary dysfunction. In: Straus III JF, Baribieri RL, eds. *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier 2004.
23. Jensen TK, Andersson A-M et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004; 82:863-70.
24. Pauli EM, Legro RS. Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. *Fertil Steril* 2008;90: 346-51.
25. Hammound AO, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW, Carrell DT. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril* 2008;90:897-904.
26. Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced Fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 2006; 17:520-3.
27. Hofny Eman R.M, M.D., Mohamed E. Ali, M.D., Hisham Z. Abdel-Hafez, M.D., and Taymour Mostafa, M.D. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril* Impress March 2009.
28. Johnsen SG. Clomiphene stimulation test in men with idiopathic hypospermatogenesis. *Acta Endocrinol.* 1981; 96(4):557-63.
29. Ioannidou-Kadis Stella, Wright PJ et al. Complete reserval of adult-onset isolated hypogonadotropic hypogonadismo with clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2006; 86:1513-1519.
30. Whitten Scott J, Nangia Ajay K, M.D., and Kolettis Peter N. MD. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. 2006; 86:1664-8.
31. Booth John D, Merriam George R., et al. Evidence for Leydig Cell Dysfunction in Infertile Men With a Selective Increase in Plasma Follicle – Stimulating Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64: 1194.
32. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology* 1993;42:541-3.

33. Gorelick JI, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993;59:613-6.
34. Segenreich E, et al. Evaluation of the relationship between semen parameters, pregnancy rate of wives of infertile men with varicocele, and gonadotropin-releasing hormone test before and after varicocelectomy. *Urology* 1998; 52:853-7.
35. WHO. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992;57:1289-1293.
36. Kasturi Sanjay S. Tannir Justin and Brannigan Robert E. The Metabolic Syndrome and Male Infertility. *J Androl* 2008; 29:251-259.
37. Madhukar Dama and Rajender Singh. Hormonal Treatment of Male Infertility: Promises and Pitfalls. *J Androl* 2009; 30:95-112.
38. Sokol Rebeca Z, MD.Swerdloff Ronald S, MD. A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility. *Fertility and Sterility* 1988;49: 865-870.
39. Winters SJ. Endocrine evaluation of testicular function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; 23(4):709-23.
40. Isidori AM, Giannetta E, Lenzi A. Male hypogonadism. *Pituitary.*2008;11(2):171-80.
41. Yendrembam S.D, Kanchan S, et al. Follicle-Stimulating Hormone- Independent Functions of Primate Sertoli Cells: Potential Implications In the Diagnosis and Management of Male Infertility. *J Clin Endocrinol and Metab.* 2006; 91:1062-1068.

## Capítulo 7.

### CURRÍCULUM VITAE

#### DATOS PERSONALES:

**Nombre:** María Magdalena Moncada Tercero.

**Edad:** 32 años

**Sexo:** Femenino

**Estado Civil:** Soltera

**Lugar y fecha de nacimiento:** Chinandega, Nicaragua 1 octubre de 1976.

**Domicilio permanente (Nicaragua):**

Barrio Revolución frente a CECOM, Puerto Cabezas, Nicaragua. Teléfono. (505) 88792191, Fax (505) 7922428.

E-mail [mmmt76@hotmail.com](mailto:mmmt76@hotmail.com) Tel. 5515131045 .

**Profesión:** Médico y cirujano, especialista en ginecología y obstetricia.

#### ESTUDIOS REALIZADOS:

**Especialidad: Ginecología y obstetricia.** Hospital Fernando Vélez Paíz UNAN-Managua , Nicaragua. 2002 – 2006.

Universidad: Facultad de medicina. UNAN-LEON. 1994-1998

Internado rotatorio 1999

Servicio social 2000

Secundaria: Colegio San Luís Beltrán. Chinandega

Primaria: Escuela Marcos Dessys. Chinandega.

#### DIPLOMADOS:

- **Diplomado de Histeroscopia.** Hospital Manuel Gea González, México D.F. 1 septiembre al 30 noviembre 2007
- **Diplomado de ultrasonido Ginecoobstétrico.** INPer México, D.F. 01-03-2007 al 31-08-2007
- **Diplomado: Colposcopia** .Managua Nicaragua. Agosto-Diciembre 2006. Con reconocimiento como alumna destacada.

#### CURSOS

- CURSO NUEVAS ORIENTACIONES EN ANTICONCEPCIÓN. 11 al 13 junio de 2008. InperIER .México. D.F

- CURSO TEORICO – PRACTICO DE COLOCACION DE IMPLANTES CORNUALES POR HISTEROSCOPIA. 18 y 19 octubre 2007 PEMEX, México D.F.
- CURSO DE CERTIFICACIÓN EN DIAGNÓSTICO ULTRASONOGRAFICO EN EL PRIMER TRIMESTRE 11- 13.6 SEM, The fetal medicine foundation, México D.F. marzo 2007
- CURSO DE CERTIFICACIÓN EN DOPPLER EN MEDICINA FETAL. The fetal medical foundation, México D.F. marzo 2007.
- CURSO DE VULVA en Inper, México D.F. 9 Y 10 agosto 2007
- TALLER DE LECTURA CRÍTICA DE LA LITERATURA MÉDICA, 10, 17, 24, 31 julio y 7 agosto 2007 Inper.
- CURSO TALLER DE MODELO INTEGRAL DE ATENCIÓN POSTABORTO APA. Ipas, hospital Fernando Vélez paíz, mayo 2003.
- CURSO TALLER SOBRE ACTUALIZACIÓN EN LA METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN, octubre – noviembre 2002.
- CURSO PROPEDÉUTICO DE LAS ESPECIALIDADES CLÍNICO QUIRÚRGICAS, octubre del 2001 – enero del 2002.
- CURSO DE REANIMACIÓN NEONATAL: Hospital Fernando Vélez Paiz. 2002.
- CURSO TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS: UNAN – LEON 1998
- CURSOS EKG: UNAN –LEON 1997

#### **PARTICIPACIÓN EN:**

- Participación en la XLVI Reunión Anual de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, celebrada del 15 al 18 de julio de presente año en Ixtapa Zihuatanejo como coautora del trabajo titulado: Descripción de los hallazgos ultrasonográficos prostáticos de pacientes de la clínica de andrología del INPer.
- Participación en la XLVI Reunión Anual de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, celebrada del 15 al 18 de julio de presente año en Ixtapa Zihuatanejo como autora del trabajo titulado: Evaluación del eje endocrino testicular con la prueba de citrato de clomifeno en pacientes infértiles de la clínica de andrología del INPer.
- Participación en la XLVI Reunión Anual de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, celebrada del 15 al 18 de julio de presente año en Ixtapa Zihuatanejo como coautora del trabajo con modalidad de Cartel titulado: Azoospermia asociada a hidrocele.
- Participación en la XLVI Reunión Anual de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, celebrada del 15 al 18 de julio de presente año en Ixtapa Zihuatanejo como coautora del trabajo con modalidad de Cartel titulado:Aspermia como caso de infertilidad.



- Módulo: EL ARTE DE INDUCIR LA OVULACIÓN. Efectuado en Realizado por la asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción. México,D.F., el 13 de junio de 2009.
- Modulo Temática andrológica de interés en la medicina reproductiva. Realizado por la asociación mexicana de medicina de la reproducción ,A.C. 22 noviembre del 2008.
- Participación en la EXPOSICION CIENTIFICA DEL XIV CONGRESO REGIONAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA Celebrado en la ciudad de México del 17 al 20 de junio 2008 como coautor del cartel: Características de mujeres con infertilidad y factor masculino alterado que tienen embarazo espontáneo.
- Participación en la EXPOSICION CIENTIFICA DEL XIV CONGRESO REGIONAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA Celebrado en la ciudad de México del 17 al 20 de junio 2008 como coautor del cartel: Factores alterados en mujeres que se embarazan con inseminación intrauterina.
- Asistencia al Taller teórico –práctico “Endoscopia y Ginecología” efectuado el 6 y 7 de noviembre de 2008. Colegio mexicano de especialistas en ginecología y obstetricia.
- Asistencia al curso trans-congreso: Actualidades en el tratamiento de disfunción del piso pélvico femenino. Celebrado dentro del marco del XIV congreso regional en la ciudad de México del 17 al 20 de junio de 2008.
- Asistencia al curso trans-congreso: Enfermedades infecciosas en ginecología. Celebrado dentro del marco del XIV congreso regional en la ciudad de México del 17 al 20 de junio de 2008.
- Asistencia y participación en el curso del SISTEMA DE HISTEROSCOPIA OLYMPUS. Impartido en las instalaciones del hospital central sur de alta especialidad de Petróleos Mexicanos. Octubre 2007.
- Asistencia en la 24ª REUNIÓN ANUAL “LA SALUD REPRODUCTIVA Y PERINATAL”. Instituto de preinatology . Isidro Espinosa de los Reyes. México , DF, 13 a 15 de julio del 2007.
- ASISTENCIA AL MODULO NÚMERO 37 SOBRE: GINECOLOGÍA OPERATORIA. Colegio mexicano de especialistas en ginecología y obstetricia. México, DF, 26 mayo del 2007.
- IX CONGRESO NACIONAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, Managua, noviembre, 2006.
- XXXIV CONGRESO MÉDICO Nacional, Managua, junio 2003.
- I SIMPOSIO DE ACTUALIZACIÓN EN CÁNCER DE MAMA, Managua, octubre 2003.
- VI CONGRESO NACIONAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, Managua, julio del 2002.
- XXXIII CONGRESO MÉDICO NACIONAL, Managua, octubre 2002.
- XXXII CONGRESO MÉDICO NACIONAL, Managua, septiembre, 2001.
- XVII JUDC JORNADA UNIVERSITARIA DE DESARROLLO CIENTÍFICO, UNAN León, 1998.

- XI CONGRESO DE ESTUDIANTES DE MEDICINA DE CENTRO AMÉRICA, Guatemala, julio 1996.

### **TRABAJOS DE INVESTIGACION**

- Factores alterados en mujeres que se embarazan con inseminación intrauterina. InperIER 2008
- Características de mujeres con infertilidad y factor masculino alterado que tienen embarazo espontáneo. InperIER 2008
- Autora del tema Seroprevalencia de anticuerpos contra Toxoplasma Gondii en mujeres que asistieron a control prenatal en la consulta externa del Dpto. de G.O. del Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz durante el periodo del 13 de junio a 29 de julio del 2002.
- Autora del tema Caracterización de mujeres embarazadas con ruptura prematura de membranas atendidas en el Servicio de Emergencias del Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz, durante el periodo comprendido de noviembre del 2003 a enero del 2004.

### **RECONOCIMIENTOS**

- Primer lugar en rendimiento académico del segundo año de la residencia en gineco-obstetricia durante el año lectivo 2003-2004
- Primer lugar en rendimiento académico del cuarto año de la residencia en gineco-obstetricia durante el año lectivo 2005-2006.

### **TRABAJOS REALIZADOS:**

- Médico Especialista: Hospital Nuevo Amanecer, Puerto Cabezas, Nic. 2006- 2007.
- Médico Especialista: Hospital Carlos Roberto Huembes Managua. 2006.
- Médico General en el Hospital Materno infantil Mauricio Abdala Chinandega.2001.
- Trabajo social Hospital Bello Amanecer, Puerto Cabezas RAAN. 2000.