



**Universidad Nacional Autónoma de México**

---

---

**Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado**

**Instituto Nacional de Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”**

**Evaluación del impacto en el perfil hormonal y  
seminal de pacientes masculinos tratados con  
citrato de clomifeno en el Instituto Nacional de  
Perinatología**

**TESIS**

**Que para obtener el título de especialista en:  
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**Presenta:**

**Dr. Héctor Daniel Jiménez Olvera**

**Asesores de tesis:**

**Dra. Fela Vanesa Morales Hernández**

**Dr. Pedro Armando Tadeo Rodríguez Suárez**

**Asesor metodológico:**

**Dr. Rafael Galván Contreras**



**INPer**

**Ciudad de México**

**2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

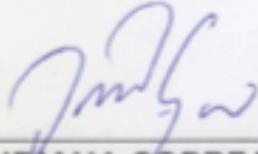
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

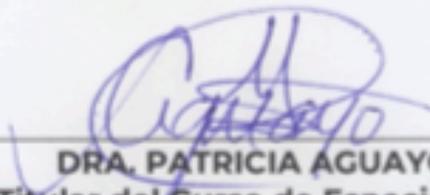
**AUTORIZACIÓN DE TESIS:**

**Evaluación del impacto en el perfil hormonal y seminal de pacientes masculinos tratados con citrato de clomifeno en el Instituto Nacional de Perinatología**



---

**DRA. VIRIDIANA CORBEA CHÁVEZ**  
Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



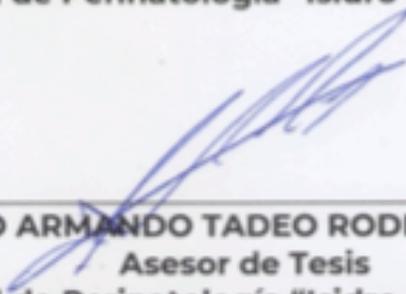
---

**DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ**  
Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción Humana  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**DRA. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ**  
Asesor de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**DR. PEDRO ARMANDO TADEO RODRÍGUEZ SUÁREZ**  
Asesor de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**DR. RAFAEL GALVÁN CONTRERAS**  
Asesor metodológico  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

# INFORMACIÓN DE AUTORES

## **Título:**

**Evaluación del impacto en el perfil hormonal y seminal de pacientes masculinos tratados con citrato de clomifeno en el Instituto Nacional de Perinatología**

## **Autores:**

**Dr. Héctor Daniel Jiménez Olvera <sup>1</sup>**

**Dra. Fela Vanesa Morales Hernández <sup>2</sup>**

**Dr. Pedro Armando Tadeo Rodríguez Suárez <sup>3</sup>**

**Dr. Rafael Galván Contreras <sup>4</sup>**

<sup>1</sup> **Autor:** Médico residente de segundo año de Biología de la Reproducción Humana. Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

<sup>2</sup> **Asesor de tesis:** Especialista en Ginecología y Obstetricia, subespecialista en Biología de la Reproducción Humana. Maestra en Ciencias. Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

<sup>3</sup> **Asesor de tesis:** Especialista en Urología. Médico adscrito al servicio de Andrología. Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

<sup>4</sup> **Asesor metodológico:** Especialista en Pediatría e Infectología. Maestro en Ciencias. MAHYSP. DAHYSP. Médico adscrito a la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología. Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

## DEDICATORIA

“Man can do what he wills, but he cannot will what he wills”  
— Arthur Schopenhauer

A mi madre, Nidia, gracias por continuar brindandome tu apoyo durante este largo viaje de la medicina. No tengo como agradecerle cada abrazo, palabra de aliento, risas y consejos a lo largo de mi vida profesional. ¡Te amo!. A mis abuelos, Elva, Joaquín y “Mami”, por el apoyo brindado durante 30 años de vida, no me imagino el haber llegado hasta aquí sin ustedes a mi lado en cada día de mi vida.

A mis amigos del alma, mis hermanos de residencia: Karina y Rolando. Gracias por todas las lecciones de vida superadas a su lado, por convertir el hospital en una gran fiesta y por volverme parte de su familia (sin duda ustedes son la mía) ¡Los amo con todo mi corazón!

A mis profesores, por enseñarme en estos 2 años las mejores herramientas y el conocimiento que guiarán mi quehacer en la vida médica. A mis asesores, la Dra. Vanesa Morales y el Dr. Pedro Rodríguez por la paciencia, la guía y el increíble esfuerzo en la supervisión de esta tesis.

A mis co-R's! Guisela, Mila, Vanessa, Jefsi, Arturo, Vicmar y Pepe. Han sido 2 años increíbles a su lado. Nunca olvidaré los excelentes momentos que vivimos, todas las risas y el estrés vivido presentando estradiolos y haciendo esta tesis. Los quiero mucho, amigos.

A todos los integrantes de “B '22”, muchas gracias por un año tan lleno de aprendizaje. Gracias por enseñarme a ser tolerante, por enseñarme que la vida no es un cuadrado sino una parábola infinita, y por permitirme compartirles un poco de mi conocimientos y ayudarles a ser mejores ginecólogos ¡Los llevare tatuados en piel por siempre!

Al INPer, mi casa, gracias por albergarme 2 años más para continuar con mi aprendizaje. Sin duda la mejor elección de mi vida haber solicitado ser aspirante de esta excelente sede. Mi educación como biólogo de la reproducción no sería la misma sin la excelencia, la ética y el humanismo que caracterizan al instituto.

Gracias al universo por permitirme llegar a este punto de mi vida!

Héctor Jiménez

# ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	3
Antecedentes.....	5
Material y métodos.....	8
Resultados.....	10
Discusión.....	14
Conclusión.....	19
Bibliografía.....	20
Anexos.....	22

## RESUMEN

**Introducción:** El factor masculino es la causa de aproximadamente un tercio de todos los casos de infertilidad <sup>2, 3, 4</sup>. El manejo de la infertilidad masculina se puede dividir en tratamientos no invasivos e invasivos. Los SERM y los inhibidores de la aromatasa suelen ser opciones atractivas en la terapia empírica de la infertilidad <sup>7</sup>. Este trabajo se trata de un estudio de cohorte retrospectivo en hombres en quienes se estudió la infertilidad en conjunto con su pareja. El objetivo primario de este estudio fue analizar el impacto del citrato de clomifeno en los parámetros seminales y hormonales en la población masculina con diagnóstico de infertilidad.

**Materiales y métodos:** Se obtuvieron en total 175 pacientes entre enero 2021 a febrero 2023 a los cuales se les solicitó análisis seminal completo en la primera consulta de infertilidad y presentaron alteraciones en la concentración, motilidad y morfología espermática. Se excluyeron 106 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión del estudio. Se analizaron en total 69 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se realizó estadística descriptiva, utilizando frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y medias con desviación estándar para variables cuantitativas continuas.

**Resultados:** Se incluyeron 48 casos de infertilidad primaria (69.6%) y 21 casos de infertilidad secundaria (30.4%). Con la medición del perfil hormonal se clasificaron a los pacientes en aquellos que pertenecían al grupo de hipogonadismo hipogonadotrópico (18.9%), hipogonadismo normogonadotrópico (8.7%) y normogonadismo normogonadotrópico (72.4%). El criterio principal para iniciar la estimulación con citrato de clomifeno en estos varones fue contar con alteraciones seminales, ya sea en cuestión de concentración, motilidad o morfología, y no tener datos de falla tubular. Dicha estimulación se indicó con el esquema cíclico que comprende administración del medicamento durante 2 semanas y posteriormente 1 semana de descanso. La dosis inicial comenzó con la dosis mínima de 25mg en el 83% de los pacientes, mientras que el 17% con una dosis de 50mg. La duración mínima de esta terapia fue de 8 semanas y la duración máxima empleada fue de 36 semanas, con un promedio de  $18.9 \pm 7.5$  semanas. La media del nivel de FSH previo al tratamiento con clomifeno fue de 4.17 IU/L (rango de 1.18 - 11.4) y la media del nivel de LH fue 2.94 UI/L (rango 0.96 - 7.67). La media del nivel de estradiol y

testosterona pre-tratamiento fue de 27.4 pg/mL (rango de 9.5 - 51.1) y 15.39 nmol/L (rango de 6.5 – 35). La media de los niveles hormonales postratamiento fueron los siguientes: FSH 6.16 UI/L, LH 4.81 UI/L, estradiol 35.9 y testosterona 25.04 nmol/L. Del total de los pacientes, el 19% presentó una tasa de embarazo clínico exitoso (n=4).

**Discusión:** En el presente estudio, a 69 hombres infértiles con niveles de gonadotropinas normales o bajos se prescribió una terapia de estimulación citrato de clomifeno, obteniendo un porcentaje de 39.42%. La cohorte efectuada en el presente estudio arrojó valores significativos acerca el uso del clomifeno como terapia empírica cuando se valoraban los valores de FSH, LH, E2 e IAL. La estimulación con citrato de clomifeno posterior a 3 meses de su uso puede favorecer mejoría en la concentración en el análisis seminal pero no la motilidad espermática en hombres infértiles Aunque la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) nunca aprobó la terapia con citrato de clomifeno para la infertilidad masculina y el hipogonadismo, se ha utilizado como un medicamento empírico. El objetivo de nuestra cohorte no se centró en la evaluación de este desenlace. Sin embargo, en 21 de los pacientes tratados con citrato de clomifeno (30.4%) se logró completar el protocolo de infertilidad de la pareja y se realizó un ciclo de estimulación ovárica controlada con posterior uso de técnicas de fertilización in vitro. La tasa de embarazo en curso fue del 5.8% en estas parejas.

**Conclusión:** el uso de citrato de clomifeno aumenta los valores de gonadotropinas y testosterona intratesticular, promoviendo el aumento secundario de la concentración espermática en hombres que cursan con diagnóstico de infertilidad. El protocolo de estimulación que se propone compende una dosis mínima inicial de 25mg diarios por 2 semanas consecutivas y 1 semana de descanso del fármaco, reiniciando ciclicamente por un mínimo de 3 meses. Se necesitan estudios controlados que contribuyan en la regulación de estos fármacos para su uso en pacientes salvaguardando su seguridad.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The male factor is the cause of approximately one third of all cases of infertility<sup>2,3,4</sup>. The management of male infertility can be divided into non-invasive and invasive treatments. SERMs and aromatase inhibitors are often attractive options in empirical infertility therapy<sup>7</sup>. This paper is a retrospective cohort study in men who were studied for infertility together with their partner. The objective of this study was to analyze the impact of clomiphene citrate on seminal and hormonal parameters in the male population diagnosed with infertility.

**Materials and methods:** A total of 175 patients were obtained between January 2021 and February 2023, who underwent complete semen analysis at the first infertility consultation and presented alterations in sperm concentration, motility, and morphology. 106 patients were excluded because they did not meet the inclusion criteria of the study. A total of 69 patients were analyzed. Descriptive statistics were performed, using frequencies and percentages for qualitative variables and means with standard deviation for continuous quantitative variables.

**Results:** 48 cases of primary infertility (69.6%) and 21 cases of secondary infertility (30.4%) were included. With the measurement of the hormonal profile, the patients were classified into those who belonged to the group of hypogonadotropic hypogonadism (18.9%), normogonadotropic hypogonadism (8.7%), and normogonadotropic normogonadism (72.4%). The main criteria for initiating stimulation with clomiphene citrate in these men was having seminal abnormalities, whether in terms of concentration, motility or morphology, and having no evidence of tubular failure. Stimulation was indicated with the cyclic scheme that includes administration of the drug for 2 weeks and then 1 week off. The initial dose began with the minimum dose of 25mg in 83% of the patients, while 17% with a dose of 50mg. The minimum duration of this therapy was 8 weeks and the maximum duration used was 36 weeks, with an average of 18.9 + 7.5 weeks. Mean FSH level prior to clomiphene treatment was 4.17 IU/L (1.18 - 11.4) and mean LH level was 2.94 IU/L (0.96 - 7.67). Mean pre-treatment estradiol and testosterone levels were 27.4 pg/mL (9.5 - 51.1) and 15.39 nmol/L (6.5 - 35). Mean post-treatment hormone levels were as follows: FSH 6.16 UI/L, LH 4.81 UI/L, estradiol 35.9 and testosterone 25.04 nmol/L. Of the total number of patients, 19% had a successful clinical pregnancy rate (n=4).

**Discussion:** In the present study, 69 infertile men with normal or low gonadotropin levels were prescribed clomiphene citrate stimulation therapy, obtaining a percentage of 39.42%. The cohort carried out in the present study yielded significant values regarding the use of clomiphene as empirical therapy when the values of FSH, LH, E2 and LAI were assessed. Stimulation with clomiphene citrate after 3 months of use may favor improvement in concentration in semen analysis but not sperm motility in infertile men. Although FDA never approved the Clomiphene citrate therapy for male infertility and hypogonadism, has been used as an empiric medication. The objective of our cohort was not focused on the evaluation of this outcome. However, in 21 of the patients treated with clomiphene citrate (30.4%) the couple's infertility protocol was completed and a controlled ovarian stimulation cycle was performed with subsequent use of in vitro fertilization techniques. The ongoing pregnancy rate was 5.8% in these couples.

**Conclusion:** the use of clomiphene citrate increases the values of intratesticular gonadotropins and testosterone, promoting a secondary increase in sperm concentration in men with a diagnosis of infertility. The proposed stimulation protocol comprises a minimum initial dose of 25mg daily for 2 consecutive weeks and 1 week off from the drug, restarting cyclically for a minimum of 3 months. Controlled studies are needed that contribute to the regulation of these drugs for their use in patients, safeguarding their safety.

## **ANTECEDENTES**

La infertilidad se define como la incapacidad de un individuo y/o pareja para lograr un embarazo clínico posterior a 12 meses de relaciones sexuales regulares, sin uso de métodos de planificación familiar <sup>1</sup>. Esta patología es un problema de salud que llega a afectar a 1 de cada 6 ó 10 parejas. La mayor parte de los estudios efectuados indica que 15% de todas las parejas experimentará infertilidad primaria o secundaria en algún momento de su vida reproductiva <sup>1,13</sup>.

El factor masculino es la única causa de aproximadamente un tercio de todos los casos de infertilidad. Las anomalías congénitas, las infecciones y traumatismos urogenitales, los trastornos sistémicos y el varicocele son algunas de las causas y factores asociados a la infertilidad masculina <sup>2, 3, 4</sup>.

Durante la espermatogénesis, las células germinales masculinas (espermatogonias) se convierten en espermatozoides maduros a través de 3 fases distintas: las espermatogonias se dividen por mitosis en espermatocitos primarios, que a su vez experimentan meiosis (I y II) para formar espermátidas. Luego, estas células se desarrollan por citodiferenciación en espermatozoides alargados durante la espermiogénesis. El tiempo necesario para la espermatogénesis es específico de la especie.

En humanos, la espermatogénesis dura entre 42 y 76 días y ocurre en los recesos de las células de Sertoli ubicadas a lo largo de los túbulos seminíferos de los testículos en una disposición helicoidal. Las células de Sertoli brindan soporte estructural y funcional a las células germinales y las células de Leydig sintetizan testosterona. Estas funciones testiculares dependen del eje hipotálamo-hipófisis-testículo. La secreción pulsátil de GnRH estimula la secreción de la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH) de la hipófisis anterior. La FSH estimula la función de las células de Sertoli y la espermatogénesis. Las células de Sertoli y Leydig secretan inhibina B y testosterona, respectivamente. La espermatogénesis óptima requiere la acción tanto de la testosterona como de la FSH <sup>15</sup>.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infertilidad masculina debe clasificarse en función de las alteraciones seminales. Debido a esto, la OMS ha propuesto criterios específicos para determinar el límite inferior de los parámetros que componen el análisis seminal, tales como volumen, concentración, motilidad progresiva y morfología <sup>12</sup>. La evolución y última actualización de estos parámetros, la cual se efectuó en 2021, se muestran en la **tabla 1**. Las alteraciones seminales que podemos diagnosticar en función de los criterios previamente descritos se mencionan en la **tabla 2**.

El manejo de la infertilidad masculina se puede dividir en tratamientos no invasivos e invasivos. Como parte de la terapia no invasiva, las modificaciones del estilo de vida, como el ejercicio físico para perder peso y dejar de fumar, mejoran los parámetros seminales y deben recomendarse como la base para mejorar la salud general de la pareja masculina. La testosterona intratesticular es necesaria para la espermiogénesis y esta ha sido la razón fundamental para utilizar la terapia de estimulación hormonal como modalidad de tratamiento para la infertilidad masculina <sup>3</sup>. La producción de espermatozoides no se puede estimular en hombres que son infértiles como resultado de hipogonadismo primario debido al daño en los túbulos seminíferos. Por otro lado, la producción de esperma normalmente puede estimularse a un nivel suficiente para lograr restaurar la fertilidad en hombres que son infértiles como resultado de hipogonadismo secundario, es decir, debido a trastornos de la hipófisis o el hipotálamo <sup>16</sup>.

Dentro de la terapia de estimulación hormonal está descrito el uso de gonadotropinas en los casos de hipogonadismo secundario. Sin embargo, en pacientes con hipogonadismo primario o eugonadismo, el uso de terapia hormonal es controversial <sup>14</sup>. En ausencia de una condición médica o quirúrgica claramente corregible, los hombres con infertilidad idiopática tienen la opción de mejorar su potencial reproductivo usando terapias médicas empíricas <sup>3</sup>.

Las terapias empíricas, como los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM), los inhibidores de aromatasa y los antioxidantes, son una posible opción de tratamiento para mejorar la espermatogénesis <sup>3, 5</sup>. Los SERM y los inhibidores de la aromatasa suelen ser opciones atractivas en la terapia empírica de

la infertilidad debido a que se administran por vía oral en lugar de la necesidad de una aplicación subcutánea <sup>7</sup>.

El citrato de clomifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos que se une a los receptores de estrógenos hipotalámicos, lo que provoca el bloqueo de la retroalimentación negativa del estradiol y provoca un aumento endógeno de la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), ocasionando la estimulación de las células de Leydig y el epitelio germinal, de esta forma promoviendo la espermatogénesis <sup>6, 7</sup>.

No se ha establecido la dosificación óptima de clomifeno en hombres. Las dosis recomendadas oscilan entre 12.5 a 400 mg/día, y en alguna literatura se comenta que una dosis de 100 mg 3 veces por semana es seguro hasta por 15 meses. Los esquemas de dosificación del medicamento se resumen en los siguientes: administración diaria, en días alternos y cíclico (25 días de medicación, seguidos de 5 días de descanso). Los esquemas actuales tienden a comenzar con una dosis baja de 25 mg al día o 50 mg en días alternos y, si es necesario, aumentar a 50 mg al día para optimizar el resultado. El tiempo aproximado en que el medicamento puede presentar mejoría en los parámetros seminales varía según la literatura con un mínimo de 3 meses y un máximo de 15 meses <sup>3, 8</sup>. En cuanto a los parámetros espermáticos, la primera mejora suele ser el porcentaje de motilidad, seguido de la concentración y la morfología <sup>9,10,11</sup>. En contraste con los hallazgos previamente descritos, existe evidencia en la literatura donde se muestra un efecto deletéreo en los parámetros seminales <sup>13</sup>.

El efecto adverso más comunicado es el tromboembolismo venoso, aunque la incidencia es muy baja. Otros efectos secundarios registrados en ensayos clínicos de fase II han sido náuseas (3.3%), diarrea (2.1%), nasofaringitis (1.9%), mareos (1%), cambios de humor (4.16%), visión borrosa (2.5%) y sensibilidad mamaria (1.6 %) <sup>17</sup>.

A pesar de que la FDA no ha aprobado la terapia con citrato de clomifeno para la infertilidad masculina y el hipogonadismo, se ha utilizado como un medicamento para tratar dicho padecimiento <sup>5</sup>. La ventaja del uso de este fármaco sobre la terapia con testosterona es que mantiene la espermatogénesis en el caso de varones

hipogonadales y puede mejorar la espermatogénesis en varones infértiles. Así mismo, no requieren monitoreo de policitemia, disfunción hepática, apnea del sueño y cambios en los perfiles de lípidos <sup>7</sup>. Los resultados del uso de citrato de clomifeno en estudios existentes en la literatura demostraron un uso seguro a largo plazo, con una menor cantidad de efectos secundarios y costos menores <sup>5,7</sup>. Aunque faltan datos que respalden la eficacia de estos medicamentos, las terapias empíricas son necesarias en el tratamiento de la infertilidad idiopática <sup>5</sup>.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### Diseño del estudio y población

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo en hombres en quienes se estudió la infertilidad en conjunto con su pareja; los cuales llevaban el abordaje diagnóstico y terapéutico en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” en la Ciudad de México en un periodo de tiempo que abarcó Enero 2021 a Febrero 2023.

Los **criterios de inclusión** fueron hombres referidos por el servicio de infertilidad para ser estudiados por andrología al presentar alteraciones seminales en cuanto a concentración, motilidad y morfología espermática, pacientes a quienes se les indicó terapia de estimulación con citrato de clomifeno con mínimo de 2 meses, haber llevado el abordaje y seguimiento completo en el Instituto, contar con expediente electrónico institucional en el periodo de tiempo establecido, contar con reporte de estudios de imagen, laboratorio donde se establezca el diagnóstico de infertilidad de causa masculina, haber tenido una determinación hormonal y seminal previo al tratamiento farmacológico y al menos una posterior a la intervención para poder comparar el impacto de la estimulación.

Los **criterios de exclusión** fueron varones que no contaran con alteraciones seminales, pacientes a quienes se indicó alguna otra terapia de inducción a espermatogénesis, hombres que no cumplieron con el tiempo establecido de tratamiento, pacientes que no hayan continuado el seguimiento en el instituto, no contar con estudios de imagen y/o laboratorio institucionales, no haber cumplido con

los criterios de una determinación basal hormonal/seminal y al menos una posterior a la intervención farmacológica.

El **objetivo primario** de este estudio fue analizar el impacto del citrato de clomifeno en los parámetros seminales y hormonales en la población masculina con diagnóstico de infertilidad en el Instituto Nacional de Perinatología.

Los **objetivos secundarios** fueron conocer las características clínicas de los pacientes que presentaban infertilidad en el servicio de andrología, la evaluación de los resultados de fertilidad de la población en estudio, el apego a los lineamientos de la OMS en cuanto al diagnóstico de alteraciones seminales, y finalmente realizar una revisión de la literatura con el fin de comprobar los resultados obtenidos en este estudio.

#### Tamaño de la muestra y muestreo:

El tipo de muestro fue no probabilístico de casos consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se obtuvieron en total 175 pacientes entre enero 2021 a febrero 2023 a los cuales se les solicitó análisis seminal completo en la primera consulta de infertilidad y presentaron alteraciones en la concentración, motilidad y morfología espermática. Se excluyeron 106 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión del estudio. Se analizaron en total 69 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se revisaron historias clínicas, notas de evolución de andrología, análisis seminal completo, capacitación espermática, estudios de laboratorio, resultados de estudios de imagen, notas de valoración por servicios de infertilidad y genética con el fin de recabar las variables sociodemográficas, antecedentes médicos, estilo de vida y variables reproductivas que puedan sustentar el diagnóstico de infertilidad masculina; así como, la mejora en los parámetros ante la estimulación con citrato de clomifeno.

#### Métodos de recolección de datos:

Se realizó una búsqueda y revisión de expedientes en el sistema electrónico del Instituto Nacional de Perinatología, mediante la introducción en el buscador de

palabras clave como citrato de clomifeno, infertilidad masculina, azoospermia, oligozoospermia, astenozoospermia, hipogonadismo, espermatogénesis.

#### Consideraciones éticas:

De acuerdo con la Ley General de Salud, artículo 17, en materia de investigación clínica en seres humanos, se cataloga como una investigación sin riesgo, debido a que se trata de un estudio retrospectivo, y la información se obtuvo de expedientes clínicos, no se realizó intervención alguna con las pacientes.

#### Análisis estadístico:

Se realizó estadística descriptiva, utilizando frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y medias con desviación estándar para variables cuantitativas continuas.

La variable independiente se estableció como el esquema de estimulación con citrato de clomifeno. Los parámetros bioquímicos (niveles de FSH, LH, estradiol, testosterona, índice de andrógenos libres y SHBG) y seminales en capacitación espermática y seminograma (volumen, concentración, motilidad y morfología) se establecieron como variables independientes.

Se procedió a determinar el cálculo de correlación de Pearson y regresión lineal entre la variable predictora (estimulación con citrato de clomifeno) y la variable de resultado (Niveles hormonales) utilizando el programa Excel para IOS versión 16.73.

Para determinar si la intervención o manejo efectuado fue estadísticamente significativo se procedió a realizar prueba de McNemar en la cual el mismo grupo de intervención actúa como caso y control (pre y post-intervención). Dicha prueba se obtuvo utilizando la fuente: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/mcNemar2/>. Los valores de probabilidad  $<0.5$  se consideraron estadísticamente significativos.

## **RESULTADOS**

En el presente estudio se incluyeron un total de 69 pacientes con diagnóstico de infertilidad de origen masculino, quienes contaban con alteraciones seminales documentadas y ausencia de falla tubular en el expediente electrónico del Instituto

Nacional de Perinatología entre Enero de 2021 y Febrero de 2023 y a quienes se ofreció una terapia de estimulación con citrato de clomifeno.

La edad promedio de los pacientes fue 36.8 años, con edades comprometidas entre 24 y 53 años. Se incluyeron 48 casos de infertilidad primaria (69.6%) y 21 casos de infertilidad secundaria (30.4%). La **tabla 3** muestra las características generales de la población incluida en el estudio.

De manera inicial, en nuestra institución se ofrece una consulta de primera vez, la cual consiste en realizar una historia clínica completa, exploración física detallada y solicitud de laboratorios y estudios de gabinete para iniciar el abordaje de la pareja infértil. En el periodo estudiado, un total de 175 pacientes masculinos presentaron alteraciones en los parámetros seminales, lo cual requirió una evaluación por el servicio de andrología. En dicha valoración un total de 69 pacientes cumplieron con los criterios de inicio de terapia con citrato de clomifeno para mejorar sus condiciones reproductivas; correspondiendo a un 39.4% de la población.

En la primera consulta médica en el servicio de andrología se realizó una historia clínica y una exploración física del paciente. Dentro del historial clínico de los pacientes estudiados, podemos observar que el 79.1% de los pacientes no contaba con antecedente de enfermedades sistémicas preexistentes. El 5.8% (n= 4) contaban con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica crónica, el 2.9% (n=2) referían diagnóstico de hipotiroidismo primario y correspondiente el 1.5% presentaron diabetes mellitus tipo 2 e hipertiroidismo (n=1).

En cuanto los antecedentes quirúrgicos de los pacientes, 6 de ellos contaban con circuncisión (8.7%), el 4.3% tenían antecedente de vasectomía (n=3), el 2.9% contaban con diagnóstico de hernia inguinal (n=2) y el 1.5% se habían realizado una varicocelectomía con anterioridad (n=1); mientras que el resto (82.6%) no contaban con antecedente de esta índole.

En el grupo de pacientes de este estudio, el 81.2% no contaban con alguna patología testicular preexistente. Los hombres que contaban con alguna patología testicular preexistente se detallan en la **tabla 3**.

Ante el uso de alguna droga legal o ilegal, encontramos que el 60.9% de los pacientes referían consumo de tabaco (n=42), el 66.7% referían consumo de alcohol (n=46), el 8.7% comentaron ser usuarios de marihuana de manera no habitual (n=6) y el 7.2% usuarios de solventes (n=5). En las actividades diarias de los pacientes, 21 de ellos refirieron realizar ejercicio con pesas (30.4%) y en únicamente 2 casos (2.9%) comentaron haber empleado uso de hormonas exógenas durante esta actividad.

Durante la exploración física, se encontraron los siguientes hallazgos: en el 97.1% de los pacientes se evidenció un pene sin alteraciones y en el 2.9% se encontró un pene con hipospadia (n=2). El volumen testicular derecho en promedio fue de 13.35cc y el volumen testicular izquierdo de 12.2cc. Se solicitó un ultrasonido testicular para evidenciar alteraciones a este nivel. Los hallazgos por exploración física y los hallazgos ultrasonográficos se detallan en la **tabla 4**.

Se completó el abordaje solicitando perfil hormonal, el cual incluída medición de FSH, LH, estradiol, testosterona, índice de andrógenos libres, globulina fijadora de hormonas sexuales, y capacitación espermática. Además, se solicitaron otros parámetros de laboratorio para confirmar o descartar la presencia de otras enfermedades que pudieran alterar las condiciones reproductivas del varón. Se encontró en el 42% de los pacientes resistencia a la insulina (n=29), en 20 de ellos se evidenció presencia de hipotiroidismo subclínico (29%), se encontraron alteraciones en el perfil lipídico en 23 de los pacientes (33.3%) y en 5 de ellos hiperprolactinemia (7.4%). Todos estos diagnósticos se trataron medicamente con los fármacos correspondientes para cada una de las patologías.

Con la medición del perfil hormonal se clasificaron a los pacientes en aquellos que pertenecían al grupo de hipogonadismo hipogonadotrópico (18.9%), hipogonadismo normogonadotrópico (8.7%) y normogonadismo normogonadotrópico (72.4%). Estos hallazgos se detallan en la **tabla 5** de este estudio.

Una vez documentadas las alteraciones seminales mediante espermatobioscopía directa, se clasificaron dichas anomalías de acuerdo con los criterios de la OMS 2021, como se muestra en la **tabla 6**. Se encontró que el 84% de los pacientes presentaron un volumen seminal adecuado (n=58), el 78.3% una concentración espermática dentro de parámetros normales (n=54), el 89.9% tenían una motilidad >30% (n=62) y una morfología >4% únicamente en el 6% (n=4).

El criterio principal para iniciar la estimulación con citrato de clomifeno en estos varones fue contar con alteraciones seminales, ya sea en cuestión de concentración, motilidad o morfología, y no tener datos de falla tubular. Dicha estimulación se indicó con el esquema cíclico que comprende administración del medicamento durante 2 semanas y posteriormente 1 semana de descanso. La dosis inicial empleada se presenta en la **gráfica 1**. El 83% comenzó con la dosis mínima de 25mg, mientras que el 17% con una dosis de 50mg. La duración mínima de esta terapia fue de 8 semanas y la duración máxima empleada fue de 36 semanas, con un promedio de  $18.9 \pm 7.5$  semanas.

#### Efecto sobre los niveles hormonales

La media del nivel de FSH previo al tratamiento con clomifeno fue de 4.17 IU/L (rango de 1.18 - 11.4) y la media del nivel de LH fue 2.94 UI/L (rango 0.96 - 7.67). La media del nivel de estradiol y testosterona pre-tratamiento fue de 27.4 pg/mL (rango de 9.5 - 51.1) y 15.39 nmol/L (rango de 6.5 – 35). La media de los niveles hormonales postratamiento fueron los siguientes: FSH 6.16 UI/L, LH 4.81 UI/L, estradiol 35.9 y testosterona 25.04 nmol/L. Los resultados de muestran tabulados y graficados en la **tabla 8** y el **cuadro 1**.

#### Efecto sobre los parámetros seminales

En la espermatobioscopía, la media del volumen pretratamiento fue de 2.14 cc (rango de 0.2 – 7), de concentración fue de 7.84 millones/mL (rango de 0 – 150), de motilidad fue de 46.63% (rango de 0-78) y de morfología fue de 1.04 (rango de 0-3). Se obtuvieron las medias de dichos parámetros posterior a la intervención con citrato de clomifeno, encontrando la media de volumen de 1.97cc, media de concentración 57.88 millones/mL, media de movilidad 47.08% y la media de morfología de 1.18%.

En la capacitación espermática, la media de volumen pretratamiento fue de 1.87cc (rango de 0-5.5), la media de concentración fue de 52.72 millones/mL, la media de motilidad fue de 55.72% (rango de 0-92) y la media de morfología fue de 1.39% (rango de 0-4). Se obtuvieron las medias de dichos parámetros posterior a la intervención con citrato de clomifeno, encontrando la media de volumen de 2.09, la media de concentración fue de 73.78 millones/mL, la media de motilidad fue de 68.49% y la de morfología de 1.55%. Los resultados de muestran graficados en el **cuadro 2**.

Se realizó el cálculo de correlación de Pearson y regresión lineal entre la estimulación con citrato de clomifeno y los niveles hormonales y parámetros seminales. Los resultados se expresan en la **tabla 7** y en el **gráfico 2, 3 y 4**. Así mismo, se procedió a realizar prueba de McNemar explicados en la **tabla 8**.

Una vez finalizado el protocolo de abordaje de infertilidad en la pareja femenina, se inició el ciclo de estimulación ovárica y se efectuó en 21 de nuestros pacientes masculinos estudiados un método de fertilización (**gráfica 5**). Posteriormente, a las 2 semanas de la transferencia embrionaria se tomó la fracción  $\beta$  de gonadotropina coriónica humana para documentar la presencia de embarazo. En el 81% de las parejas se obtuvo un resultado negativo de la fracción  $\beta$  (n= 17) y en el 19% una tasa de embarazo clínico exitoso (n=4). El 69% (n= 48) aun continúan en el proceso de completar el protocolo de estudio de la pareja infertil para lograr ingresar a ciclo de fertilización, tal como se muestra en la **gráfica 6**

## **DISCUSIÓN**

La prevalencia de infertilidad entre parejas en edad reproductiva oscila entre el 12,6% y 17,5% en todo el mundo, con tasas de prevalencia relativamente más altas en algunas regiones como América, Pacífico Occidental, África. La infertilidad de origen masculino constituye una entidad cuya incidencia en nuestro país es difícil de estimar. De acuerdo con la OMS, en México existen por lo menos 2.6 millones de personas que viven con infertilidad y, según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), cada año se suman 180 mil nuevos casos. La infertilidad masculina es una enfermedad que se incrementa cada vez más en nuestro país. La

falta de concepción como resultado de problemas en la salud reproductiva del hombre tiene una incidencia de aproximadamente 40%.

En el presente estudio, a 69 hombres infértiles con niveles de gonadotropinas normales o bajos se prescribió una terapia de estimulación citrato de clomifeno, obteniendo un porcentaje de 39.42%.

La revisión de este estudio tuvo como punto cardinal valorar el impacto de los parámetros seminales y hormonales posterior al uso de la terapia empírica con clomifeno.

En cuanto a los niveles del perfil hormonal, podemos comentar que existen pocos estudios que evalúen la asociación existente entre el perfil hormonal y la estimulación con citrato de clomifeno. La mayoría de estos estudios reportan las modificaciones hormonales como hallazgos en relación con los cambios en los parámetros seminales. Esto cobra relevancia debido a que se necesita una elevación de los niveles de FSH, LH con la finalidad de incrementar las concentraciones de andrógenos a nivel intratesticular y promover la espermatogénesis.

La cohorte efectuada en el presente estudio arrojó valores significativos acerca el uso del clomifeno como terapia empírica cuando se valoraban los valores de FSH, LH, E2 e IAL. Con esto podemos afirmar que el uso de este fármaco aumenta los valores de gonadotropinas y promueve la espermatogénesis. Estos hallazgos contemplados en la **tabla 8** se relacionan con los hallazgos encontrados en la literatura.

El efecto del citrato de clomifeno sobre el nivel de testosterona está bien establecido. Realizando una revisión de la literatura, todos los estudios publicados hasta el momento evaluaron el nivel de testosterona después del tratamiento con clomifeno (25-50 mg/día) y han mostrado un aumento significativo de esta hormona a nivel endógeno. Conforme lo citado a *Surbone A et al.*, este fármaco es un tratamiento eficaz y económico para aumentar el nivel de testosterona en plasma en hombres infértiles con un nivel bajo de esta hormona y un nivel de gonadotropinas normal o bajo. En dicho estudio, todos los pacientes experimentaron un aumento significativo en el nivel medio de T plasmática después de 1 mes de tratamiento. En nuestra

cohorte encontramos un aumento en los niveles de testosterona similar, con una media pre-estimulación de 15.39 nmol/L y una media post-estimulación de 25.04 nmol/L. Se realizó una prueba t de Student obteniendo un valor de -9.557 (p 0.000) lo cual indica una mejoría estadísticamente significativa de la testosterona ante el uso de citrato de clomifeno. Al realizar la prueba de McNemar en los valores de testosterona encontramos un valor igualmente significativo con un OR 16.00 (IC 95% 2.486-670.964) p 0.0007.

De acuerdo con la revisión sistemática efectuada por *Huijben M et al*, la terapia con citrato de clomifeno ayuda a mejorar los parámetros de motilidad y concentración de los espermatozoides, con la presencia de efectos secundarios mínimos. Para comparar dicha respuesta se utilizó una prueba de correlación de Pearson entre la estimulación con citrato de clomifeno y los parámetros seminales en espermatobioscopia y capacitación espermática, encontrando en la mayoría de estos resultados una correlación negativa débil. Además, se empleó la prueba de McNemar para determinar dicha asociación, obteniendo como resultados estadísticamente significativos la mejoría en los parámetros de concentración espermática (p 0.0159), mientras que para la motilidad de los espermatozoides el resultado no fue significativo (p 0.288).

El mayor nivel de evidencia a favor de esta terapia como parte del tratamiento de la infertilidad masculina proviene de un metaanálisis publicado en 2013 realizado por *Chua et al.*, en el que casi 200 hombres tratados con 25 a 50 mg de citrato de clomifeno al día mostraron una mejora media en la concentración de espermatozoides de 7 millones/mL, una mejora estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento de dosis alta y el mismo efecto observado en nuestra cohorte.

En comparación, *Surbone A et al.*, determinó que la estimulación con citrato de clomifeno posterior a 3 meses de su uso puede favorecer mejoría en la concentración en el análisis seminal pero no la motilidad espermática en hombres infértiles que cursan incluso con oligozoospermia; hallazgos que son compatibles con los obtenidos en nuestro estudio y que se comentaron previamente.

La mejoría no significativa en la motilidad progresiva observada en nuestra cohorte también es consistente con otros informes. No hubo una mejora significativa en la motilidad de los espermatozoides en los hombres tratados con 25 mg diarios de CC en el estudio de *Chua et al.*, pero un aumento medio significativo del 8 % después del tratamiento en hombres tratados con 50 mg diarios de CC. El estudio de *El Sheikh et al.* mostró una mejora significativa del 23 % al 30 % después de 3 meses y del 33 % después de 6 meses.

No está establecido en la literatura si los pacientes azoospermicos se benefician de la terapia con clomifeno. *Hussein et al.* han reportado en sus estudios que en 42 hombres que recibieron citrato de clomifeno por azoospermia, el 64% mostró espermatozoides en sus análisis de semen; todos los pacientes tenían suficientes espermatozoides para realizar una inyección intracitoplasmática como técnica de fertilización después de la extracción, aunque el 36% permaneció azoospermico. En nuestro estudio se incluyeron 4 pacientes con azoospermia, de los cuales no se encontró mejoría en los parámetros seminales posterior a la estimulación con el fármaco empleado para la estimulación.

En el análisis retrospectivo que realizó *Jiang T et al.* se evidenció que los varones con niveles más bajos de gonadotropina al inicio de la terapia de estimulación pueden presentar un mayor grado de mejora tanto en los parámetros hormonales como en los del semen con el uso de citrato de clomifeno. Con este estudio podemos asociar la baja tasa de significancia estadística en los parámetros seminales de nuestro estudio debido a que la mayoría de nuestros pacientes evaluados correspondían a hombres con normogonadismo normogonadotrópico, teniendo una baja prevalencia de hombres con hipogonadismo en nuestra cohorte.

El clomifeno parece ser la primera opción para el tratamiento empírico de la infertilidad masculina. En una encuesta realizada por *Ko et al.*, que incluyó a 191 urólogos de los Estados Unidos de los cuales solo 29 (17.7%) eran urólogos reproductivos, el 94.8% de los urólogos no reproductivos; el 100% de los urólogos reproductivos consideraron el citrato de clomifeno como el mejor medicamento para pacientes no obesos con oligozoospermia idiopática. Según los autores para el urólogo en los EE. UU., la

principal razón para iniciar la terapia empírica es el bajo recuento de espermatozoides y, en segundo lugar, los niveles de FSH.

En contraste, las guías europeas de urología (EAU) en 2021 señalan que el papel de la terapia de estimulación hormonal en pacientes hipogonadales o eugonadales hipergonadotrópicos es controvertido y no se recomienda su uso fuera de los ensayos clínicos controlados.

Aunque la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) nunca aprobó la terapia con citrato de clomifeno para la infertilidad masculina y el hipogonadismo, se ha utilizado como un medicamento empírico. Al ser un tratamiento “off-label” tampoco hay consenso en cuanto a la dosis óptima, aunque por los datos publicados hasta el momento parece que una dosis de 25 mg/día sería la más efectiva. *Homomonai et al.* compararon una dosis de 25 mg diarios con 25 mg en días alternos, mostrando que los pacientes del segundo grupo presentaban una mejoría superior, mientras que *Kim et al.* reportaron una mejor eficacia en cuanto al recuento de espermatozoides en pacientes que habían recibido 25 mg/día en comparación con los tratados con 12.5 mg/día. Altas dosis de clomifeno parecen tener el mismo efecto paradójico. En un grupo de 53 varones infértiles estudiados por *Ross et al.* que recibieron 100 mg de clomifeno en días alternos durante 3-15 meses, se observó una disminución en la concentración espermática en el 16.98% de los pacientes.

El tiempo efectivo de terapia con clomifeno varía según la literatura. En 1980, *Rönnberg L et al.* describieron una terapia mínima efectiva de 3 meses. En estudios recientes se reporta una seguridad del medicamento; así como, una mejora en los parámetros seminales de hasta 15 meses de eso continuo. En nuestro estudio, el tiempo promedio de la terapia empleada fue de 18 semanas, con un mínimo de 6 y un máximo de 36 semanas.

En este estudio no se reportaron presencia de eventos adversos del uso del citrato de clomifeno como fármaco empleado en la terapia de estimulación. Sin embargo, se necesita realizar un estudio más extenso para valorar la seguridad del medicamento.

La mejor definición de tasa de éxito o respuesta para hombres infértiles que son candidatos a esta terapia es lograr un embarazo y un nacimiento de un hijo vivo, pero pocos estudios reportan este dato. El objetivo de nuestra cohorte no se centró en la evaluación de este desenlace. Sin embargo, en 21 de los pacientes tratados con citrato de clomifeno (30.4%) se logró completar el protocolo de infertilidad de la pareja y se realizó un ciclo de estimulación ovárica controlada con posterior uso de técnicas de fertilización in vitro. La tasa de embarazo en curso fue del 5.8% en estas parejas.

## **CONCLUSIÓN**

La pareja masculina en parejas infértiles debe someterse a una evaluación andrológica integral para identificar y tratar cualquier factor de riesgo modificable que provoque un deterioro de la fertilidad.

Nuestro estudio sugiere que el uso de citrato de clomifeno aumenta los valores de gonadotropinas y testosterona intratesticular, promoviendo el aumento secundario de la concentración espermática en hombres que cursan con diagnóstico de infertilidad. Sin embargo, queda por evaluar el efecto de este fármaco sobre el resto de los parámetros espermáticos y sobre las tasas de embarazo.

El protocolo de estimulación que se propone en el Instituto Nacional de Perinatología para varones que presentan alteraciones seminales con el fin de mejorar los desenlaces de fertilidad es la administración de citrato de clomifeno a una dosis mínima inicial de 25mg diarios por 2 semanas consecutivas y 1 semana de descanso del fármaco, reiniciando ciclicamente por un mínimo de 3 meses.

El uso de terapias de estimulación empíricas puede ser una herramienta útil para la mejoría de las condiciones reproductivas en pacientes masculinos que son candidatos junto con su pareja para uso de una terapia de reproducción asistida. Sin embargo, se necesitan estudios controlados que contribuyan en la regulación de estos fármacos para su uso en pacientes salvaguardando su seguridad.

## REFERENCIAS

1. Zegers-Hochschild F, Adamson G, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human Reprod.* 2017;32(9):1786-1801.
2. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1850000) of three French regions (1988–1989). *Human Reprod.* 1991;6(6):811-816.
3. Chehab M, Madala A, Trussell JC. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil Steril.* 2015;103(3): 595-604.
4. Dohle G, Arver STE, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. European Association of Urology (EAU) guidelines on male hypogonadism. *European Association of Urology (EAU)*; 2018.
5. Huijben M, Huijsmans RLN, Lock MTWT, de Kemp VF, de Kort LMO, van Breda JHMK. Clomiphene citrate for male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2023 Jan 21.
6. Surbone A, Vaucher L, Primi MP, et al. Clomiphene citrate effect on testosterone level and semen parameters in 18 infertile men with low testosterone level and normal/low gonadotropines level. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Jul;238:104-109.
7. Ross LS. Selective estrogen receptor modulators, male hypogonadism, and infertility. *Fertil Steril* 2014;102:687–8
8. Ross L, Kandel GL, Prinz LM, Auletta F. Clomiphene treatment of the idiopathic hypofertile male: high dose alternative day therapy. *Fertil Steril* 1980;33:618–23.
9. Whitten SJ, Nangia AK, Kolettis PN. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;86:1664–8.
10. Paulson D. Clomiphene citrate in the management of male hypofertility: pre- dictors for treatment selection. *Fertil Steril* 1977;28:1126–9.
11. Pasqualotto FF, Fonseca GP, Pasqualotto EB. Azoospermia after treatment with clomiphene citrate in patients with oligospermia. *Fertil Steril* 2008; 90:2014.e11–2.
12. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2021.
13. Gundewar T, Kuchakulla M, Ramasamy R. A paradoxical decline in semen parameters in men treated with clomiphene citrate: A systematic review. *Andrologia.* 2021 Feb;53(1):e13848.
14. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol.* 2021 Nov;80(5):603-620.
15. Sharma A, Minhas S, Dhillon WS, Jayasena CN. Male infertility due to testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 23;106(2):e442-e459.
16. Mao JF, Liu ZX, Nie M, et al. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy is associated with earlier spermatogenesis compared to combined gonadotropin therapy in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Asian J Androl* 2017; 19:680
17. Puia D, Pricop C. Effectiveness of Clomiphene Citrate for Improving Sperm Concentration: A Literature Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2022 May 18;14(5):e25093.

18. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *J Androl.* 2005 Nov-Dec;26(6):787-91; discussion 792-3.
19. Chua ME, Escusa KG, Luna S, Tapia LC, Dofitas B, Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology.* 2013 Sep;1(5):749-57.
20. El Sheikh MG, Hosny MB, Elshenoufy A, Elghamrawi H, Fayad A, Abdelrahman S. Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: A prospective, randomized trial. *Andrology.* 2015 Sep;3(5):864-7.
21. Jiang T, Osadchiy V, Santamaria A, Zheng MH, Modiri N, Sigalos JT, Regets KV, Mills JN, Eleswarapu SV. Initial gonadotropin levels and sperm parameters differentiate the response to clomiphene citrate in subfertile men. *Transl Androl Urol.* 2022 Feb;11(2):116-123.
22. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol.* 2012 Mar;187(3):973-8.
23. Ghanem H, Shaeer O, El-Segini A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010 May 1;93(7):2232-5.
24. Homonnai ZT, Yavetz H, Yogev L, Rotem R, Paz GF: Clomiphene citrate treatment in oligozoospermia: comparison between two regimens of low-dose treatment. *Fertil Steril.* 1988, 50:801-4.
25. Kim ED, McCullough A, Kaminetsky J: Oral enclomiphene citrate raises testosterone and preserves sperm counts in obese hypogonadal men, unlike topical testosterone: restoration instead of replacement. *BJU Int.* 2016, 117:677-85
26. 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 Androl.* 1980 Oct;3(5):479-86.

## ANEXOS

**Tabla 1.** Criterios seminales de la OMS

Parámetro seminal	OMS 1980	OMS 1987	OMS 1992	OMS 1999	OMS 2010	OMS 2021
Volumen (mL)	-----	>2	>2	>2	1.5	1.4
Concentración espermática ( $\times 10^5/\text{mL}$ )	20-200	>20	>20	>20	15	16
Número total de espermatozoides ( $\times 10^5$ )	-----	>40	>40	>40	39	39
Motilidad total (%)	>60	>50	>50	>50	40	42
Motilidad progresiva (%)	>2 <sup>3</sup>	>25	>25	>25	32 (a+b)	30
Vitalidad (%)	-----	>50	>75	>75	58	54
Morfología normal (%)	80.5	>50	>30	14	4	4

**Tabla 2.** Patología seminal de acuerdo con criterios de la OMS

Parámetro seminal	Valor	Patología
Volumen	<1.4cc	Hipospermia
	>6cc	Hiperespermia
Concentración espermática	0	Azoospermia
	15-6 $\times 10^5/\text{mL}$	Oligozoospermia leve
	5-1 $\times 10^5/\text{mL}$	Oligozoospermia moderada
	<1 $\times 10^5/\text{mL}$	Oligozoospermia severa
Motilidad total	<42%	Astenozoospermia
Motilidad progresiva	<30%	
Morfología normal	<4%	Teratozoospermia

**Tabla 3.** Características sociodemográficas

<b>Característica</b>	<b>Valor</b>
<b>Edad</b>	
<i>Media (rango)</i>	36.6 (24-53)
<i>Desviación estándar</i>	± 2.82
<b>Infertilidad</b>	
<i>Primaria (n=%)</i>	48 (69.6)
<i>Secundaria (n=%)</i>	21 (30.4)
<b>Pubertad</b>	
<i>Media (rango)</i>	13.4 (11-18)
<i>Desviación estándar</i>	± 1.48
<b>Ocupación</b>	
<i>Empleado (n=%)</i>	41 (59.4)
<i>Comerciante (n=%)</i>	12 (17.4)
<i>Albañil (n=%)</i>	7 (10.1)
<i>Chofer (n=%)</i>	3 (4.3)
<i>Soldador (n=%)</i>	2 (2.9)
<i>Campesino (n=%)</i>	2 (2.9)
<i>Cocinero (n=%)</i>	1 (1.5)
<i>Pastor (n=%)</i>	1 (1.5)
<b>IVSA</b>	
<i>Media (rango)</i>	17.4 (12-25)
<i>Desviación estándar</i>	± 2.43
<b>Número parejas sexuales</b>	
<i>Media (rango)</i>	5.7 (1-50)
<i>Desviación estándar</i>	± 9.30
<b>IMC</b>	
<i>&lt; 25 (n=%)</i>	11 (15.9)
<i>25-29 (n=%)</i>	33 (47.8)
<i>30-35 (n=%)</i>	23 (33.4)
<i>36-40 (n=%)</i>	2 (2.9)
<b>Toxicomanías</b>	
<i>Tabaquismo (n=%)</i>	42 (60.9)
<i>Consumo alcohol (n=%)</i>	46 (66.7)
<i>Consumo marihuana (n=%)</i>	6 (8.7)
<i>Solventes (n=%)</i>	5 (7.2)
<b>Ejercicio con pesas (n=%)</b>	21 (30.4)
<b>Uso de hormonas exógenas (n=%)</b>	2 (2.9)
<b>Antecedentes patológicos</b>	
<i>Parotiditis (n=%)</i>	8 (11.6)
<i>Hipertensión arterial crónica (n=%)</i>	4 (5.8)
<i>Hipotiroidismo primario (n=%)</i>	2 (2.9)
<i>Hipertiroidismo (n=%)</i>	1 (1.5)
<i>DM2 (n=%)</i>	1 (1.5)
<i>Ninguno (n=%)</i>	55 (79.1)
<b>Patología testicular preexistente</b>	
<i>Dolor testicular (n=%)</i>	6 (8.7)
<i>Trauma testicular (n=%)</i>	4 (5.79)
<i>Epididimitis (n=%)</i>	3 (4.3)
<i>Orquitis viral (n=%)</i>	2 (2.9)
<i>Ausencia testículo (n=%)</i>	1 (1.5)

<i>Ninguno (n=%)</i>	56 (81.2)
<b>Antecedentes quirúrgicos</b>	
<i>Circuncisión (n=%)</i>	6 (8.7)
<i>Vasectomía (n=%)</i>	3 (4.3)
<i>Hernia inguinal (n=%)</i>	2 (2.9)
<i>Varicocele (n=%)</i>	1 (1.5)
<i>Ninguno (n=%)</i>	57 (82.6)

**Tabla 4.** Hallazgos genitales en exploración física y ultrasonido testicular

<b>Hallazgo</b>	<b>Valor</b>
<b>Pene</b>	
<i>Normal (n=%)</i>	67 (97.1)
<i>Hipospadia (n=%)</i>	2 (2.9)
<b>Volumen testicular</b>	
<i>Testículo derecho // Media (rango)</i>	13.35 (6.2-23.3)
<i>Desviación estándar</i>	± 3.89
<i>Testículo izquierdo // Media (rango)</i>	12.2 (5.6-21)
<i>Desviación estándar</i>	± 3.71
<b>Varicocele</b>	
<i>Ausente (n=%)</i>	28 (40.6)
<i>Grado I (n=%)</i>	14 (20.3)
<i>Grado II (n=%)</i>	22 (31.9)
<i>Grado III (n=%)</i>	5 (7.2)
<b>Calcificaciones</b>	
<i>Ausentes (n=%)</i>	60 (13)
<i>Presentes (n=%)</i>	9 (87)
<b>Epididimo</b>	
<i>Normal (n=%)</i>	49 (71)
<i>Quiste (n=%)</i>	14 (20.3)
<i>Engrosamiento (n=%)</i>	2 (2.9)
<i>Ectasia (n=%)</i>	6 (8.7)
<b>Conductos deferentes</b>	
<i>Normal (n=%)</i>	65 (94.1)
<i>Ausentes (n=%)</i>	1 (1.5)
<i>Engrosamiento (n=%)</i>	2 (2.9)
<i>Seccionados (n=%)</i>	1 (1.5)
<b>Hernia inguinal</b>	
<i>Ausentes (n=%)</i>	61 (88.4)
<i>Presentes (n=%)</i>	8 (11.6)
<b>Hidrocele</b>	
<i>Ausentes (n=%)</i>	66 (95.6)
<i>Presentes (n=%)</i>	3 (4.4)

**Tabla 5.** Diagnóstico bioquímico y hormonal

<b>Diagnóstico</b>	<b>Valor</b>
<b>Bioquímico</b>	
<i>Ninguno (n=%)</i>	15 (21.7)
<i>Hipotiroidismo subclínico (n=%)</i>	20 (29)
<i>Resistencia a la insulina (n=%)</i>	29 (42)
<i>Dislipidemia (n=%)</i>	23 (33.3)
<i>Hiperprolactinemia(n=%)</i>	5 (7.4)
<b>Hormonal</b>	
<i>Hipogonadismo hipogonadotrópico (n=%)</i>	13 (18.9)
<i>Normogonadismo normogonadotrópico (n=%)</i>	50 (72.4)
<i>Hipogonadismo normogonadotrópico (n=%)</i>	6 (8.7)

**Tabla 6.** Diagnóstico seminal

<b>Diagnóstico</b>	<b>Valor</b>
<b>Volumen</b>	
<i>Normal (n=%)</i>	58 (84)
<i>Hipospermia (n=%)</i>	11 (16)
<b>Concentración</b>	
<i>Normal (n=%)</i>	54 (78.3)
<i>Azoospermia (n=%)</i>	4 (5.8)
<i>Oligozoospermia leve (n=%)</i>	3 (4.3)
<i>Oligozoospermia moderada (n=%)</i>	3 (4.3)
<i>Oligozoospermia severa (n=%)</i>	5 (7.3)
<b>Movilidad</b>	
<i>Normal (n=%)</i>	62 (89.9)
<i>Astenozoospermia</i>	7 (10.1)
<b>Morfología</b>	
<i>Normal (n=%)</i>	4 (6)
<i>Teratozoospermia</i>	65 (94)

**Tabla 7.** Prueba de correlación de Pearson en parámetros seminales y hormonales

<i>Variable Independiente</i>	<i>Variable Dependiente</i>	<i>Valor (n=69)</i>
<b>Perfil hormonal</b>		
<i>Estimulación con citrato de clomifeno</i>	FSH	+0.250457985
	LH	+0.270383547
	Estradiol	+0.206198429
	Testosterona	-0.055329559
	Índice de andrógenos libres	-0.027511761
	SHBG	-0.017459623
<b>Análisis seminal completo</b>		
<i>Estimulación con citrato de clomifeno</i>	Volumen	+0.026767583
	Concentración	-0.281105134
	Motilidad	-0.154175957
	Morfología	-0.126956087
<b>Capacitación Espermática</b>		
<i>Estimulación con citrato de clomifeno</i>	Volumen	+0.027176201
	Concentración	-0.207011320
	Motilidad	-0.110958207
	Morfología	-0.145201912

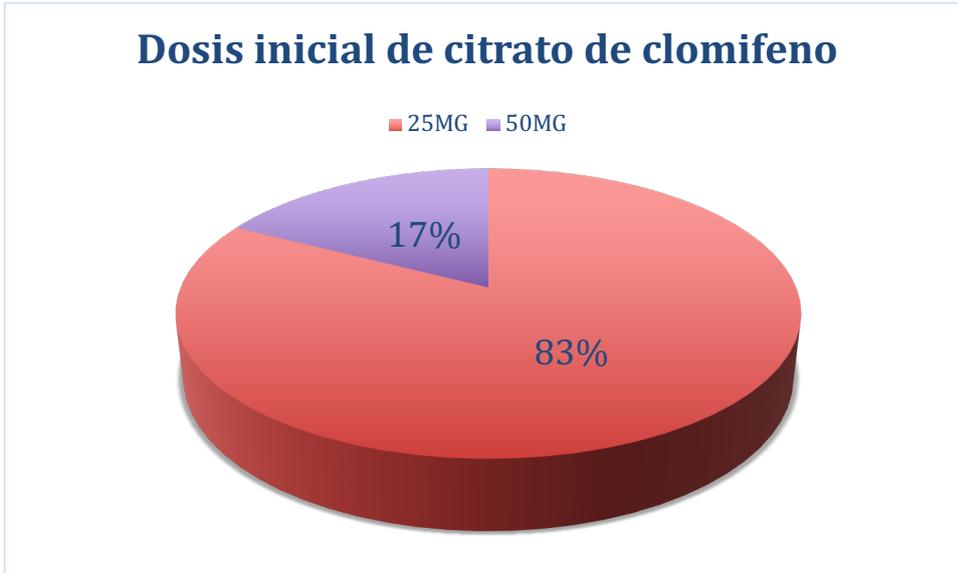
**Tabla 7.** Prueba McNemar en parámetros seminales

<i>Variable Independiente</i>	<i>Variable Dependiente</i>	<i>OR IC 95%</i>	<i>Valor p</i>
<b>Análisis seminal completo</b>			
<i>Estimulación con citrato de clomifeno</i>	Volumen	1.111 (0.406 - 3.090)	1.0000
	Concentración	0.333 (0.006 - 4.151)	0.6171
	Motilidad	1.000 (0.134 - 7.466)	0.6831
	Morfología	1.000 (0.013 - 78.497)	0.4795
<b>Capacitación Espermática</b>			
<i>Estimulación con citrato de clomifeno</i>	Volumen	2.500 (0.409 - 26.253)	0.4497
	Concentración	10.0 (1.423 - 433.97)	<b>0.0159</b>
	Motilidad	3.000 (0.536-30.393)	0.2888
	Morfología	2.0 (0.104 - 117.99)	1.0000

**Tabla 8.** Prueba T de Student para muestras pareadas en parámetros hormonales

<i>Hormona</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>IC 95%</i>		<i>t</i>	<i>p</i>
			<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>		
<i>FSH</i>	-1.99014	3.27376	-2.77659	-5.050	-5.050	0.000
<i>LH</i>	-1.79855	2.81006	-2.47360	-5.317	-5.317	0.000
<i>Estradiol</i>	-8.54826	14.78720	-12.10053	-4.802	-4.802	0.000
<i>Testosterona</i>	-9.64638	8.38456	-11.66057	-9.557	-9.557	0.000
<i>IAL</i>	-17.48014	28.37327	-24.29615	-5.118	-5.118	0.000
<i>SHBG</i>	-6.5826	24.9031	-12.5650	-2.196	-2.196	0.32

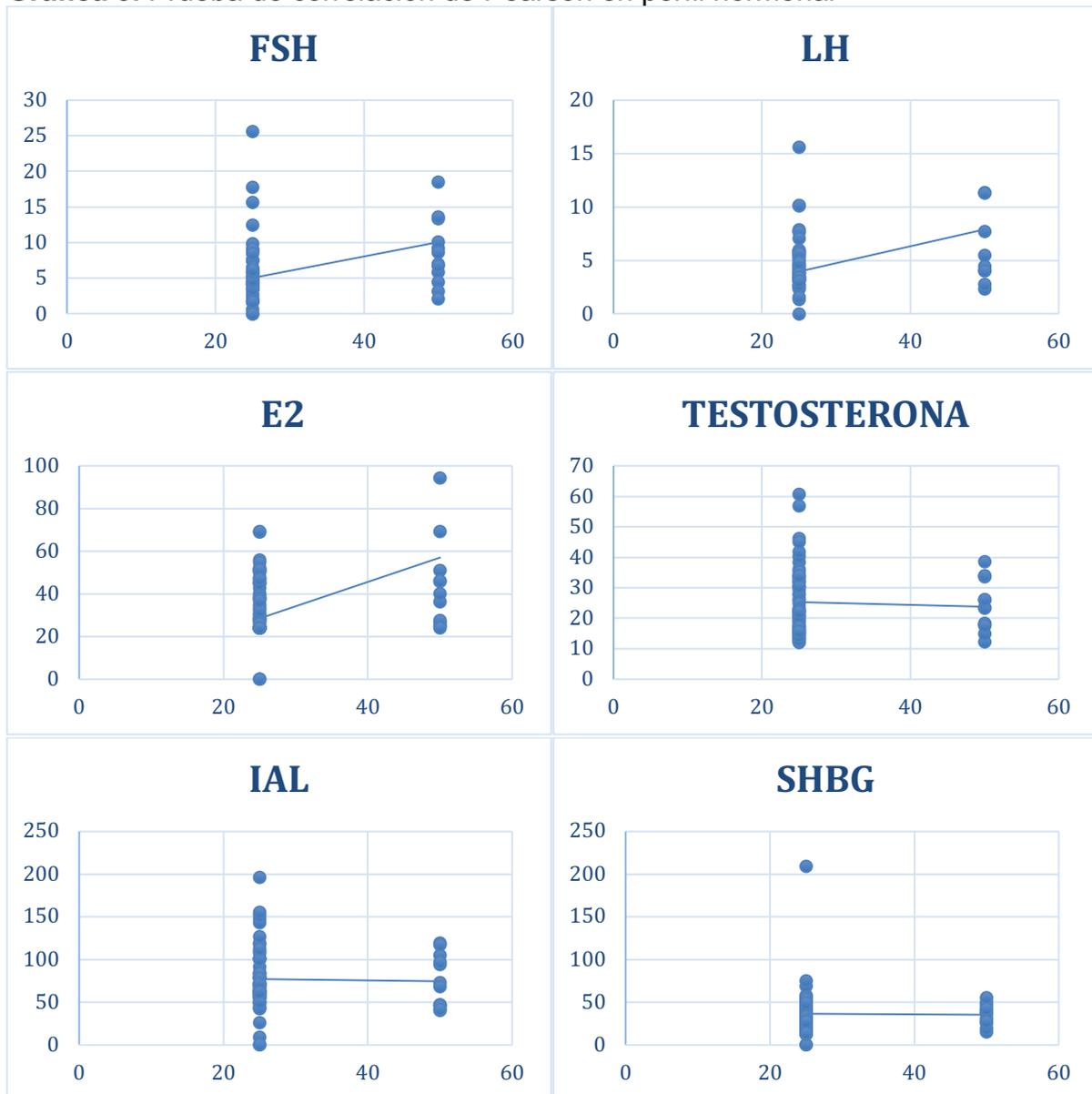
**Gráfica 1. Dosis inicial de citrato de clomifeno**



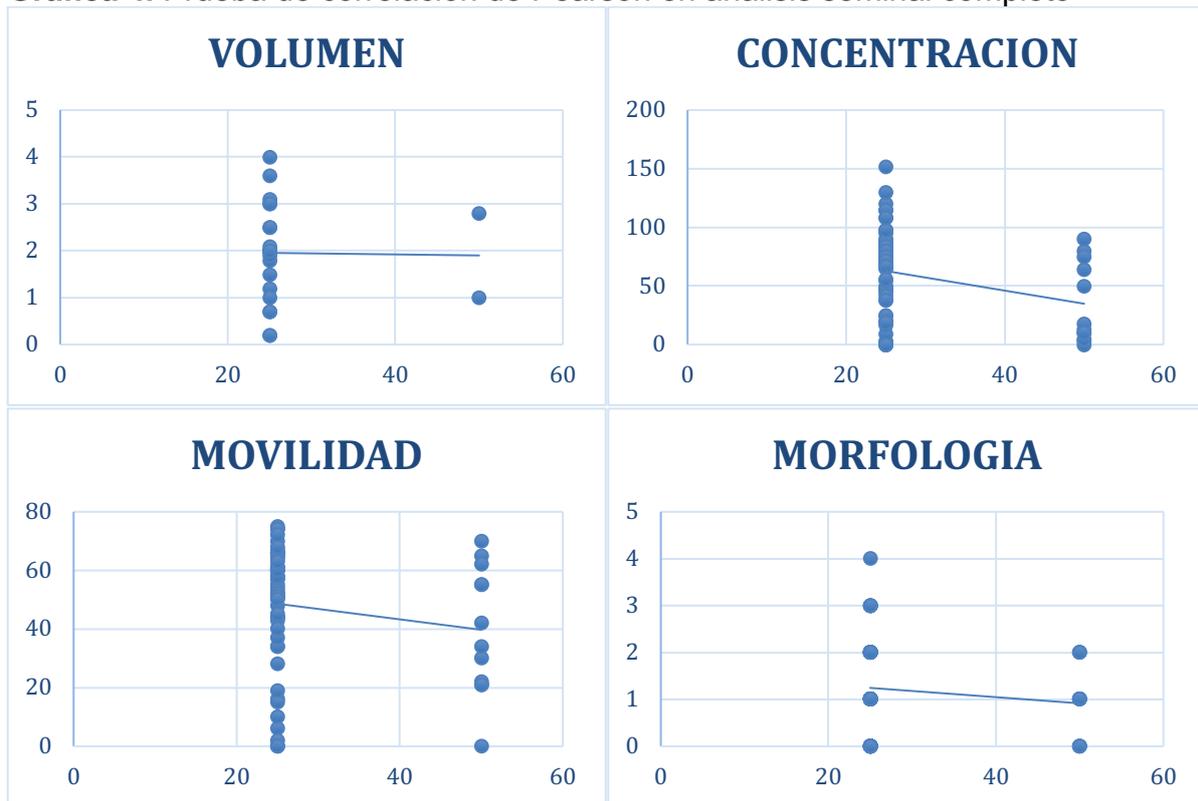
**Gráfica 2. Métodos de fertilización empleados**



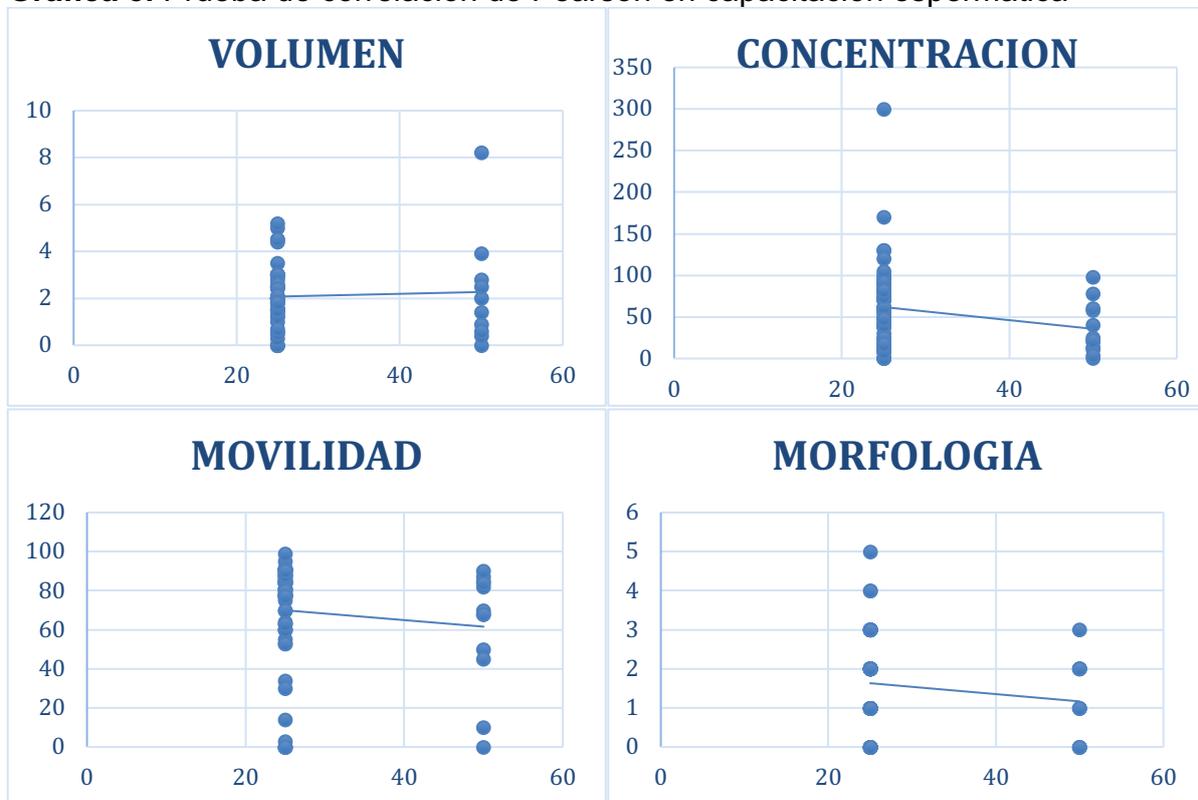
**Gráfica 3.** Prueba de correlación de Pearson en perfil hormonal



**Gráfica 4.** Prueba de correlación de Pearson en análisis seminal completo



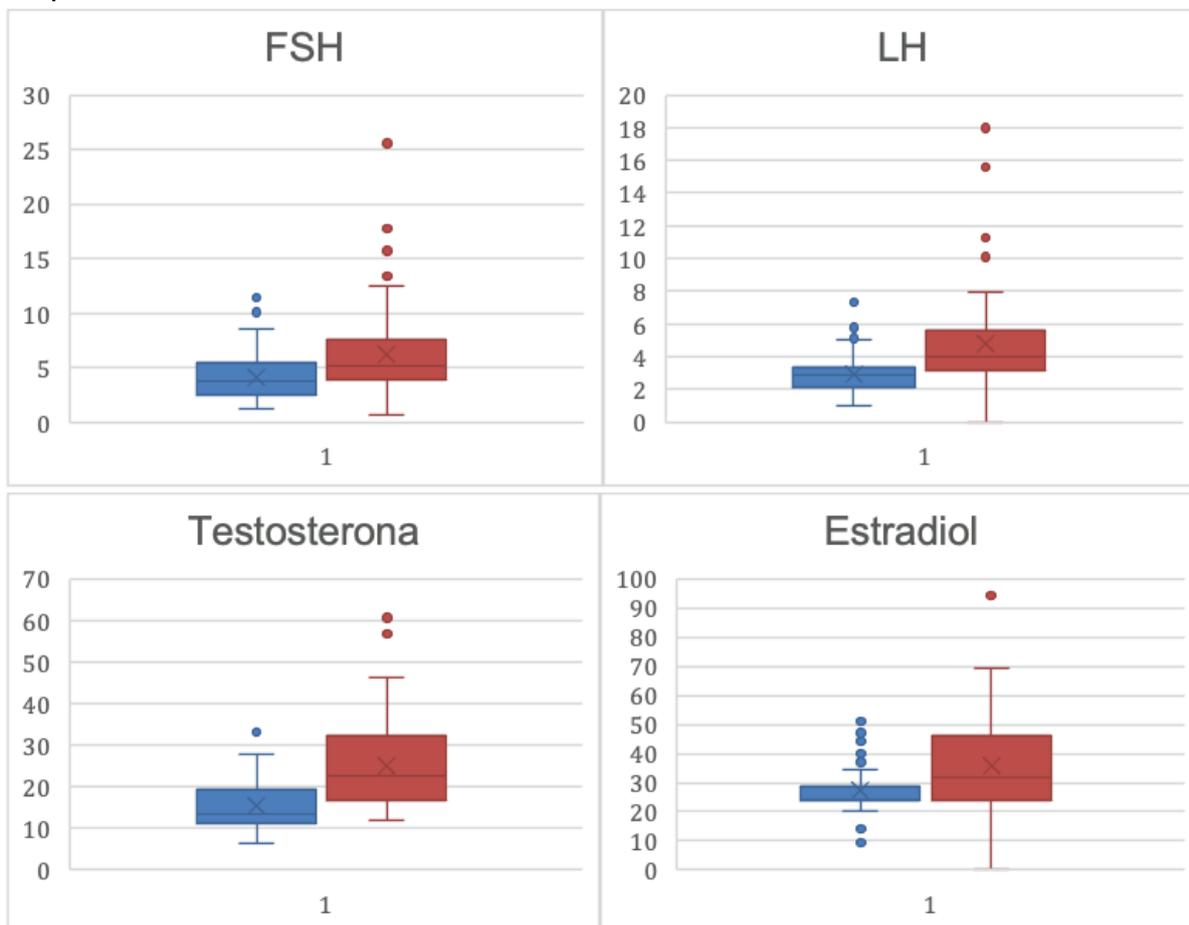
**Gráfica 5.** Prueba de correlación de Pearson en capacitación espermática



**Gráfica 6.** Tasa de embarazo clínico



**Cuadro 1.** Media de niveles de perfil hormonal, rango mínimo y máximo al inicio y después del tratamiento con citrato de clomifeno



**Cuadro 2.** Media de parámetros de capacitación espermática, rango mínimo y máximo al inicio y después del tratamiento con citrato de clomifeno

