

Citrato de clomifeno en pacientes infértiles con síndrome de ovario poliquístico

Clomiphene citrate in infertile patients with polycystic ovary syndrome

Diego Alexander González Ayala¹, Erika Jamilet Pereira Maldonado², Sixto Isaac Chilinginga Villacís³, Yazmin Lisseth Pinto Sánchez⁴





Resumen

Introducción: El síndrome de ovario poliquístico es una condición patológica endócrino-metabólica de etiología multifactorial, caracterizado por hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos, oligo-anovulación e infertilidad. El objetivo principal de esta investigación es describir al citrato de clomifeno en pacientes infértiles con síndrome de ovario poliquístico, mediante una revisión sistemática detallada, proporcionando una perspectiva integral sobre la eficacia, seguridad y utilidad clínica de este medicamento. **Metodología:** Estudio descriptivo retrospectivo observacional no experimental que recopiló 178 artículos bajo criterios de inclusión y exclusión en las bases de datos PubMed, Scielo, Science-Direct y EBSCO, mediante la utilización de una búsqueda formulada mediante palabras claves y operadores booleanos, luego de lo cual se procedió al cribado de los mismos mediante la metodología PRISMA. **Resultados y discusión:** El citrato de clomifeno es la principal medida terapéutica para tratar la infertilidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico debido a que induce la ovulación y maduración folicular y mejora la tasa de embarazo y nacidos vivos. Sin embargo, su uso por más de 6 ciclos se asocia con un mayor riesgo de resistencia medicamentosa, obesidad o predisposición genética. **Conclusión:** El citrato de clomifeno sigue siendo el fármaco de primera línea para el tratamiento de la infertilidad secundaria al síndrome de ovario poliquístico debido a que mejora significativamente la tasa de ovulación, embarazo y nacidos vivos.

Palabras clave: citrato de clomifeno, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, ovulación, inducción de la ovulación, tasa de embarazo.

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine-metabolic pathological condition with multifactorial etiology, characterized by hyperandrogenism, polycystic ovaries, and/or oligo-anovulation, alongside diverse clinical manifestations, including infertility. The primary objective of this research is to describe the use of clomiphene citrate in infertile patients with PCOS through a detailed systematic review, providing a comprehensive perspective on the efficacy, safety, and clinical utility of this medication. **Methodology:** This descriptive, retrospective, observational, non-experimental study collected 178 articles based on inclusion and exclusion criteria from the databases PubMed, Scielo, Science-Direct, and EBSCO, using a search equation formulated with keywords and Boolean operators. The articles were subsequently screened using the PRISMA methodology. **Results and Discussion:** Clomiphene citrate is the primary therapeutic measure for treating infertility in patients with PCOS as it induces ovulation and follicular maturation and improves pregnancy and live

1. Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Machala, El Oro, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0002-1383-607X>
2. Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Machala, El Oro, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0006-4366-4204>
3. Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Machala, El Oro, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0001-6784-5348>
4. Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Machala, El Oro, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0003-2663-3466>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 10-01-2024

Aceptado: 12-02-2024

Publicado: 15-06-2024

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol32/2/2024/38-44

*Correspondencia autor: dgonzalez6@utmachala.edu.ec

birth rates. However, its use beyond six cycles is associated with an increased risk of drug resistance, along with other risk factors such as obesity and genetic predisposition. **Conclusion:** Clomiphene citrate remains the first-line drug for the treatment of infertility secondary to PCOS because it significantly improves ovulation, pregnancy, and live birth rates.

Keywords: clomiphene citrate, polycystic ovary syndrome, infertility, ovulation, ovulation induction, pregnancy rate.

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) descubierto en 1935 por Stein y Leventhal¹, es una condición patológica endócrino-metabólica² que se caracteriza por una alteración hormonal a nivel del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal, lo que ocasiona una hiperandrogenemia, la cual, dependiendo del fenotipo de la enfermedad, determinará el riesgo de sufrir complicaciones metabólicas³.

Existen cuatro fenotipos: fenotipo I o clásico (hiperandrogenismo + oligo-ovulación + morfología ovárica poliquística); fenotipo II o clásico sin ovarios poliquísticos (hiperandrogenismo + oligo-ovulación); fenotipo III u ovulatorio (hiperandrogenismo + morfología ovárica poliquística) y fenotipo IV o no hiperandrogénico (oligo-ovulación + morfología ovárica poliquística)⁴.

Su etiología es multifactorial con factores genéticos, ambientales, neuroendócrinos y hormonales⁵. La prevalencia mundial del SOP es del 7 al 15%⁶, similar a lo descrito para Latinoamérica con un 5-10%⁷, mientras que en Ecuador solo se registran datos aislados y no hay cifras oficiales, que sustenten esta problemática.

Las manifestaciones clínicas del SOP son diversas, predominando el hiperandrogenismo, el cual está acompañado de ovarios poliquísticos y/o oligo-anovulación⁸. Actualmente, para el diagnóstico del SOP se manejan los criterios de Rotterdam, cuyos parámetros se basan en las tres manifestaciones clínicas antes mencionadas, en donde la presencia de al menos dos de ellas, establece el diagnóstico de la enfermedad⁹; sin embargo, una de las consecuencias principales de dicha patología es la infertilidad, la cual afecta gravemente la salud sexual y reproductiva de estas pacientes¹⁰.

La infertilidad es una condición heterogénea que afecta a 1 de cada 6 personas a nivel mundial (17,5%)¹¹; mientras que en Ecuador su prevalencia oscila entre el 17 al 20%¹². La infertilidad anovulatoria incide en el 30% de la infertilidad y se relaciona hasta en un 90% con el SOP¹³, por lo cual, constituye una problemática que debe ser tratada oportunamente. Actualmente, existen múltiples medidas terapéuticas que pueden utilizarse; sin embargo, el tratamiento de primera elección y de mayor eficacia clínica es el citrato de clomifeno (CC)¹⁴, el cual bloquea los receptores de estrógenos a nivel hipofisiario, disminuyendo la secreción de la hormona luteinizante (LH) y aumentando la concentración sérica de la hormona foliculo-estimulante, induciendo el desarrollo folicular y la ovulación¹⁵.

La constante preocupación de las pacientes que padecen esta condición al no poder concebir, ha sido el principal motivo que ha impulsado el desarrollo de esta investigación, debido a que constituye un desafío de gran complejidad en la práctica médica que debe ser abordado de forma oportuna a fin de prevenir las consecuencias reproductivas, psicosociales y afectivas que ocasiona.

Por tal motivo, el objetivo principal de esta investigación es describir al CC en pacientes infértiles con SOP mediante una revisión sistemática detallada, proporcionando una perspectiva integral sobre la eficacia, seguridad y utilidad clínica de este medicamento.

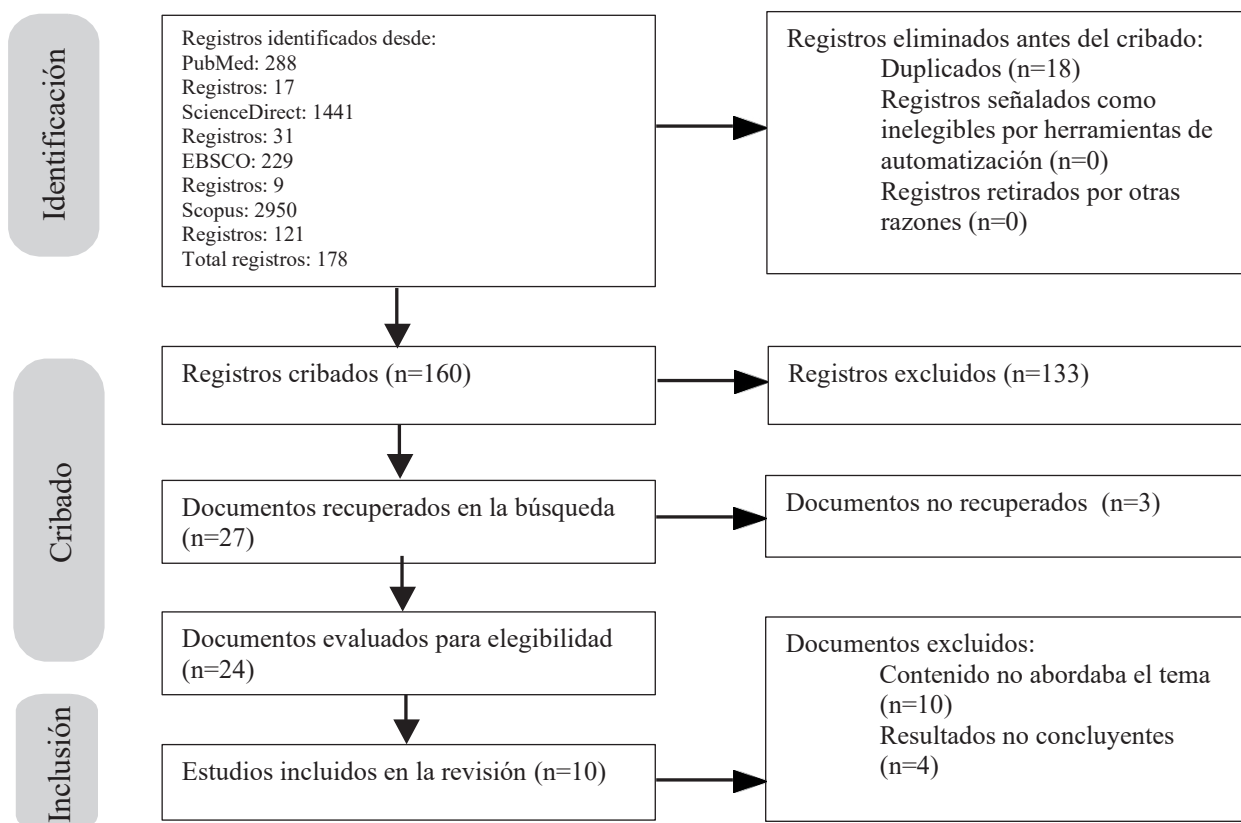
Por tal motivo, el objetivo principal de esta investigación es describir al CC en pacientes infértiles con SOP mediante una revisión sistemática detallada, proporcionando una perspectiva integral sobre la eficacia, seguridad y utilidad clínica de este medicamento.

Metodología

Estudio descriptivo retrospectivo observacional no experimental que analiza y sintetiza información referente al uso del CC en pacientes infértiles con SOP. Las bases de datos seleccionadas para la búsqueda de información fueron PubMed, Science Direct, Scopus y EBSCO, en las cuales se utilizaron los términos MeSH y DeSC conjuntamente con los operadores booleanos para formular la siguiente ecuación de búsqueda: clomiphene citrate AND Polycystic ovary syndrome AND infertility AND ovulation AND ovulation induction AND pregnancy rate.

Los criterios de inclusión utilizados para el cribado de la información fueron estudios relacionados con el título principal, de acceso gratuito, publicados entre 2019 y 2023, disponibles en idioma español e inglés y reportados en el área de las ciencias médicas; se excluyeron estudios no relacionados con el título principal, que requerían ser comprados para su acceso, realizados en animales, publicados antes del 2019, reportes de casos, idiomas distintos al español e inglés y reportados en áreas distintas a las ciencias médicas (*Figura 1*).

Figura 1. Diagrama de flujo: cribado de artículos en base a metodología.



Nota. Elaboración, autores.

Resultados

Tabla 1. Resultados del uso del citrato de clomifeno en pacientes infértiles con SOP.

Año	Autores	Título	Tipo de estudio	Resultados
2019	Gaba <i>et al.</i>	Basal Anti Mullerian hormone levels and endometrial thickness at midcycle can predict the outcome after clomiphene citrate stimulation in anovulatory women with PCOS, a retrospective study	Metaanálisis	En el primer ciclo de tratamiento con CC a una dosis de 50 mg, se observó un índice de maduración folicular del 50,6% (16).
2019	Sachdeva <i>et al.</i>	Comparison of Clinical, Metabolic, Hormonal, and Ultrasound Parameters among the Clomiphene Citrate-Resistant and Clomiphene Citrate-Sensitive Polycystic Ovary Syndrome Women	Metaanálisis	Entre el 15 y el 40% de las pacientes infértiles con SOP son resistentes al CC (17).
2020	Bordewijk <i>et al.</i>	Gonadotrophins or clomiphene citrate in women with normogonadotropic anovulation and CC failure: does the endometrium matter?	Metaanálisis	La utilización de CC en el sexto ciclo para mujeres cuyo espesor endometrial sea >7 mm, mejoró la tasa de nacidos vivos en el 49% de los casos (18).
2021	Tian Qin Jie.	Consensus on infertility management and fertility preservation related to polycystic ovary syndrome	Revisión de la literatura	El CC induce la ovulación en aproximadamente el 60% al 85% de las pacientes (19).
2021	Orias Vásquez Mary.	Actualización del síndrome de ovario poliquístico	Revisión de la literatura	Entre el 20% y el 40% de las pacientes que inician el tratamiento con CC, tendrán un embarazo en los próximos 6 meses (20).
2022	Li <i>et al.</i>	Management strategy of infertility in polycystic ovary syndrome	Revisión de literatura	Aproximadamente el 75% de los embarazos con CC se producen dentro de los 3 ciclos del tratamiento (21).
2022	Yland <i>et al.</i>	Emulating a target trial of the comparative effectiveness of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction	Ensayo clínico	El letrozol ha demostrado tener una tasa de embarazo similar o mejor al CC, pero presenta un 10% más de probabilidades de embarazo múltiple y otras malformaciones congénitas (22).
2022	Rashid <i>et al.</i>	Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications	Revisión de literatura	La administración de CC aumenta la tasa de ovulación entre un 60 y un 85%, pero si se usa por más de 6 ciclos puede generar resistencia (23)
2023	Huyghe <i>et al.</i>	How to Choose the Optimal Starting Dose of Clomiphene Citrate (50 or 100 mg per Day) for a First Cycle of Ovulation Induction in Anovulatory PCOS Women?	Metaanálisis	Entre el 15 y el 40% de las pacientes infértiles con SOP son resistentes al CC (24).
2023	Grädel <i>et al.</i>	Low-dose clomiphene citrate does not reduce implantation and live birth rates in otherwise unstimulated modified natural cycle IVF- retrospective cohort study	Metaanálisis	Dosis bajas de CC (25 mcg) no tienen un impacto negativo sobre la receptividad endometrial y la implantación en pacientes con fertilización in vitro modificada (FIV) (25).

Fuente: Artículos revisados.

Elaborado por: Los autores.

Discusión

Los resultados de la tabla 1 demuestran que el CC es la principal medida terapéutica para tratar la infertilidad en pacientes con SOP debido a que induce la ovulación y maduración folicular en gran parte de los casos y mejora la tasa de embarazo y nacidos vivos^{17-21,23}.

Sin embargo, se ha documentado que el uso prolongado del CC por más de 6 ciclos de tratamiento se asocia a un mayor riesgo de resistencia medicamentosa²³; además, existen ciertos factores como la obesidad, resistencia a la insulina, oligomenorrea, dislipidemias, hiperandrogenemia, edad

avanzada y predisposición genética que aumentan considerablemente el riesgo de farmacoresistencia y que están presentes entre el 15 y el 40% de las pacientes^{17,24}.

Si bien se ha evidenciado que el CC es el fármaco más eficaz para inducir la ovulación y el embarazo en mujeres infértiles con SOP, existen alternativas farmacológicas de segunda línea que se pueden considerar, como el letrozol, que ha demostrado favorecer la tasa de embarazo. No obstante, en comparación con el CC, el riesgo de embarazo múltiple y otras malformaciones congénitas es un 10% mayor²².

Conclusión

El CC sigue siendo el fármaco de primera línea para el tratamiento de la infertilidad secundaria al SOP debido a que mejora significativamente la tasa de ovulación, embarazo y nacidos vivos durante los primeros ciclos de tratamiento, además de que, en comparación con otros medicamentos, ha demostrado tener un riesgo considerablemente menor de efectos adversos, tales como el embarazo múltiple y otras malformaciones congénitas.

Contribución de los autores

a. Diego Alexander González Ayala: concepción y diseño del trabajo, recolección/obtención de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito, aprobación de su versión final.

b. Erika Jamilet Pereira Maldonado: concepción y diseño del trabajo, recolección/obtención de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito, aprobación de su versión final.

c. Sixto Isaac Chiliquinga Villacís: concepción y diseño del trabajo, recolección/obtención de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito, aprobación de su versión final.

Conflictos de interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo con el Hospital Metropolitano y los miembros de la revista MetroCiencia.

Financiación

No existió financiamiento alguno para la elaboración de este artículo.

Bibliografía

1. **Adashi EY, Cibula D, Peterson M, Azziz R.** The polycystic ovary syndrome: the first 150 years of study. *FS Rep.* 2023;4(1):2-18. DOI: 10.1016/j.xfre.2022.12.002. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666334122001398>
2. **Suarez Coba BH, Borja Tapia PE, Vela Chasiluisa MA, Ontaneda Tenesaca CF.** Diagnóstico y manejo del síndrome de ovario poliquístico. *RECIMUNDO.* 2019;3(3):970-1004. DOI: 10.26820/recimundo/3.(3).septiembre.2019.970-1004. Disponible: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/557>
3. **Oliveira IEDG, De Lima JPMB, Pupe FM, Milhomem IDS, Coelho MEDH, Rabello JC, et al.** O uso de Letrozol vs citrato de clomifeno para a indução ovulatória em mulheres com síndrome do ovário policístico: uma revisão de literatura. *Braz J Dev.* 2023;9(6):20495-509. DOI: 10.34117/bjdv9n6-115. Disponible en: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/60886>
4. **Chang S, Dunaif A.** Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Which Criteria to Use and When? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):11-23. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.10.002. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889852920300797?via%3Dihub>
5. **Castro Torres GR, Rojas Mendoza KJ, Min Kim H.** Actualización sobre el síndrome de ovario poliquístico. *Rev Medica Sinerg.* 2023;8(2):e968. DOI: 10.31434/rms.v8i2.968. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/968>
6. **Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G.** Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(10):869-74. DOI: 10.1080/09513590.2021.1958310. Disponible

en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2021.1958310>

7. **Alfaro Murillo G, Salas Ramírez B, Zúñiga Fallas A.** Evaluación del síndrome de ovario poliquístico: herramientas diagnósticas y nuevas terapias. *Rev Medica Sinerg.* 2021;6(1):e635. DOI: 10.31434/rms.v6i1.635. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/635>
8. **Ruiz Rodríguez R, Serrano Mera VK, Solis Guzmán PG, Montes Mendoza GA.** Síntomas y tratamiento de pacientes diagnosticadas con síndrome de ovario poliquístico. *RECIAMUC.* 2020;4(4):125-33. DOI: 10.26820/reciamuc.4(4).diciembre.2020.125-133. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/579>
9. **Teresa Sir P, Jessica Preisler R, Amiram Magendzo N.** Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2013;24(5):818-26. DOI: 10.1016/S0716-8640(13)70229-3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864013702293>
10. **Vanhauwaert PS.** Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2021;32(2):166-72. DOI: 10.1016/j.rmclc.2020.11.005. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864021000195>
11. **Organización Mundial de la Salud.** [Internet]. La OMS alerta de que una de cada seis personas padece esterilidad [citado 13 de febrero de 2024]. Recuperado: <https://www.who.int/es/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
12. **El Telégrafo.** El Telégrafo el Decano Digital [Internet]. 12 de diciembre de 2023. Infertilidad masculina en Ecuador, ¿qué alternativas existen para concebir? [citado 13 de febrero de 2024]. Recuperado: <https://www.eltelgrafo.com.ec/noticias/actualidad/44/infertilidad-masculina-ecuador-alternativas-concebir>. Disponible en: <https://www.eltelgrafo.com.ec/noticias/actualidad/44/infertilidad-masculina-ecuador-alternativas-concebir>
13. **Aillón I, Recalde R.** Actualización sobre el tratamiento de la infertilidad del síndrome de ovario poliquístico SOP. *Cienc Ecuad Rev Científica.* 2023;5(32):1-19. Disponible en: <https://cienciaecuador.com.ec/index.php/ojs/article/view/145>
14. **Mejías Quintero ME.** Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad: Opciones de tratamiento. *Rev Obstet Ginecol Venezuela. Sociedad de obstetricia y ginecología de Venezuela.*; 2015;75(4):269-79. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0048-77322015000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. **Bulsara J, Patel P, Soni A, Acharya S.** A review: Brief insight into Polycystic Ovarian syndrome. *Endocr Metab Sci.* 2021;3:100085. DOI: 10.1016/j.endmts.2021.100085. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S266639612100008X>
16. **Gaba A, Hörath S, Hager M, Marculescu R, Ott J.** Basal Anti Mullerian hormone levels and endometrial thickness at midcycle can predict the outcome after clomiphene citrate stimulation in anovulatory women with PCOS, a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(6):1751-7. DOI: 10.1007/s00404-019-05359-7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-019-05359-7>
17. **Sachdeva G, Gainer S, Suri V, Sachdeva N, Chopra S.** Comparison of clinical, metabolic, hormonal, and ultrasound parameters among the clomiphene citrate-resistant and clomiphene citrate-sensitive polycystic ovary syndrome women. *J Hum Reprod Sci.* 2019;12(3):216. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_89_18. Disponible en: https://journals.lww.com/10.4103/jhrs.JHRS_89_18
18. **Bordewijk EM, Weiss NS, Nahuis MJ, Kwee J, Lambeek AF, Van Unnik GA, et al.** Gonadotrophins or clomiphene citrate in women with normogonadotropic anovulation and CC failure: does the endometrium matter? *Hum Reprod.* 2020;35(6):1319-24. DOI: 10.1093/humrep/deaa052. Disponible: <https://academic.oup.com/humrep/article/35/6/1319/5849414>
19. **Tian Q-J.** Consensus on Infertility Management and Fertility Preservation Related to Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Dev Med.* 2020;4(4):239-48. DOI: 10.4103/2096-2924.305930. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.4103/2096-2924.305930>
20. **Orias Vásquez M.** Actualización del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Medica Sinerg.* 2021;6(2):e648. DOI: 10.31434/rms.v6i2.648. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/648>
21. **Li M, Ruan X, Mueck AO.** Management strategy of infertility in polycystic ovary syndrome. *Glob Health J.* 2022;6(2):70-4. DOI: 10.1016/j.glohj.2022.03.002. Disponible en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2414644722000240>

- 22. Yland JJ, Chiu Y-H, Rinaudo P, Hsu J, Hernán MA, Hernández-Díaz S.** Emulating a target trial of the comparative effectiveness of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction. *Hum Reprod.* 2022;37(4):793-805. DOI: 10.1093/humrep/deac005. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/37/4/793/6511990>
- 23. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al.** Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(1):40-50. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.11.009. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1028455921003132>
- 24. Huyghe L, Robin C, Dumont A, Decanter C, Kyheng M, Dewailly D, et al.** How to Choose the Optimal Starting Dose of Clomiphene Citrate (50 or 100 mg per Day) for a First Cycle of Ovulation Induction in Anovulatory PCOS Women? *J Clin Med.* 2023;12(15):4943. DOI: 10.3390/jcm12154943. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/15/4943>
- 25. Grädel F, Von Wolff M, Kohl Schwartz AS, Mitter VR.** Low-dose clomiphene citrate does not reduce implantation and live birth rates in otherwise unstimulated modified natural cycle IVF—retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;307(4):1073-81. DOI: 10.1007/s00404-022-06878-6. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00404-022-06878-6>

Cómo citar: González Ayala DA, Pereira Maldonado EJ, Chilibingua Villacís SI, Pinto Sánchez YL. Citrato de clomifeno en pacientes infértiles con síndrome de ovario poliquístico. *MetroCiencia* [Internet]. 15 de enero de 2024; 32(2):38-44. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol32/2/2024/38-44>