

Citrato de Clomifeno ¿sigue teniendo indicación en Reproducción Asistida tras 40 años de uso?

Clomiphene citrate, does it still have any indication in Assisted Reproduction after forty years of use?

Varillas del Río C¹, Blanco Pérez S¹, Doval Conde JL¹, Reboredo García RL²

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Hospitalario de Ourense.

²Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Hospitalario de Vigo.

Resumen

El citrato de clomifeno (CC) fue sintetizado por primera vez en 1956, pero su uso clínico como tratamiento para la estimulación de la ovulación no se inició hasta 1967, revolucionando el tratamiento de la esterilidad, principalmente la debida a cuadros de anovulación tipo Síndrome de Ovario Poliquístico.

A lo largo de estos más de 40 años de utilización del fármaco, la experiencia acumulada de los efectos del citrato de clomifeno es muy amplia, y cada vez podemos concretar de forma más precisa las indicaciones que aún hoy tiene, y las posibilidades que ofrece en monoterapia o en asociación con otros fármacos.

El objetivo de esta revisión es analizar la utilización del citrato de clomifeno en el momento actual y establecer pautas para un correcto uso del mismo en el gran abanico de posibilidades que sigue ofreciendo 40 años después de su comercialización.

Palabras clave: Citrato de Clomifeno. Reproducción Asistida. Estimulación ováica.

Summary

Clomiphene citrate (CC) was synthesized for the first time in 1956, but its clinical use for ovarian stimulation wasn't introduced until 1967, changing the treatment of infertility, mainly, when due to PCOS.

Along these 40 years of utilization, the experience about clomiphene citrate's effects is large, and we can set accurately its indications, and the possibilities that offers alone or associated to other drugs.

The aim of this review is to analyze the current clomiphene citrate utilization and establish lines for a correct use in human reproduction, forty years after its commercialization.

Palabras clave: Clomiphene citrate. Human reproduction. Ovarian stimulation.

Correspondencia: Dra. Carmen Varillas del Río
C/ Chano Piñeiro 4, 9C
32005 Ourense
CARMEN.VARILLAS.DEL.RIO@sergas.es
carmenvari@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

El citrato de domifeno es un derivado trifeniletilénico no esteroideo, próximo en estructura al dietiletilbestrol, con acción agonista-antagonista estrogénica. Las propiedades agonistas estrogénicas son las menos relevantes, manifestándose únicamente en situaciones de depleción importante de los niveles de estrógenos endógenos. Así, en la mayor parte de las circunstancias, el citrato de domifeno presenta una acción antiestrogénica.

Su administración se realiza por vía oral, con un pico de concentración plasmática a las 6 horas de su administración. El 85% es metabolizado por el hígado en la primera semana, aunque pueden quedar niveles residuales en la circulación hasta 28 días después de su administración.

Los preparados comerciales de clomifeno presentan una mezcla racémica de dos isómeros, el zuclomifeno, de vida media más prolongada, y el enclomifeno, de mayor potencia.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción del domifeno se basa en su similitud estructural con los estrógenos, uniéndose a sus receptores nucleares de forma estable y prolongada, inhibiendo la unión de los estrógenos a los mismos y depleccionando el número de estos receptores a nivel hipotalámico (1).

Mediante esta unión, se produce una insensibilización del eje hipotálamo-hipofisario a los niveles de estrógenos endógenos, bloqueándose el mecanismo de feedback negativo que éstos producen a nivel central.

Este mecanismo de interrupción de la retroalimentación, produce un incremento de secreción hipotalámica de GnRH, estimulando la liberación hipofisaria de FSH y LH.

En mujeres normoovuladoras, se produce un incremento en la frecuencia de los pulsos de GnRH, pero en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, se produce un aumento en la amplitud de los mismos, manteniéndose la frecuencia, que ya está elevada de base en estas pacientes.

A nivel hipofisario, también podría existir un efecto estimulador directo de la liberación de gonadotropinas, independientemente del estímulo generado por el hipotálamo.

• Acciones periféricas:

A nivel endometrial, el citrato de clomifeno presenta una acción antagonista estrogénica, que se ma-

nifiesta con la disminución de receptores de estrógenos y progesterona a nivel citosólico en las células endometriales. Esto supone un retraso en la maduración endometrial valorable histológicamente por la disminución en el número y diámetro de las glándulas endometriales, además de por un incremento en la vacuolización celular (2). Este retraso en la maduración disminuye la tasa de implantación embrionaria, justificando en parte las diferentes tasas de ovulación obtenidas con CC ($\pm 80\%$), frente a las menores tasas de gestación (acumulada $\pm 40\%$).

A nivel endocervical, se reduce la cantidad y la calidad del moco, lo que deteriora el transporte y la supervivencia espermática. Este efecto, relacionado con la dosis y tiempo de tratamiento con clomifeno, es inconstante, probablemente porque las mayores concentraciones de estradiol en los ciclos estimulados neutralice en parte el efecto antiestrogénico del clomifeno sobre el moco endocervical.

En el ovario, se produce una inhibición de la síntesis de progesterona dosis dependiente in vitro.

El incremento en el riesgo de cáncer de ovario asociado al tratamiento con clomifeno observado en estudios epidemiológicos clásicos con tratamientos prolongados, no ha sido confirmado posteriormente (3). Probablemente pueda haber un sesgo ya que las mujeres estériles y nulíparas presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasias ováricas, independientemente de ser tratadas o no. En cualquier caso, el tratamiento prolongado durante 12 o más meses no está recomendado en el momento actual para evitar el hipotético riesgo.

Sobre el embrión, en modelos animales el clomifeno presenta un efecto teratogénico a dosis supratrapeúticas, sin embargo, no hay evidencia de que en humanos se produzca un incremento de defectos congénitos tras la exposición al fármaco (4).

• Efectos secundarios

Los efectos secundarios son habitualmente leves y bien tolerados en el limitado número de pacientes en que aparecen. Los más frecuentes son los síntomas vasomotores, en torno a un 10% de las usuarias, debidos al efecto hipotalámico del fármaco, que genera la falsa señal de ausencia de estrógenos endógenos a este nivel.

Efectos menos frecuentes son los gastrointestinales, cefaleas, cambios en el estado de ánimo, etc, aunque rara vez conllevan la suspensión del fármaco.

No son despreciables los cuadros de hiperestimulación ovárica que suelen ser leves, pero que conllevan una tasa de gestación múltiple entorno al 8%.

PERFIL TERAPÉUTICO

El perfil terapéutico estándar consiste en la administración inicial de una dosis de 50 mg/día de citrato de clomifeno por vía oral, durante 5 días consecutivos, comenzando del día tercero al quinto de ciclo. Con esta pauta, se producirá ovulación en más del 50% de las mujeres.

Si no existe respuesta, se aumentará la dosis en 50 mg/día en cada ciclo sucesivo, no sobrepasando dosis de 150 mg/día. Este límite viene determinado por la recomendación de la FDA de no superar esas cantidades, y por la baja probabilidad de conseguirla con dosis superiores (5).

La tasa de ovulación con clomifeno conseguida con dosis hasta 150 mg/día, está en torno al 80% de los casos, con una tasa de gestación por ciclo 15-20%, y acumulada durante 6 ciclos del 40%.

La duración del tratamiento no debe superar los 6 ciclos ovulatorios, si bien, el mayor número de gestaciones se consiguen en los tres primeros meses de tratamiento (6), pudiendo ser éste el plazo más apropiado de duración del tratamiento con clomifeno.

La aparición del pico endógeno de LH se produce habitualmente entre 5 y 12 días después de la última dosis, que suele coincidir con los días 16-17 de ciclo en mujeres que hayan iniciado el tratamiento en día 5 de ciclo.

Es recomendable realizar monitorización ecográfica de la respuesta al menos en el primer ciclo de tratamiento con dos finalidades: confirmar la presencia de ovulación y valorar la posible hiperestimulación con desarrollo multifolicular y el riesgo asociado de gestación múltiple.

Existen múltiples referencias sobre la asociación de estrógenos vía oral (7) o vaginal (8) en aquellas mujeres en que en el control ecográfico del tratamiento se constata un escaso desarrollo endometrial (9), debido a la acción antiestrogénica producida por el clomifeno a nivel endometrial y del moco endocervical. Sin embargo, a pesar de mejorar la morfología ecográfica del endometrio (10), no se han demostrado tasas de gestación superiores con esta asociación.

Una vez conseguida una respuesta ovulatoria al tratamiento con clomifeno, podremos ofrecerle a la pareja dos posibles abordajes:

– En parejas con seminograma dentro de parámetros normales, se puede ofrecer un planteamiento más sencillo, recomendando mantener relaciones sexuales días alternos desde el día 14 de ciclo, o tras la detección mediante kits domésticos del pico urinario de LH.

– Otra opción es asociar sistemáticamente la inseminación intrauterina a la estimulación ovárica con clomifeno. En este caso, los resultados obtenidos son similares en los grupos en los que se realiza detección del pico urinario de LH o en aquellas mujeres en que se desencadena farmacológicamente la ovulación mediante HCG (11, 12).

RESISTENCIA AL CLOMIFENO

Aproximadamente, el 20-25% de las mujeres van a presentar resistencia al tratamiento con citrato de clomifeno.

Existen varios factores predictivos de una respuesta inadecuada al tratamiento. Valores elevados del producto de la glucosa por la insulina a los 120 minutos tras una sobrecarga oral de glucosa de 75 gramos, suponen una mayor probabilidad de no ovulación tras el tratamiento con clomifeno (13).

Según el nomograma diseñado por Imani y colaboradores (14), la respuesta al tratamiento y la probabilidad de conseguir gestación mediante el tratamiento con clomifeno, es predecible, y va a venir determinada por la edad de la paciente, su índice de masa corporal, el patrón menstrual y el nivel de androgenemia que presente.

En aquellas pacientes en las que no se consigue una respuesta adecuada, existen diferentes estrategias:

- El inicio precoz del tratamiento, en la fase lútea del ciclo previo reporta tasas de ovulación significativamente superiores, y una tendencia a mayor tasa de gestación por ciclo (15).

- La asociación con anticonceptivos hormonales en el ciclo previo al tratamiento disminuye la producción androgénica y el estradiol basal, consiguiendo mayor tasa de ovulación y gestación evolutiva (16).

- La adición de dexametasona también consigue mejores tasas de gestación en mujeres con SOP resistentes al clomifeno (17), demostrándose mejores resultados con dosis de 2 mg/día en fase folicular (18), que con dosis inferiores a lo largo de todo el ciclo (19).

- La administración de metformina en pacientes sin respuesta al tratamiento con clomifeno, consigue mayor tasa de ovulación (20, 21).

- La multipunción ovárica por vía laparoscópica iguala la tasa de nacidos vivos a la conseguida tras la utilización de gonadotropinas, con el beneficio de un

menor riesgo de gestación múltiple e hiperestimulación ovárica. Sin embargo, antes de considerar este tratamiento como primera opción en mujeres clomifeno resistentes, es necesario la realización de estudios a largo plazo para valorar la posible repercusión futura sobre la función y reserva ovárica tras esta técnica (22).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

1. Síndrome de ovarios poliquísticos

La indicación principal del citrato de clomifeno es el tratamiento de la anovulación del grupo II de la OMS. En estas pacientes, se considera un método efectivo de inducción de la ovulación y de mejora de la fertilidad (23). Según el último consenso de las Sociedades Europea y Americana de Reproducción Asistida (24), el citrato de clomifeno sigue siendo la primera opción en el tratamiento en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos.

En este documento de consenso, se considera la pérdida de peso como medida de primera línea para mejorar el pronóstico reproductivo y la respuesta al tratamiento. La asociación con metformina, en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos debe restringirse a pacientes con intolerancia a la glucosa, si bien, la Sociedad Americana recomienda también su utilización si existe resistencia al clomifeno.

Sobre los inhibidores de la aromatasa, aunque existen múltiples estudios que muestran una respuesta favorable, evitando los efectos adversos antiestrogénicos del clomifeno, se concluye que no existe suficiente evidencia de su eficacia y seguridad en el momento actual.

2. Esterilidad Idiopática

En la revisión realizada por Cantineau en 2005 (25), se evidencia que la pauta de estimulación con gonadotropinas asociada a la inseminación intrauterina, presenta mejores tasas de gestación que los ciclos estimulados con clomifeno. Sin embargo, son muchos los grupos, que debido a la sencillez y el bajo precio del tratamiento con clomifeno, plantean que pueda ser una opción de primera línea previo a la estimulación con gonadotropinas e inseminación en mujeres menores de 35 años y con esterilidad de menos de dos años de evolución (26).

VALORACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA

En mujeres de edad avanzada, con antecedente de cirugía ovárica previa, quimio o radioterapia, se pue-

de valorar la reserva funcional ovárica para estimar el abordaje más adecuado en reproducción asistida.

Existen múltiples test para realizar una aproximación pronóstica en estas pacientes. Dentro de ellos, estarían los marcadores hormonales basales (FSH y estradiol, Hormona anti mulleriana, inhibinas A y B), los test dinámicos (Test de clomifeno, test de EFFORT, test GAST), y marcadores ecográficos (recuento de folículos antrales, volumen y vascularización ováricos).

El test de clomifeno consiste en la determinación de FSH basal en tercer día de ciclo, la administración oral de 100 mg/día de citrato de clomifeno del día 5º al 9º de ciclo, y la determinación de la respuesta posterior de la FSH. Existen diferentes valoraciones posibles de los resultados de este test, aunque la mayoría de los grupos coinciden en considerarlo patológico cuando la suma de ambos valores supera 25 IU/litro.

El test de clomifeno identifica mejor que el test de EFFORT a aquellas mujeres que vayan a presentar una pobre respuesta a la estimulación ovárica (27), y pudiera tener valor predictivo para la gestación (28).

Sin embargo, debido a la gran heterogeneidad en los estudios realizados sobre este test no es posible realizar metaanálisis que demuestren su validez en la detección de mujeres con baja reserva ovárica o su capacidad predictiva de gestación (29).

Además, los análisis multivariantes no han mostrado mejor capacidad de valoración de la reserva ovárica que los test más simples (30), por lo que resulta cuestionable la indicación de realizar test más complicados que una determinación hormonal basal aislada.

OTROS USOS DEL CITRATO DE CLOMIFENO

Además de la utilización como inductor de la ovulación en pacientes con anovulación del grupo II de la OMS, el citrato de clomifeno puede estar indicado, asociado a gonadotropinas, en el seno de un ciclo de fecundación in Vitro.

Las pacientes que presentan una respuesta extrema a la estimulación ovárica (bien por baja o por excesiva respuesta), van a encontrar un beneficio en esta asociación, ya que va a permitir realizar estimulaciones menos agresivas y con menor número de complicaciones.

Además, incluso en mujeres normorrespondedoras, existe una tendencia creciente a realizar ciclos con estimulaciones más suaves, que conlleven protocolos más simples para las pacientes, más baratos, y

con menor número de gestaciones múltiples y cuadros de hiperestimulación ovárica severa.

En la literatura encontramos diferentes grupos que proponen protocolos de estimulación con clomifeno asociado a gonadotropinas, en diferentes pautas y a diferentes dosis. La serie más larga publicada (31), se basa en la administración de clomifeno desde el día 3 de ciclo, asociando las gonadotropinas a partir del día 8.

Es frecuente en mujeres con baja respuesta ovárica, que a pesar de estimulaciones con dosis altas de gonadotropinas, se consiga solamente un desarrollo mono o paucifolicular, de forma que las tasas de gestación evolutiva son similares con estimulaciones suaves que con pauta de altas dosis (32). En estas mujeres, con estimulaciones mínimas con CC-gonadotropinas, se obtienen tasas de gestación hasta del 23% si se consiguen dos embriones para transferir (33).

El principal inconveniente de este planteamiento es la alta tasa de cancelaciones observada por ausencia de respuesta, y el escaso número de embriones disponibles para la transferencia.

Las parejas que demanden una estimulación mínima (friendlyIVF), tienen mejores tasas de gestación en ciclos CC-gonadotropinas que en ciclo natural, con una tasa de gestación por ciclo iniciado del 18% en algunos grupos (34), consiguiendo un ahorro importante de gonadotropinas y menor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y gestación múltiple que en el ciclo estándar (35).

El grupo de Teramoto y colaboradores, presentan cifras de 11% de nacidos vivos por ciclo iniciado con esta pauta (36).

Así, podríamos ofrecer una estimulación suave asociando clomifeno con gonadotropinas, en los siguientes supuestos (37):

- Parejas con deseo expreso de no congelación embrionaria (condicionamientos éticos, religiosos, etc...).

- Decisión preestablecida de transferencia de un único embrión, bien por deseo de la pareja o por indicación médica por riesgo materno-fetal.

- Bajas respondedoras, en las que no vamos a obtener desarrollo multifolicular a pesar de emplear dosis elevadas.

- Como primera opción en mujeres de buen pronóstico (jóvenes, factor tubárico exclusivo...) que demanden estimulación más sencilla y económica.

CONCLUSIONES

- El citrato de clomifeno sigue siendo un fármaco de gran utilidad en el campo de la reproducción asistida.

- Su indicación principal es la anovulación del grupo II de la OMS, con posibilidad de asociarlo a diferentes fármacos en caso de una respuesta deficiente al mismo. En este grupo de pacientes, el clomifeno sigue siendo el fármaco de primera elección para la inducción de la ovulación.

- El test de clomifeno, aunque no es posible determinar su validez por la heterogeneidad de los estudios, puede aportar información pronóstica en el tratamiento de mujeres con reserva ovárica comprometida.

- Su uso, asociado a gonadotropinas en el contexto de una fecundación *in Vitro* permite realizar estimulaciones suaves, más sencillas y económicas en determinadas situaciones (baja respuesta, deseo de estimulación mínima, deseo de no congelación embrionaria, etc.) con una tasa de gestaciones aceptable y menor número de complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Speroff L, Fritz MA.:** Inducción de la Ovulación. En: Speroff L, Fritz MA ed. *Endocrinología Ginecológica clínica y Esterilidad*. 2ª Edición en español. Madrid. Wolters Kluwer 2006. p 1175-1214.
2. **Sereepapong W, Suwajanakorn S, Triratanachat S, Sampatanukui P, Pruksananonda K, Boonkasemsanti W, Reinprayoon D.:** Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril* 2000; 73: 287-291.
3. **Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, and the Collaborative Ovarian Cancer Group.** Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II: Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184.
4. **Bánhidly F, Acs N, Czeizel AE.:** Ovarian cysts, clomiphene therapy, and the risk of neural tube defects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 100: 86-88.
5. **Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L.:** Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol* 1978; 67: 63S.
6. **Dovey S, Sneeringer RM, Penzias AS.:** Clomiphene citrate and intrauterine insemination: analysis of more than 4100 cycles. *Fertil Steril*. 2008. En prensa.
7. **Segal S, Nugent D, Lyman C, Ezcurra D, Ahern J, Mendel A.:** *Fertil Steril* 2006; 86: S418-419.
8. **Elkind-Hirsch KE, Phillips K, Bello SM, McNichol M, de Ziegler D.:** Sequential hormonal supplementation with vaginal estradiol and progesterone gel corrects the effect of clomiphene on the endometrium in oligo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2002; 17: 295-298.

9. **Gerli S, Gholami H, Manna A, Scotto di Frega A, Vitiello C, Unfer V.:** Use of ethinyl estradiol to reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate in patients undergoing intrauterine insemination: a comparative, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 73: 85-89.
10. **Bromer JG, Aldad TS, Taylor HS.:** Defining the proliferative phase endometrial defect. *Fertil Steril* 2008. En prensa.
11. **Lewis V, Queenan J, Hoeger K, Stevens J, Guzik DS.:** Clomiphene citrate monitoring for intrauterine insemination timing: a randomized trial. *Fertil Steril* 2006; 85: 401-406.
12. **Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Toumaye H, Devroey P.:** Human chorionic gonadotropin administration vs. Luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2007; 87: 607-612.
13. **Kurabayashi T, Suzuki M, Fujita K, Murakawa H, Hasegawa I, Tanaka K.:** Prognostic factors for ovulatory response with clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 126: 201-205.
14. **Imani B, Eijkemans MJC, Velde ER, Habbema JDF, Fauser B.:** A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril* 2002; 77: 91-97.
15. **Badawy A, Inany H, Mosbah A, Abulatta M.:** Luteal phase clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol. *Fertil Steril* 2008. En prensa.
16. **Branigan EF, Estes MA.:** Minimal stimulation IVF using clomiphene citrate and oral contraceptive pill pretreatment for LH supresión. *Fertil Steril* 2000; 73: 587-590.
17. **BeckJI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E.:** Antiestrógenos orales y complementos médicos para la subfertilidad asociada con anovulación (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
18. **Enlazar A, Abdelmageed E, Fayed M, Sharif M.:** Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2006; 21: 1805-1808.
19. **Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S, Omrani G.:** Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002; 78: 1001-1004.
20. **Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER.:** Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007; 8; 356(6): 551-66.
21. **The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.** Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril*; 2006; 86: S187-S193.
22. **Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P.:** Incisión laparoscópica por diatermia o láser para la inducción de la ovulación en el síndrome de ovario poliquístico anovulatorio (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
23. **Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P.:** Citrato de clomifeno para la inducción de la ovulación en mujeres con oligo-amenorrea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
24. **The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group March.** Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 505-522.
25. **Cantineau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ.:** Protocolos de estimulación ovárica (antiestrógenos, gonadotropinas con y sin agonistas/antagonistas de GnRH) para la inseminación intrauterina (IIU) en mujeres con subfertilidad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
26. **Merviel P.:** Pour une utilisation raisonnable du citrate de clomifène dans les infertilités inexplicables. *Gynecol Obstet Fertil* 2006 ; 34 : 66-69.
27. **Kwee J, Schats R, McDonnell J, Schoemaker J, Lambalk CB.:** The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous follicle-stimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperresponders to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006; 85: 1714-1722.
28. **Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, Jong F, Lambalk C.:** Evaluation of anti-Müllerian hormone

- as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2007. En prensa.
29. **Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi L, Velde ER, Broekmans FJM.**: The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril* 2006; 86: 807-818.
 30. **Verhagen TEM, Hendriks DJ, Bancsi LFJMM, Mol BWJ, Broekmans FJM.**: The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, March/April 2008; 14: 95-100.
 31. **Segawa T, Kato K, Miyauchi O, Kawachiya S, Takehara Y, Kato O.**: Evaluation of minimal stimulation IVF with clomiphene citrate and hMG. *Fertil Steril* 2007; 88: S286.
 32. **D'Amato G, Caroppo E, Pasquadibisceglie A, Carone D, Vitti A, Vizziello GM.**: A novel protocol of ovulation induction with delayed gonadotropin-releasing hormone antagonist administration combined with high-dose recombinant follicle-stimulating hormone and clomiphene citrate for poor responders and women over 35 years. *Fertil Steril*. 2004; 81: 1572-1577.
 33. **Hur C, Lee W, Lim J.**: Outcome of Minimal Stimulation IVF With Short-Term Application of GnRH Antagonist and Low Dose Gonadotropins in Natural Cycle and Cycle Using Clomiphene Citrate in Poor Responders. *Fertil Steril* 2005; 84: S325.
 34. **Ingerslev HJ, Højgaard A, Hindkjær J, Kesmodel U.**: A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum. Reprod.*, Apr 2001; 16: 696-702.
 35. **Segawa T, Kato K, Miyauchi O, Kawachiya S, Takehara Y, Kato O.**: Evaluation of minimal stimulation IVF with clomiphene citrate and hMG. *Fertil Steril* 2007; 88: S286.
 36. **Teramoto S, Kato O.**: Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: A large-scale retrospective study. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 134-148.
 37. **Emperaire JC.**: Stimulations ovariennes minimales: moins dangereuses et souvent aussi efficaces. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34: 354-355.