

11217

125

2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva y Sección de Ginecología Endocrina, Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"

EFFECTO CLINICO RESIDUAL DEL CITRATO DE CLOMIFEN COMO INDUCTOR DE LA OVULACION

TESIS DE POSGRADO
Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
p r e s e n t a

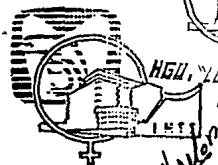
DR. JOSE EMILIO NOYOLA FRIAS

Carlos E. Morán U.

ASESOR DE TESIS

DR. M. C. CARLOS MORAN VILLOTA

I. M. S. S.



México, D. F.

1994

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

**EFFECTO CLINICO RESIDUAL DEL CITRATO DE CLOMIFEN COMO INDUCTOR DE LA
OVULACION**

**Carlos Morán Villota, Sebastián Carranza-Lira, Bermúdez JA, ..
José E. Noyola, Jorge Varón, Andrés Cortés, Guillermo Henao.**

**Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva y Sección de
Ginecología Endocrina, Hospital de ginecología y Obstetricia
" Luis Castelazo Ayala".**

Parcialmente financiado por un donativo (0159-M9107) de CONACYT.

AGRADECIMIENTOS

A MI ESPOSA EVA:

Quien corrigió y mecanografió incansablemente el manuscrito y la bibliografía. Por otra parte, compartir la vida de un Médico implica un esfuerzo de voluntades constante y de sacrificios materiales y espirituales, sin su valioso apoyo, nada de esto se hubiese realizado.

A MIS PADRES:

Rosa María y Emilio, por su formación para la vida, su confianza y estímulo constantes.

A MIS TIOS:

Graciela, Margarito, Heriberto y Jesús Antonio, modelos de vida profesional, por su apoyo decidido y guía en mi vida académica.

A MIS HERMANOS:

Silvia y Miguel Angel, por su cariño y comprensión en el cumplimiento de las metas propuestas.

AL DR. CARLOS MORAN VILLOTA:

Con admiración y respeto, por su interés científico y asesoría en la elaboración de esta tesis.

A MIS PROFESORES:

Por su experiencia y atinadas sugerencias, en el quehacer diario de mi formación como especialista.

A MIS COMPAÑEROS:

Médicos ex-residentes del Hospital "Luis Castelazo Ayala", en memoria de las horas de amistad, angustia y desvelo, que compartimos juntos en los quirófanos, salas de labor y expulsión.

A MIS PACIENTES:

Que sin proponérselo, fueron fuentes de conocimientos, generosidad y estimación, al compartir su dolor y esperanza de vida en un nuevo ser.

A TODOS AQUELLOS:

Que desde el anonimato contribuyeron moral y efectivamente en mi formación como gineco-obstetra, sueño largamente acariciado.

I N D I C E

AGRADECIMIENTOS	II
INDICE	5
RESUMEN	6
INTRODUCCION	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
OBJETIVO	9
HIPOTESIS	10
MATERIAL Y METODOS	11
CRITERIOS	13
RESULTADOS	15
DISCUSION	16
CONCLUSIONES	18
GRAFICAS	19
BIBLIOGRAFIA	23

RESUMEN

Si bien el citrato de clomifén (CC) es el inductor de la ovulación más utilizado en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), su efecto residual en los ciclos posteriores a su administración no se conoce perfectamente. Por otra parte, actualmente se estudia el momento preciso en que se inicia el desarrollo folicular en ciclos espontáneos y con inductores de la ovulación. Por este motivo se estudiaron 32 pacientes con SOP y anovulación, sin otros factores que alteren la fertilidad, en quienes se indujo la ovulación mediante CC y consiguieron embarazo, ya sea en los ciclos en que recibieron el fármaco o en los ciclos posteriores. Se obtuvieron 20 embarazos durante los ciclos en que se administró el CC y 12 embarazos en los ciclos posteriores a la suspensión del CC. De éstos últimos, ocho embarazos se presentaron en el ciclo siguiente a la administración del CC y cuatro en el ciclo subsecuente a este fármaco. No hubo diferencia significativa en cuanto a las complicaciones del embarazo entre el grupo de pacientes que se embarazó en los ciclos estimulados y el grupo que lo hizo en los ciclos posteriores. Estos hallazgos pueden explicarse por un posible efecto residual del CC sobre la foliculogénesis en los ciclos menstruales posteriores a su administración, ya sea por la persistencia de la acción biológica del CC o por el influjo del CC sobre el desarrollo folicular para los dos ciclos que siguen a su administración.

I N T R O D U C C I O N

El citrato de clomifén (CC) ha sido utilizado desde hace 35 años como inductor de ovulación (1), siendo el fármaco de primera elección en las pacientes con trastornos de la fertilidad por anovulación con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) (2-4). Se sabe que entre el 82 y 85 % de las pacientes que reciben CC ovulan, y entre el 48 y 50 % de las que ovulan se embarazan (3-4). Las fallas del tratamiento con CC pueden explicarse por la doble actividad agonista-antagonista de estrógeno que tiene este fármaco a distintos niveles como hipotálamo, hipófisis, ovario, y útero (5-6). son discutibles los efectos del CC sobre la producción de moco cervical (4,6) y sobre los cambios endometriales (7-8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

EL efecto residual del CC sobre la foliculogénesis en ciclos menstruales posteriores a su administración no es conocido; se sabe que la mitad del CC se excreta en los siguientes cinco días pero se han encontrado trazas 42 días después (9) y se conoce que el desarrollo folicular inicia 85 días antes de la ovulación (10).

Si una paciente con anovulación logra el embarazo en el ciclo que recibió tratamiento se puede atribuir el resultado a un efecto directo sobre ese ciclo, pero si lo hace en ciclos posteriores a su administración esto podría considerarse como efecto residual.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue el de evaluar en forma retrospectiva el efecto del CC sobre el número de embarazos que se presentaron en el ciclo de administración de este fármaco y en los posteriores al tratamiento.

H I P O T E S I S

Se presentan embarazos en los ciclos posteriores a la administración del CC en pacientes con anovulación secundaria a SOP.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se analizaron los expedientes de 32 pacientes que consultaron por trastornos de la fertilidad durante un año; todas ellas presentaron anovulación secundaria a SOP, siendo éste el único trastorno de la fertilidad. La edad promedio de las pacientes fue de 27.5 años con un intervalo de 19 a 35 años. Catorce pacientes presentaban esterilidad primaria y 18 esterilidad secundaria. El tiempo promedio de la esterilidad fue de 4.4 años con un intervalo de 2 a 14 años. El SOP se diagnosticó por la presencia de datos clínicos como obesidad o sobrepeso, hirsutismo o acné y trastornos menstruales, datos de laboratorio como la disociación de las gonadotropinas hipofisarias y la observación de ovarios poliquísticos por ultrasonido. La manifestación clínica predominante fue el trastorno menstrual que se presentó en 27 pacientes, hirsutismo se encontró en 15 y acné en 10; la obesidad o el sobrepeso se observó en 19 pacientes, encontrando un Índice de Masa Corporal (IMC) promedio de 25.8 con un intervalo de 22.4 a 33.3.

Ninguna de las pacientes se encontraba recibiendo algún otro medicamento aparte del CC y todas eran sanas. Las mediciones basales de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), estradiol (E2), progesterona (P4) y prolactina (PRL), fueron determinadas por medio de radioinmunoanálisis. Las determinaciones de LH, FSH, E2, y PRL se realizaron entre un día tres y cinco de un ciclo espontáneo o inducido con clormadinona.

La P4 en los ciclos espontáneos se midió el día 21 y en los estimulados con CC en un día 23 del ciclo. Las determinaciones de hormonas en suero se indican en la tabla 1. En las 32 pacientes se corroboró anovulación durante el estudio previo a la terapia con CC por medio de las determinaciones de P4, la cual fue de 0.71 ± 0.5 ng/mL ($M \pm DE$). En todos los casos el CC se administró durante cinco días comenzando en el quinto día después de un sangrado genital espontáneo o inducido con progestágeno.

Se analizó la dosis de CC necesaria para inducir ovulación, el esquema de administración del CC y principalmente el ciclo cuando se consiguió el embarazo, o sea si fue en los ciclos estimulados con el CC o en los ciclos posteriores. El análisis estadístico de los datos se efectuó mediante contraste de proporciones.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1: Mujeres de 19 a 35 años.
- 2: Anovulación.
- 3: Síndrome de ovarios poliquísticos.
- 4: Terapia con CC.
- 5: Presencia de embarazo.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1: Varios trastornos de la fertilidad.
- 2: Otras causas de anovulación.
- 3: Mujeres con enfermedades crónico-degenerativas y/o sistémicas graves.
- 4: Uso de otros fármacos.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1: Abandono del servicio.
- 2: Hipersensibilidad a CC.
- 3: Determinaciones hormonales e historia clínica incompletas.

R E S U L T A D O S

Veinte pacientes consiguieron embarazarse durante la terapia con CC, llegando a término 17 embarazos. La resolución de todos estos embarazos se indica en la tabla 2. De las 12 pacientes que se embarazaron en los ciclos menstruales posteriores a la suspensión del CC, diez embarazos llegaron a término. En la tabla 3 se indica como se resolvieron los embarazos. Ocho de estas gestaciones se obtuvieron en el ciclo menstrual siguiente a la suspensión del clomifén y los cuatro restantes en el ciclo subsecuente a la interrupción del tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la forma como evolucionaron y terminaron los embarazos en las pacientes que se embarazaron en los ciclos de tratamiento con CC o los ciclos posteriores.

Teniendo en cuenta los embarazos conseguidos en los ciclos tratados con CC, en nueve se empleó la dosis de 50 mg/día, en nueve 100 mg/día y en dos 150 mg/día. De las 12 gestaciones obtenidas en los ciclos siguientes a los tratados con CC, diez pacientes lograron el embarazo posterior a la suspensión de ciclos con 50 mg/día, y dos después de la interrupción de ciclos con 100 mg/día; No se consiguió ningún embarazo posterior a la suspensión de la dosis de 150 mg/día de CC.

En cuanto al esquema de administración del CC, en las 12 pacientes que consiguieron embarazo posterior a la terapia con CC, tres recibieron clomifén por cinco ciclos, seis durante tres ciclos, dos por dos ciclos y una durante un ciclo menstrual, respectivamente.

DISCUSION

En este estudio se evidencia que las pacientes con SOP y anovulación pueden embarazarse no solo en los ciclos tratados con CC, lo cual ya es ampliamente conocido (2-4), sino en los ciclos siguientes a los tratados con este fármaco, lo cual también ha sido mencionado previamente (3).

Este hallazgo puede indicar que el CC tiene un efecto residual sobre el circuito hipotálamo-hipófisis-ovario. En primer lugar es necesario considerar por qué las pacientes no se embarazaron en los ciclos que recibieron CC, aún demostrándose ovulación. Una hipótesis sería que el CC aunque induce la ovulación, también tiene un efecto adverso sobre el moco cervical (6) con el consiguiente efecto deletéreo sobre la migración espermática, aunque algunos informan que esto no sucede (4). Asimismo, el CC puede tener un efecto antiestrogénico a otros niveles como el endometrio donde se ha observado una fase secretora inadecuada o "fuera de fase" en los ciclos en que se recibió el tratamiento (8), lo cual también es discutido (7). En segundo lugar, se requiere interpretar por qué sí se consiguió el embarazo en los ciclos posteriores, para lo cual el complemento para la hipótesis anterior sería que en estos ciclos conservándose un efecto residual sobre la liberación de gonadotropinas, exista un menor efecto sobre el moco cervical, permitiendo la migración espermática y con ello la fertilización.

La base farmacológica para argumentar este efecto residual puede estar en que no obstante la corta vida media de este fármaco, aún se encuentran rastros seis semanas después de su administración (9). Otra posibilidad sería la acción biológica persistente sobre el circuito hipotálamo-hipófisis-ovario, aún sin una concentración suficiente del Fármaco en la circulación. Otra hipótesis sería que el CC estimulara en el ciclo en que se administra a otras cohortes foliculares para los ciclos siguientes. Generalmente se ha considerado que el reclutamiento folicular en un ciclo determinado comienza en la fase lútea inmediatamente anterior, sin embargo, existen estudios que demuestran el comienzo del desarrollo folicular 85 días previos al ciclo en que se presenta la ovulación (10). Este trabajo también podría apoyar esta posibilidad en el sentido de que el CC, además de inducir el desarrollo de las cohortes de folículos en las cuales va a surgir el o los folículos destinados a ovular en ese mismo ciclo, también estimula en forma asincrónica otras cohortes foliculares que van a desarrollarse, llegando incluso a la ovulación de algunos de ellos en los ciclos posteriores a la administración del fármaco.

CONCLUSIONES .

Las pacientes con anovulación debida a SOP, se pueden embarazar no solo en los ciclos tratados con clomifén, sino también en los ciclos siguientes a aquellos, en que se administró el fármaco. Este hallazgo puede indicar que el CC tiene un efecto residual sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

COMENTARIO FINAL

Una recomendación práctica que podría surgir de esta tesis sería la de administrar el CC en forma alterna, esto es un ciclo sí y otro no, por lo menos en las pacientes en quienes aún demostrándose ovulación con el CC no se embarazan después de unos ciclos de tratamiento. Finalmente, esta tesis apoya la acción residual del CC y analiza algunas hipótesis para la explicación de este hecho.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 1. EVALUACION HORMONAL EN 32 PACIENTES CON SOP QUE SE EMBARAZARON CON CLOMIFEN

HORMONA	M ± DE	INTERVALO DE CONFIANZA 95 %	UNIDAD
PRL	10.4 ± 6.6	8.1-12.7	ng/mL
LH	18.4 ± 13.3	13.8-23.0	mUI/mL
FSH	6.8 ± 2.2	6.0- 7.5	mUI/mL
E2	42.4 ± 33.8	30.7-54.1	pg/mL
P4	0.7 ± 0.5	0.5- 0.9	ng/mL

PRL, LH, FSH Y E2 SE DETERMINARON EN FASE FOLICULAR TEMPRANA Y P4 EN FASE LUTEA.

TABLA 2. RESOLUCION DE LA GESTACION EN 20 PACIENTES CON SOP QUE SE EMBARAZARON CON CLOMIFEN.

CICLO MENSTRUAL TRATADO	No DE PACIENTES EMBARAZADAS	ABORTOS	PARTOS CESAREAS	
1	1	0	1	0
2	5	0	4	1
3	7	2	1	4
4	1	0	1	0
5	4	0	2	2
6	1	1	0	0
7	1	0	0	1
TOTAL	20	3	9	8

TABLA 3. RESOLUCION DE LA GESTACION EN 12 PACIENTES CON SOP EMBARAZADAS EN CICLOS POSTERIORES AL TRATAMIENTO CON CLOMIFEN

CICLO MENSTRUAL CON RELACION AL CLOMIFEN	No DE PACIENTES	ABORTOS	ECTOPICOS	PARTOS	CESAREAS
SIGUIENTE	8	1	0	2	5*
SUBSECUENTE	4	0	1	3	0
TOTAL	12	1	1	5	5

* UN GEMELAR

TABLA 4. DISTRIBUCION DE 32 PACIENTES CON SOP, QUE RECIBIERON CLOMIFEN Y SE EMBARAZARON EN EL CICLO TRATADO, DE ACUERDO A LA DOSIS UTILIZADA

CICLO DE EMBARAZO	CLOMIFEN (mg)		
	50	100	50
TRATADO CON			
CLOMIFEN	9	9	2
POSTERIOR AL			
CLOMIFEN	10	2	0
TOTAL	19	11	2

B I B L I O G R A F I A

- 1) Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, Ray AW. Induction of ovulation with MRL/41 JAMA 1961; 178: 127-30.
- 2) Yen SSC, Vela P, Ryan KJ. Effect of clomifhene citrate in polycystic ovary syndrome: relationship between serum gonadotropin and corpus luteum function. J Clin Endocr 1970; 31: 7-13.
- 3) García J, Jones GS, Wentz AC. The use of clomifhene citrate. fertil Steril 1977; 28: 707-17.
- 4) Gysler M, March CM, Mishell DR, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomifhene treatment regimen including its effect on the postcoital test. Fertil Steril 1982; 37: 161-7.
- 5) Vaitukaitis JL, Bermúdez JA, Cargille CM, Lipsett MB, Ross GT. New evidence for an anti-estrogenic action of clomifhene citrate in women. J Clin Endocr 1971; 32: 503-8.

- 6) Maxson WS, Pittaway DE, Herbert CM, Gardner CH, Wentz AC. antiestrogenic effect of clomifhene citrate: correlation with serum estradiol concentrations. Fertil Steril 1984; 42: 356-9.

- 7) Lamb EJ, Colliflower WW, Williams JW. Endometrial Histology and conception rates after clomifhene citrate. Obstet Gynecol 1972; 389-96.

- 8) Sterzik K, Dallenbach C, Schneider V, Sasse V, Dallenbach-Hellweg G. In vitro fertilization: the degree endometrial insufficiency varies with the tipe of ovarianstimulation. Fertil Steril 1898; 50: 457-62.

- 9) Glass RH. Infertility. In Reproductive Endocrinology, Yen SSC, Jaffe RB. WB Saunders Company, Philadelphia, 1978, Ch 19.

- 10) Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. Human Reprod 1986; 1: 81-7.