

11217
8
zej.



Universidad Nacional Autónoma de México

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA

**EL CITRATO DE CLOMIFEN EN EL
TRATAMIENTO DE LA ESTERILIDAD**

7575



[Handwritten signature]

TESIS DE POST - GRADO
Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
DR. MARCO ANTONIO CASTRO ROCHA
HOSPITAL DE GINECOBSTERICIA No. 2
CENTRO MEDICO NACIONAL
I. M. S. S.

México, D. F.

**TESIS CON
MAYO DE 1980**

1977-1980



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.

I N D I C E

	Página
I. INTRODUCCION	1
II. MATERIAL Y METODOS	3
III. RESULTADOS	6
IV. DISCUSION	8
V. CONCLUSIONES	13
VI. CUADROS	14
VII. REFERENCIAS	20

I. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

Las observaciones iniciales acerca de los efectos del Citrato de Clomifén, indicaron que inhibía la secreción de gonadotropinas, bloqueaba los efectos uterotrópicos de los estrógenos y disminuía la fertilidad en las ratas (1). Por esta razón, se pensó que tendría un futuro promisorio al lado de los fármacos de antifertilidad. Con este objeto se le empezó a ensayar en la mujer y sorpresivamente se encontró que estimulaba la ovulación (2). Después de investigar su mecanismo de acción en el ser humano, Kato y col. propusieron que se comportaba como un antagonista de los estrógenos a nivel del hipotálamo, suprimiendo la inhibición que tienen sobre la secreción de gonadotrópicas y provocando la descarga ovulatoria de LH (3).

Por otra parte, la acción antiestrogénica del Clomifen ha sido aprovechada en la clínica para tratar algunos padecimientos como la hiperplasia del endometrio y la hemo--

rragia uterina disfuncional (4). No obstante, su utilidad --
fundamental ha sido como inductor de la ovulación y ha signi-
ficado un avance importante en el tratamiento de la esterili-
dad anavulatoria.

II. MATERIAL Y METODOS

II. MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo incluye un grupo de 83 pacientes con esterilidad por anovulación, que se atendieron en el servicio de Endocrinología del Hospital de Ginecobiología del Centro Médico Nacional de 1966 a 1979 y que recibieron tratamiento con Citrato de Clomifen. Un total de 71 enfermas tenían Síndrome de Ovarios Poliquísticos y en las restantes (12 casos) no se pudo integrar un diagnóstico etiológico, por lo que se catalogaron como "Amenorrea Idiopática". (Cuadro No. 1).

El diagnóstico de Ovarios Poliquísticos se fundamentó en el cuadro clínico asociado con aumento en el volumen de los ovarios. Este último se demostró por Neumopelviografía, por Laparoscopia, o por la combinación de ambos métodos (Cuadro No. 2).

Definimos como esterilidad, un lapso mayor de tres años sin lograr embarazo, en una pareja que sostiene relación

nes sexuales normales. Es primaria cuando ese lapso es posterior al inicio de las relaciones, o secundaria, cuando es posterior a la última gestación.

De acuerdo con esta definición, un total de 65 pacientes tenían esterilidad primaria y en 18 más era secundaria (Cuadro No. 3). Sin embargo, en 25 casos se comenzó el tratamiento antes de los tres años, debido a que presentaban amenorrea con curvas de temperatura basal francamente monofásicas. En los cuadros 4 y 5 pueden observarse el tiempo de duración de la esterilidad en todo el grupo. En cada pareja se efectuaron estudios orientados a excluir otras causas de esterilidad. La selección de las enfermas para el tratamiento se fundamentó en el diagnóstico de Ovarios Poliquísticos o en la presencia de una buena actividad estrogénica, cuando el diagnóstico fué incierto. En cada caso se prescribió el Citrato de Clomifén a partir del quinto día de sangrado menstrual por privación o espontáneo, en dosis de 50 mgs diarios durante cinco días. Se recomendaron relaciones sexuales a la pareja en los días doce, catorce y dieciseis después de comenzar el tratamiento y se indicó curva de temperatura ba-

nes sexuales normales. Es primaria cuando ese lapso es posterior al inicio de las relaciones, o secundaria, cuando es posterior a la última gestación.

De acuerdo con esta definición, un total de 65 pacientes tenían esterilidad primaria y en 18 más era secundaria (Cuadro No. 3). Sin embargo, en 25 casos se comenzó el tratamiento antes de los tres años, debido a que presentaban amenorrea con curvas de temperatura basal francamente monofásicas. En los cuadros 4 y 5 pueden observarse el tiempo de duración de la esterilidad en todo el grupo. En cada pareja se efectuaron estudios orientados a excluir otras causas de esterilidad. La selección de las enfermas para el tratamiento se fundamentó en el diagnóstico de Ovarios Poliquísticos o en la presencia de una buena actividad estrogénica, cuando el diagnóstico fué incierto. En cada caso se prescribió el Citrato de Clomifén a partir del quinto día de sangrado menstrual por privación o espontáneo, en dosis de 50 mgs diarios durante cinco días. Se recomendaron relaciones sexuales a la pareja en los días doce, catorce y dieciseis después de comenzar el tratamiento y se indicó curva de temperatura ba-

sal con objeto de valorar ovulación.

III. RESULTADOS

III. RESULTADOS

Se administraron un total de 283 ciclos en los cuales el 45% fueron ovulatorios, el 35.6% anovulatorios y los restantes no pudieron valorarse, ya sea porque la curva de temperatura basal no fué concluyente o las pacientes olvidaron tomarla (cuadro No. 6).

De las 83 enfermas tratadas un grupo de 34 logró el embarazo (41%) cuadro No. 7. La mayoría de ellos se lograron durante los dos primeros ciclos, pero en algunos casos fué necesario prolongar el tratamiento (cuadro No. 8). Antes de valorar los resultados de los embarazos, excluimos una de las enfermas debido a que abandonó la consulta cuando cursaba la décimosexta semana de gestación e ignoramos su evolución posterior. Señalado lo anterior la pérdida fetal en el primer trimestre representó el 21%; en un caso más se encontró un embarazo molar y los demás productos nacieron sanos a partir de la trigésima séptima semana (cuadro No. 9). De estas últimas, el nacimiento se resolvió por parto en doce casos -

y por vía abdominal en otros trece (cuadro No. 10). Las distocias del parto pueden verse en el cuadro No. 11 y en el siguiente la indicación de las cesáreas. Esta indicación fué por sufrimiento fetal en tres casos y en otro más por toxemia severa; ninguno de estos productos presentó problemas neonatales y su calificación de Apgar fué superior a ocho. En las demás pacientes se eligió la cesárea debido a una indicación obstétrica pura (cuadro No. 12). Las razones para la aplicación de fórceps en cuatro de las pacientes pueden verse en el cuadro No. 13. La inducción del trabajo de parto se llevó a cabo en dos enfermas por una ruptura prematura de membranas.

IV. DISCUSSION

IV. DISCUSION

De acuerdo con los resultados que hemos presentado la frecuencia de ovulación lograda con el Citrato de Clomifén (45%) resulta baja, si se relaciona con el promedio del 70% que ha sido reportado (5). Ello puede obedecer a que la única guía con que contamos para juzgar la función ovulatoria fué la curva de temperatura basal, la cual en 28% de los casos fué dudosa o no pudo valorarse. Es factible que en este grupo pudieran encontrarse algunas pacientes que presentaron ovulación. Creemos que si la hubiéramos asociado con otros estudios, principalmente con la determinación de progesterona en plasma, el número de ciclos ovulatorios sería mayor del encontrado.

El 41% de embarazos que se obtuvieron, lo podemos considerar óptimo para este tipo de tratamiento, puesto que el rango, según Jewelewicz (6), oscila del 27 al 40%. Suponemos que los buenos resultados se deben a razones diversas, -

entre ellas las más importantes: Primero.- Adecuada selección de las pacientes antes del tratamiento, ya que en la mayoría se hizo el diagnóstico de Ovarios Poliquísticos o cuando menos, se garantizó una buena actividad estrogénica en el grupo denominado "Amenorrea Idiopática". Segundo.- Una metodología satisfactoria en lo que se refiere a la programación de las relaciones sexuales de la pareja, así como a la fijación de las pacientes en la consulta mediante citas periódicas a los 35 días de iniciado cada ciclo. Tercero.- A la exclusión sistemática de otros factores de esterilidad, agregados a la pareja.

La mayor parte de las pacientes lograron el embarazo en los dos primeros ciclos de Clomifén, representando el 60% del total. Una observación similar es reportada por García y col. (7), quienes señalan también un 60% de embarazos en los dos primeros ciclos iniciales. Si consideramos los primeros cinco ciclos del tratamiento el 79% de nuestras pacientes había logrado embarazarse, y lo mismo ocurrió en el 84.2% de las pacientes reportadas por los autores antes mencionados. Parece un hecho confirmado que los

mejores resultados con el Clomifén se logran en las fases -
iniciales del tratamiento. No existe, hasta donde sabemos, -
una explicación satisfactoria para este fenómeno, aunque es
factible que la "reserva" hipofisiaria para gonadotropinas -
sea mejor al comenzar la terapia, sin embargo, no debemos -
olvidar que algunas enfermas pueden quedar ambarazadas en -
etapas posteriores. En nuestra serie se lograron siete emba -
razos después del quinto ciclo, lo que significa el 20%. --
Desde el punto de vista práctico creemos que deben adminis -
trarse un máximo de siete ciclos, ya que en este lapso de -
tratamiento se obtuvieron el 94% de los embarazos. Aunque -
la frecuencia de embarazo lograda en nuestra serie es acep -
table, es evidente que la frecuencia de pérdida fetal en el
primer trimestre es muy alta, ya que representó el 21%. La -
elevada frecuencia de aborto ha sido observada por otros --
autores en relación al tratamiento con Citrato de Clomifén -
(6,7,8); y es factible que esté relacionada con un cuerpo -
lúteo deficiente en las primeras semanas de gestación. Es -
sabido que alrededor de la mitad de las enfermas tratadas -
muestran biópsias de endometrio con cambios secretores ina -
decuados y curvas de progesterona plasmática poco elevadas-

y de corta duración, compatibles con cuerpos lúteos deficientes (7,9).

Otra causa que puede influir, es el hecho ya conocido de que en un grupo de pacientes con amenorrea y defectos de la ovulación que logran el embarazo, a través de distintos medios terapéuticos o espontáneamente, la frecuencia de aborto es ya por sí más elevada, si se compara con la población general (8). Sin embargo, García y col. (7), señalan una pérdida fetal de 25.3% bajo tratamiento con Clomifén, -- pero en las pacientes tratadas que posteriormente lograron -- embarazos espontáneos, la frecuencia disminuyó a solo 10%, -- lo que puede considerarse propio para la población general. Esta observación sugiere que la causa principal del aborto -- puede ser de origen endócrino y en relación directa con el -- medicamento.

De los 25 embarazos que evolucionaron hasta el tercer trimestre, un total de seis presentaron complicaciones -- del tipo de ruptura prematura de membranas, toxemia severa o

parto prematuro. Nos parece reducida la casuística para poder extraer conclusiones de algún valor. No obstante, la opinión de diversos investigadores coinciden en que la mayoría de los embarazos de término obtenidos con el Clomifén evolucionan normalmente, sin complicaciones especiales.

La frecuencia de embarazo múltiple que se observa con el Clomifén es alrededor del 7% (10) pero en nuestra serie no se presentó ninguno, quizá porque empleamos dosis conservadoras del fármaco. Los veinticinco productos que nacieron de la trigésima-séptima semana en adelante tuvieron un Apgar satisfactorio y se calificaron como normales, incluyendo los tres que se habían diagnosticado con sufrimiento fe-tal.

V. CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

De nuestra experiencia con el Citrato de Clomifén en el tratamiento de la esterilidad anovulatoria podemos -- concluir que resuelve este problema en el 41% de las pacientes. Los resultados son mejores en la medida que se hace -- una adecuada selección de las pacientes, se utiliza una correcta metodología durante el tratamiento y se excluyen -- otros factores agregados a esterilidad. Coincidimos con -- otros autores en que existe una elevada pérdida fetal durante el primer trimestre, pero los embarazos que logran sobrepasarlo, que son alrededor del 80%, evolucionan sin complicaciones específicas y los productos nacen sin problemas -- neonatales, a excepción de las que ya se esperan en una población general. El 94% de los embarazos ocurrió en los primeros siete ciclos de tratamiento con una incidencia de 64% en el curso de los dos primeros.

VI. CUADROS

VI. C U A D R O S

CUADRO No. 1

PACIENTES TRATADAS CON CITRATO DE CLOMIFEN

1).- SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS	71
2).- AMENORREA IDIOPATICA	12
TOTAL	83

CUADRO No. 2

PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO DEL SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS.

<u>METODO</u>	<u>No. de Casos</u>	<u>%</u>
NEUMOPELVIGRAFIA	50	70.4
LAPAROSCOPIAS	8	11.2
AMBOS	13	18.3
TOTAL:	71	

CUADRO No. 3

ESTERILIDAD	PRIMARIA	SECUNDARIA
	No.de Casos	No.de Casos.
1).- SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS (71 CASOS)	55	16
2).- AMENORREA IDIOPATICA (12 CASOS)	10	2
TOTAL	65	18

CUADRO No. 4

AGRUPACION POR AÑOS DE ESTERILIDAD

SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS

AÑOS DE ESTERILIDAD	1	2	3	4	5	6	7	8	TOTAL
PRIMARIA	7	14	17	6	7	3	-	1	55
SECUNDARIA	2	2	9	1	1	1	-	-	16
TOTAL	9	16	26	7	8	4	-	1	71

MINIMO: 1 MAXIMO: 8

CUADRO No. 5

AGRUPACION POR AÑOS DE ESTERILIDAD

AMENORREA IDIOPATICA

AÑOS DE ESTERILIDAD	1	2	3	4	5	6	TOTAL
PRIMARIA	4	4	1	-	1	-	10
SECUNDARIA	-	1	-	1	-	-	2
TOTAL	4	5	1	1	1	-	12

MINIMO: 1 MAXIMO: 5

CUADRO No. 6

CICLOS DE CITRATO DE CLOMIFEN ADMINISTRADOS

(83 PACIENTES)

TIPO DE CICLO	No. DE CICLOS	%
OVULATORIOS	116	45.0
ANOVULATORIOS	101	35.6
NO CONCLUYENTES	42	14.8
NO VALORADOS	24	8.4
TOTAL	283	

CUADRO No.

<u>EMBARAZOS</u>	No. EMBARAZOS	%
SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS (71 CASOS)	27	38.0
AMENORREA IDIOPATICA (12 CASOS)	7	58.3
TOTAL (83 CASOS)	34	41.0

CUADRO No. 8

NUMERO DEL CICLO EN QUE OCURRIO EL EMBARAZO

No. CICLO	No. EMBARAZOS	%
1	10	29.4
2	12	35.2
3	4	11.7
4	1	2.9
5	-	-
6	3	8.8
7	2	5.8
8	-	-
9	1	2.9
10	1	2.9
TOTAL	34	79

CUADRO No. 9

CARACTERISTICAS DE LOS EMBARAZOS

	No.	%
DE TERMINO (PRODUCTOS VIVOS)	23	67.6
PREMATUROS (PRODUCTOS VIVOS)	2	5.8
HUEVO MUERTO Y RETENIDO	4	11.7
ABORTOS	3	8.8
EMBARAZO MOLAR	1	2.9
SIGUEN EMBARAZADAS	1	
TOTAL	34	

CUADRO No. 10

ATENCION OBSTETRICA

(25 NACIDOS VIVOS)

PARTOS EUTOCICOS	6
PARTOS DISTOCICOS	6
CESAREAS	13
TOTAL	25

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO No. 11

<u>PARTOS DISTOCICOS</u>	No.
FORCEPS	4
INDUCCION	2
TOTAL	6

CUADRO No. 12

<u>CESAREAS</u>	
INDICACION.	
SUFRIMIENTO FETAL	3
TOXEMIA SEVERA	1
DESPROPORCION CEFALOPELVICA	5
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS	3
PRESENTACION PELVICA	1
TOTAL	13

VII. REFERENCIAS

VII. REFERENCIAS

- 1.- Effects of Ethamoxytriphetol, MRL-37 and Clomiphene on reproductions in rats. BARNES E.L; MEYER K.R. Fertil & Steril 13: 472, 1962.
- 2.- Induction of Ovulation with M.R.L.- 41. Preliminary Report. GREENBLATT, R; BARFIELD, E.W., JUNGORK, E.C. and ROY W.R., J.A.M.A. 178: 101, 1961.
- 3.- Effect of Clomiphene on the uptake of estradiol by the anterior hipothalamus and hipophysis. Kato, J. Kobayashi-T, Ville, A.C. Endocrinol. 82:1049, 1968.
- 4.- Clomiphene Citrate in the management of anovulatory uterine bleeding. Puebla, R.A., Greenblatt R.B.- J. Clin Endocr. 24: 863-6 Sept. 64.
- 5.- Further clinical experience with Clomiphene Citrate. Macgregor H.A, Johnson E.J., Bande A.C. Fertil Steril. 19: 616, 1968.
- 6.- Management of infertility resulting from anovulation. Jewelewicz, R. Amer. J. Obstet Gynecol. 122:909, 1975.
- 7.- The use of Clomiphene Citrate. García, J., Seegar Jones G.; Wentz C.A. Fertil & Steril. 28: 707, 1977.

- 8.- Clomiphene. Bishop. F.M.P. Br. Med. Bull. 26: 22, 1970.
- 9.- Plasma progesterone estimation in infertile woman and in women under treatment with Clomiphene and chorionic gonadotrophin. EWA RADWANSKA, AND G.I.M. SWYER. J. Obstet Gynaecol Br. Commonw. 81:107-12, Feb. 74.
- 10.- Induction of ovulation with Clomiphene Citrate, en Behrman S.J., and Kistner, R.W., editors: Progress in Infertility 1968, Boston, Little, Brown & Company, P. 407.