

11217

2
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

**HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No 2
CENTRO MEDICO NACIONAL
I. M. S. S.**

**“OPTIMIZACION DEL TRATAMIENTO INDUCTOR DE LA
OVULACION CON CLOMIFEN”**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A:

Dr. Wellington Aguirre Solis

ASESOR DE TESIS

Dr. Daniel Lee Benítez



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALSA FE CORONA**

1982 - 1985



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.

C O N T E N I D O :

- I INTRODUCCION
- II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.
- III HIPOTESIS.
- IV OBJETIVOS
- V MATERIAL Y METODOS
- VI RESULTADOS
- VII DISCUSION
- VIII BIBLIOGRAFIA.

I.- INTRODUCCION

El clomifen es uno de los fármacos más importantes incorporados a la Ginecología Endócrina en los últimos dos decenios. Fueron Greembatt y cols^{1,2} en 1961, los primeros -- en informar los resultados obtenidos al administrar MRL-41- (Clomifen de Merrel Dow Pharmaceuticals Inc.) como inductor de la ovulación a un grupo de pacientes con amenorrea y esterilidad, y al mismo tiempo establecer los lineamientos -- preliminares sobre sus indicaciones, probables mecanismos - y sitios de acción, y esquema de administración.

Kistner y Smith^{3,4} en 1960, también utilizaron un análogo del clomifen el MER-25 en mujeres con anovulación o con hiperplasia de endometrio, reportando su utilidad como inductor de la ovulación, y sus efectos antiestrogénicos a nivel de endometrio. Sin embargo el clomifen y especialmente sus análogos, se conocían tiempo atrás cuando fue sintetizado por Allen y Palopoli⁵ en 1959, realizandose desde entonces ensayos de su actividad biológica en animales de experimentación, evidenciando actividad estrogénica leve, antiestrogénica moderada y un efecto inhibitor sobre función gonodotrófica hipofisiaria; que le confería propiedades anti-conceptivas al inhibir la ovulación⁶. Al extenderse los ensayos a la especie humana se encontró que en la mujer contrariamente a lo esperado estimulaba la función ovárica, indicandose desde entonces su utilización y continua investigación como inductor de la ovulación.

Hasta la fecha múltiples han sido las contribuciones sobre la experiencia clínica obtenida con este fármaco tan ampliamente utilizado como inductor de la ovulación, a pesar de lo cual, todavía no se encuentra claramente definidos -- sus mecanismos y sitios de acción, y sus efectos antiestrogénicos sobre aparato reproductor.

El clomifen es un fármaco sintético no esteroide con una denominación química que corresponde al 2-[p₂(2-cloro-1-2-citrato dehidrogenado de difenilvinil)fenoxi] trietilamina. Fig.1. Es un fármaco derivado del trifenil etileno⁷, del cual también se derivan otros compuestos como el clorotrianiseno (TACE), tamoxifen, etc. que poseen propiedades antiestrogénicas y que también se han utilizado como inductores de la ovulación sin igualar o superar los resultados obtenidos con el clomifen^{8,9}. Es una sal hidrosoluble mezcla de sus isómeros Cis y Trans, que administrada por vía oral se absorbe rápidamente en tracto digestivo, se metaboliza a nivel hepático eliminándose por la bilis a las heces. Se ha determinado en forma experimental que la vida media del clomifen es de aproximadamente 24 a 48 h. cuando se administra por vía parenteral a ratas y monos respectivamente, en el humano se excreta aproximadamente el 51% de la dosis después de 5-6 días de sus administración oral, pero pueden encontrarse rastros del fármaco hasta 6 semanas después^{7,10}.

Ya se mencionó que los mecanismos y sitios específicos de acción del clomifen todavía permanecen inciertos, pero -

existen evidencias suficientes para suponer que su efecto - como inductor de la ovulación es la suma de los efectos directos del fármaco sobre los distintos niveles del eje hipotálamo hipófisis ovario^{11,12}. Se ha demostrado que el clomifén marcado con radioisotopos tiene afinidad por los receptores estrogénicos de diferentes órganos como: hígado, suprarrenal, ovario, útero, mama, hipófisis, hipotálamo; compitiendo por estos y desplazando a los estrógenos a nivel citoplasmático^{12,13,14,15,16}. Este efecto a nivel hipotalámico se llevaría a cabo en receptores localizados en áreas paraventriculares y del núcleo arcuato^{17,18} traduciendo en un bloqueo del mecanismo de retroalimentación negativo - que ejercen los estrógenos endógenos sobre este centro regulador gonadotrófico y que se manifestaría por un incremento en la secreción del factor liberador de gonadotropinas - (GnRH)^{19,20}, que estimularía hipófisis anterior incrementando la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH).

A nivel de hipófisis parece que el clomifén tiene un efecto no mediado por el incremento previo en la secreción de GnRH^{21,22}. Este efecto, también relacionado con la afinidad del fármaco por los receptores estrogénicos a ese nivel^{23,24}, se ejercería por un estímulo directo sobre gonadotrofos para la secreción de LH y en menor grado de FSH, efecto que se presentaría aún bajo concentraciones menores del fármaco que las estimadas para actuar sobre hipotálamo, tenien

do además un efecto más prolongado^{25,26}.

Adicionalmente se ha observado que podría existir un efecto "estrogénico" del clomifen a nivel de hipófisis sensibilizando los gonadotrofos a la acción de GnRH lo que incrementaría aún más la secreción de gonadotrofinas^{12,27}.

El efecto del clomifen a nivel ovárico y especialmente en sus diferentes compartimentos es poco conocido. Se supone que puede interferir en la esteroidogénesis ocasionando disminución en los niveles estrogénicos, lo cual activaría el mecanismo de retroalimentación negativo de hipotálamo -- e hipófisis, incrementándose finalmente la secreción de gonadotrofinas^{28,29}. Contrariamente, otros informes demuestran que el clomifen incrementa la biosíntesis de estrógenos a partir de precursores androgénicos³⁰ y más aún otros autores refieren que activa la aromatización a nivel de la granulosa sinergizando la acción de FSH a este nivel, con el consecuente incremento en los niveles estrogénicos^{31,32}.

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde que fue dado a conocer el citrato de clomifen como inductor de la ovulación^{1,2}, se ha recomendado su administración a una dosis máxima de 200mg X día X 5 días. Con estas dosis el éxito en cuanto a inducción de la ovulación ha oscilado entre 50 a 83% y se ha logrado el embarazo en un 11 a 43%^{33,34,35,36,37,38,39,40,41}. La frecuencia con la que estas pacientes abortan se encuentra entre el 10 al 26%

34,36,39,40,42,43,44.

Los argumentos científicos en los cuales se ha fundamentado esta limitación en las dosis del clomifen no se encuentran bien definidos en la literatura mundial. Se han esgrimido argumentos tales como riesgo de sobrestimulación ovárica a dosis mayores^{33,42,43,45,46}, riesgo de bloqueo del efecto biológico de los estrógenos en moco cervical^{47,48,49,50} y en endometrio^{45,47,51,52}. También se han informado factores de riesgo en relación a teratogenicidad^{53,54,55} y reacciones secundarias importantes de intolerancia al fármaco^{33,45,56,57}.

Con el propósito de incrementar el éxito en cuanto a inducción de la ovulación y consecución del embarazo en pacientes con anovulación crónica, se han recomendado diversos esquemas terapéuticos asociando al clomifen otros inductores de la ovulación como: gonadotrofinas hipofisarias de mujer post-menopáusica (hMG)^{58,59,60,61}, gonadotrofina coriónica (hCG)^{62,63,64,65}, hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)^{66,67,68,69}, corticoesteroides (C)^{70,71,72,73} y estrógenos (E)^{74,75,76}, sin embargo la mejoría ha sido mínima.

Hasta la fecha no existe ningún informe en la literatura mundial en la cual se incrementen las dosis de clomifen por arriba de 250mg X día X 5 días en forma progresiva de acuerdo a la respuesta ovárica en pacientes que no responden a dosis máximas recomendadas.

III.- HIPOTESIS

En terminos generales se sabe que existe una relación directa entre la dosis de clomifen utilizada y la respuesta ovárica, tanto en mujeres con ciclos menstruales normales, - como con anovulación crónica, de manera que a mayor dosis,- mayor respuesta. Consecuentemente parece lógico suponer, que las pacientes que no responden en forma adecuada a la dosis máxima recomendada de 200mg X día X 5 días pudieran responder satisfactoriamente a una dosis mayor e incrementar el porcentaje de buena respuesta ovárica y consecución del embarazo .

IV .- OBJETIVOS DEL TRABAJO

- 1.- Mejorar la respuesta ovárica en las pacientes -- tratadas con clomifen, con el propósito no solo - de inducir la ovulación, si_no también de garanti- zar el crecimiento y desarrollo folicular adecua- do, con la posterior formación de un cuerpo lúteo suficiente; sin asociar otros inductores de la -- ovulación que tornan más laborioso y riesgoso el tratamiento.
- 2.- Evitar la inducción de ciclos anovulatorios y/o - de fase lútea insuficiente que pueden ser causa - de esterilidad persistente y/o aborto.

V.- MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 160 pacientes con anovulación crónica - por síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) o desequilibrio idiopático del eje hipotálamo hipófisis ovario (DIEHHO), en las cuales se descartaron otras causas de anovulación crónica tales como: insuficiencia ovárica primaria o secundaria, hiperprolactinemia, tiroidiopatías, hiperplasia suprarrenal - congénita o adquirida, tumores funcionantes de ovario, su - prarrenal, hipófisis etc.

El diagnóstico de SOPQ o DIEHHO se estableció median - te estudio clínico y hormonal, cuantificando en suero LH, - FSH, estrógenos totales (ET), progesterona (P), androstendio na (A), testosterona (T), cortisol (C), prolactina (PRL), - tiroxina (T4) y hormona estimulante de tiroides (TSH) por - radioinmunoanálisis (RIA). Todas las pacientes tenían histe rosalpingografía y dos análisis de semen del conyuge norma les; ninguna tenía evidencias clínicas ni de laboratorio de infección cérvico vaginal al inicio del estudio.

El tiempo de esterilidad, en las 160 pacientes, osciló de 1 a 17 años; 109 cursaban con esterilidad primaria de 1 a 17 años y 51 con esterilidad secundaria de 1 a 9 años de duración (Fig 2). 90 pacientes cursaban con alteraciones - menstruales del tipo de la opsomenorrea alternando con pe - ríodos de amenorrea, 23 oligomenorrea, 12 con amenorrea, 18 con hipermenorrea y 17 con polimenorrea (Tabla 1). 26 (16.2%)

de las 160 pacientes habían sido tratadas anteriormente -- en otros hospitales con clomifen, hasta dosis máximas de -- 150mg X día X 5 días sin lograr respuesta ovulatoria, por lo que fueron enviadas a nuestro hospital.

Todas las pacientes fueron sometidas al siguiente programa terapéutico: una vez establecido el diagnóstico de anovulación crónica por SOPQ o DIEHHO, se inició el tratamiento con clomifen a la dosis de 100mg diarios en todas las pacientes. La razón por la cual no se utilizaron 50mg diarios como dosis inicial es debido a que con estas dosis es frecuente la inducción de ciclos anovulatorios y/o de fase lútea insuficiente. En las mujeres que menstruaban, se administró el clomifen a partir del momento en el que se suspendió el sangrado menstrual (4o. ó 5o. día del ciclo). En las pacientes con amenorrea, se inició su administración en cualquier momento sin inducir sangrado menstrual con hormonales y descartando previamente la existencia de embarazo, mediante la cuantificación de gonadotropina coriónica (hCG) por (RIA).

Una vez iniciado el tratamiento con clomifen, se tomaron muestras de sangre cada cinco días a partir de la suspensión del fármaco hasta que la paciente tuvo su siguiente sangrado menstrual para cuantificar P y valorar respuesta ovárica^{77,78,79}. Sin embargo, no se cuantificó la P en todas las muestras, una vez que la paciente tuvo su siguiente sangrado menstrual; únicamente se seleccionaron retrospecti

vamente las muestras en suero que fueron tomadas entre los días 4 a 10 previos al siguiente sangrado menstrual. Las -- muestras de sangre fueron centrifugadas a los 30 minutos de haberse tomado, para separar el suero y éste fue congelado a - 20°C, hasta su procesamiento. La P fue cuantificada por RIA⁸⁰, utilizando un anticuerpo contra progesterona -11,3-BSA de Hypolab Suiza y ³H progesterona de New England Nuclear Corporation; el Standar de progesterona fue obtenido de Steraloids. En ninguna paciente se valoró el grado de respuesta ovárica mediante curva de temperatura basal (CTB), biopsia de endometrio (BE), ni pregnandiol urinario.

De acuerdo a la concentración sérica de progesterona - en esos días, se clasificó la respuesta ovárica en buena, - regular, mala y nula (Tabla 2):

En función del tipo de respuesta a la dosis inicial de 100 mg, se seleccionó la dosis para el siguiente ciclo, siguiendo los criterios que se expresan a continuación y que se resumen en la Tabla 3 y Fig 3.

- a) Si la respuesta fue BUENA ($>10\text{ng/ml}$ de P) se continuó con igual dosis en cada ciclo, hasta la consecución del embarazo sin limitar el número de ciclos.
- b) Si la respuesta fue REGULAR (5 a 10ng/ml de P), se incrementó la dosis a 150mg diarios durante 5 días para mejorar respuesta ovárica.
- c) Si la respuesta fue MALA ($<5\text{ng/ml}$ de P), se incrementó

la dosis a 200mg diarios durante cinco días.

- d) Si la respuesta fue NULA (no hubo elevación de P y no menstruó la paciente a los 40 días de suspendido el clomifen), se incrementó la dosis a 300 mg diarios por 5 - días. Si con esta dosis no hubo tampoco respuesta, se incrementó el número de días en forma progresiva de 5 a 8, 10 y 15 días en cada ciclo subsecuente, con la misma dosis diaria.

El esquema descrito fue modificado en algunas pacientes que presentaron efectos indeseables con 200mg X día, sin incrementarse la dosis diaria; si no exclusivamente el número de días de administración.

A todas las pacientes que tenían sobreproducción de andrógenos que puede actuar como factor de anovulación crónica^{73,81,82,83}, se administró prednisona por vía oral a la dosis de 10mg diarios.

Las pacientes que tenían más de 6 ciclos ovulatorios con buena respuesta y no se embarazaban, fueron sometidas a investigación de otros posibles factores de esterilidad conyugal, que eran normales al inicio del programa y que pudieron haberse alterado durante el curso del tratamiento. Sin suspender la administración del clomifen, se efectuó nuevo examen ginecológico, análisis de semen, espermocultivo, cultivo cérvico vaginal, examen post-coito (Simms Hühner) y estudio de factores inmunológicos (kibrick e Isojima). Si todos estos estudios fueron normales se efectuó laparoscopia para -

investigar posible endometriosis, ratificar permeabilidad-tubaria e investigar posible síndrome del folículo luteinizado no roto (SFLNR) como causa de esterilidad^{84,85,86}.

En 72 pacientes se investigó también correlación entre el grado de la respuesta ovárica al clomifen y el índice de masa corporal ($IMC = \frac{\text{Peso Kg.}}{(\text{Talla m})^2}$), ya que se ha mencionado en la literatura una relación directa entre ambos parámetros^{87,88}.

A las pacientes que no respondieron a la dosis máxima de 300mg X día X 5 días, se agregó al tratamiento alguno de los siguientes estrógenos: benzoato de estradiol, valeriana to de estradiol, o estrógenos conjugados, de acuerdo al esquema mencionado en la Tabla 4, con el propósito de sinergizar la respuesta ovárica al clomifen^{74,76}.

Con la finalidad de abatir la frecuencia de abortos en este tipo de pacientes, cuya frecuencia se ha descrito hasta en un 26%^{55,89}, se dividieron las pacientes al azar en dos grupos: A y B. Al grupo A se le administró clormadinona por vía oral a la dosis de 18 mg diarios desde el momento de establecerse el diagnóstico del embarazo, hasta la semana 14, para investigar la posible acción benéfica de este tratamiento sobre la insuficiencia lútea que se ha postulado como posible causa de aborto en pacientes tratadas con clomifen^{90,91,92}. Al grupo B no se administró clormadinona y constituyó el grupo control.

VI.- RESULTADOS

De las 160 pacientes estudiadas, 117 continuaron el tratamiento y 43 lo abandonaron por razones personales. De estas 117 pacientes que continuaron, ovularon 108 (92.3%), se embarazaron 101 (86.3%); abortaron 11 (10.8%) y 7 (6.4%) continúan con ciclos menstruales ovulatorios sin lograr embarazo. Solo 9 (7.6%) de las 117 pacientes que continuaron el tratamiento no ovularon con las dosis máximas utilizadas (300mg X día X 15 días) (Tabla 5).

En las 117 pacientes se administraron un total de 960-ciclos, 732 fueron ciclos ovulatorios y 228 anovulatorios. De los 732 ciclos ovulatorios 521 fueron clasificados como de buena respuesta (71.1%), 146 de regular respuesta (19.9%) y 65 de mala respuesta (8.9%) (Tabla 6).

En la Fig. 4 se muestra la duración de los 732 ciclos ovulatorios en relación con la dosis de clomifen administrada. Se aprecia que a mayor número de días de administración del fármaco, la duración del ciclo inducido fué mayor. Las pacientes que recibieron el clomifen por 5 días tuvieron ciclos con una duración que varió entre 21 y 38 días ($28.2 \pm 3.0 \bar{X}$ S.D.). las que recibieron el fármaco por 8 días tuvieron ciclos de 24 a 40 días de duración ($30.8 \pm 3.1 \bar{X}$ S.D.), en las que recibieron el clomifen por 10 días, sus ciclos duraron entre 25 y 40 días ($32.3 \pm 3.3 \bar{X}$ S.D.) y finalmente, en las que recibieron el fármaco por 15 días se presentaron ciclos con duración de 28 a 48 días ($34.7 \pm 4.5 \bar{X}$ S.D.) (Ta

bla 7). Ninguna paciente tuvo elevación de P durante el tiempo de administración del clomifen (Fig 5,6,7,8,9,10,11).

En la Fig 12 se ejemplifica con un caso la forma en la que se incrementó la dosis de clomifen en una paciente que no respondió a la dosis inicial de 100mg X día X 5 días --- (2X1X5) siguiendo el programa terapéutico señalado anteriormente hasta lograr ciclos ovulatorios con buena respuesta.

En la Tabla 8, se muestra la dosis de clomifen con la que se indujo la ovulación con buena respuesta ovárica -- (>10ng P) en las 117 pacientes que continuaron con el tratamiento. Como puede apreciarse con dosis menores de 200mgX día se logró inducir buena respuesta en solo 62 pacientes - que corresponden al 57.4%; el 42.6% restante (55 pacientes) tuvieron buena respuesta solo con dosis mayores. Dentro de este grupo se encontraban las pacientes que fueron enviadas a nuestro hospital por falla al clomifen con dosis menores a 200mg diarios X 5 días.

En la Tabla 9 se muestra la relación entre la dosis - del clomifen con la que se indujo la ovulación con buena respuesta y con la que se logró el embarazo. Se advierte que - con dosis menores a 200mg X día se logró el embarazo en 61 - pacientes (60.4%). Con el incremento progresivo en la dosis por arriba de 200 mg, se logró el embarazo en un 39.6% más.

En la Tabla 10 se muestra el ciclo ovulatorio en el cual se logró el embarazo en las 101 pacientes; más del 27% de

las pacientes se embarazaron a partir del sexto ciclo. 15 - de estas 101 pacientes que se embarazaron (14.8%) requirieron tratamiento antimicrobiano específico por haber presentado infección cérvico-vaginal en el curso del tratamiento.

Solamente 7 (6.4%) de las 108 pacientes en las que se logró inducir ovulación con buena respuesta, continúan con ciclos ovulatorios sin lograr embarazo hasta el momento de este análisis. Todas ellas se sometieron a investigación de otros factores de esterilidad, encontrando factor cérvico - vaginal recidivante en 6, factor tubo peritoneal en 3, factor masculino en 2, y problemas de sexualidad en 2 (Tabla 11). En todas se investigó la posible existencia de SFLNR, encontrándose estigma ovulatorio en 5 y ausencia de éste en 2, - por haberse realizado el estudio laparoscópico en etapa pre ovulatoria (desfasamiento con el momento post ovulatorio inmediato valorado mediante cuantificación de E y P).

De las pacientes que no ovularon a la dosis máxima utilizada, que fueron 9 (7.6%), 3 de ellas cursaban con SOPQ y las 6 restantes con DIEHHO. En la Tabla 12 se muestran las determinaciones hormonales de este grupo de pacientes, apreciándose que ninguna cursaba con sobreproducción de andrógenos, ni presentó respuesta adecuada a la administración de estrógenos asociados al clomifen (Valores normales de hormonas Tabla 13). Cuatro fueron tratadas con hMG lográndose inducir ovulación con buena respuesta; sin embargo el tratamiento se suspendió en estas y no pudo iniciarse en las cin

co restantes por falta del fármaco en la Institución y el país.

En las 72 pacientes en las que se investigó correlación entre el índice de masa corporal y la dosis requerida de clomifen para inducir la ovulación, no se demostró una relación directa entre ambos parámetros. Aún dividiendo el grupo de pacientes en normales y con sobrepeso (Fig 13) el índice de correlación fue $r=0.030216$ que es muy cercano a cero y establece una baja correlación (Tabla 14), se probó su significado estadístico en función al número de observaciones (72) utilizando la prueba de "T" de Student.

De las 101 pacientes que se embarazaron abortaron 11 (10.8%). Todos los abortos se presentaron entre la 1a. a 15a. semana del embarazo. En el grupo A que recibió clormadinona abortaron 3 (27.2%), y en el grupo B o control abortaron 8 (72.8%), diferencia estadísticamente significativa ($P<0.001$) (Tabla 15).

Únicamente 2 (1.9%) de las 101 pacientes que se embarazaron, tuvieron embarazo gemelar; una de ellas tenía antecedentes de embarazos múltiples.

Los efectos colaterales del clomifen, que se presentaron en las 117 pacientes tratadas, se muestra en la Tabla 16. Ninguno fue de magnitud importante para obligarnos a suspender el tratamiento, únicamente se disminuyeron las dosis diarias y se incrementó el número de días.

VII .- DISCUSION

El porcentaje de inducción de la ovulación logrado - en este grupo de pacientes (92.3%), es similar al observado en otros reportes previos en los cuales se ha logrado porcentajes hasta de 91.4%⁹³ inclusive con dosis menores a las utilizadas por nosotros. Sin embargo el aspecto de mayor interés de este trabajo es la consecución del embarazo en un 86.3% que es un porcentaje mucho mayor al informado en comunicaciones previas^{34,36,39,40,93}.

Es importante analizar si este elevado porcentaje de consecución del embarazo, fue debido al incremento progresivo en las dosis del clomifen o a otros factores asociados. Pensamos que ambos factores fueron determinantes.

Por una parte se sabe que el clomifen es capaz de inducir ciclos ovulatorios de fase lútea insuficiente que puede ser causa de esterilidad persistente^{94,95,96}. Esta situación fue observada por nosotros, ya que detectamos un 28% de ciclos ovulatorios con regular o mala respuesta, que se corrigieron incrementando la dosis. Acorde con lo anterior, en estas pacientes con fase lútea insuficiente, tal vez no se hubiese conseguido el embarazo si no se hubiera incrementado la dosis de clomifen para lograr una mejor respuesta ovárica. De hecho el 39.6% de las pacientes que se embarazaron, lo lograron con dosis mayores a 200mg X día X 5 días.

Otro de los aspectos que podría explicar el porcenta

je tan alto de consecución del embarazo, es el método utilizado para valorar la existencia de ovulación y el grado de función lútea. En la mayoría de los trabajos publicados al respecto, se utilizan como parámetros CTB, BE, y pregnandiol urinario, que valoran en forma menos confiable la existencia de ovulación, y el grado de respuesta post-ovulatoria^{97,98, 99,100}; en comparación con la cuantificación de P sérica con el esquema seguido por nosotros.

Un factor que también podría explicar el porcentaje tan elevado de embarazos, es la continuidad en el tratamiento, sin limitar el número de ciclos ovulatorios inducidos. Se ha considerado en informes previos que debe suspenderse el clomifeno, agregarse otros inductores de la ovulación cuando después de 6 ciclos ovulatorios no se logra el embarazo^{101, 102,103}. Nosotros no encontramos una razón convincente para ello y continuamos indefinidamente con la misma dosis una vez que logramos buena respuesta ovulatoria. Es posible que si hubiésemos limitado el número de ciclos administrados a 6, únicamente hubiésemos conseguido el 76.2% del total de embarazos, sin embargo el continuar en forma indefinida con estos ciclos ovulatorios, nos permitió incrementar el porcentaje final en un 23.7% más, logrando embarazos hasta en un ciclo 17; este hecho también ha sido observado por otros autores^{98,103}.

De todo lo anterior podemos colegir que tanto el incremento en la dosis del clomifeno como el número de ciclos ad-

ministrados fueron decisivos para lograr el porcentaje tan alto de embarazos.

Sin embargo, consideramos que también existieron otras causas coadyuvantes, como la administración simultánea de prednisona para suprimir la sobreproducción de andrógenos de origen suprarrenal en todas las pacientes con valores altos de A y/o T. Se sabe desde hace muchos años que la administración aislada de corticoesteroides en pacientes con sobreproducción de andrógenos logra corregir por sí misma la anovulación y esterilidad en un porcentaje importante de casos^{104,105}, hecho que es ratificado en informes recientes - utilizando dexametazona^{106,107}.

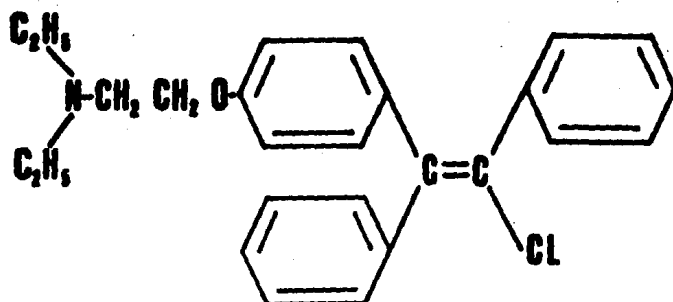
Uno de los argumentos esgrimidos en contra de la utilización de dosis altas de clomifen, ha sido el efecto antiestrogénico del fármaco sobre los efectores cérvico vaginales. Este efecto es motivo de controversia desde hace muchos años sin encontrarse hasta la fecha suficientemente clarificado. Existen informes en donde se menciona que existe alteración en la cantidad y calidad del moco cervical posterior a la administración de clomifen^{108,109}, sin embargo en otros trabajos no se encuentran estas alteraciones en un porcentaje importante de pacientes y más aún no se encuentran diferencias en la penetración espermática en moco cervical con buena o mala filantés^{49,110}. En nuestras pacientes la mejor evidencia de que las dosis altas de clomifen, siguiendo nuestro esquema, no alteran la penetración espermática en moco

cervical en el momento periovulatorio, es la consecución del embarazo en un porcentaje tan alto.

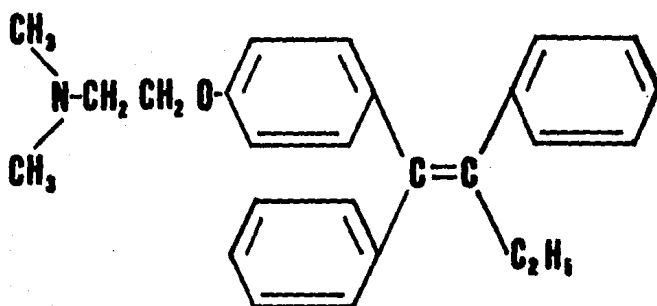
La coexistencia de otros factores de esterilidad asociados en un 85.7% de las pacientes que continúan sin embarazarse a pesar de tener ciclos ovulatorios con buena respuesta en el momento de este análisis, podría explicar por sí misma la persistencia de la esterilidad. De tal manera que si eliminásemos estas pacientes con otros factores de esterilidad asociados, el porcentaje final de embarazos logrados sería del 91.8%. Por otra parte, es importante enfatizar que en las 5 pacientes en las que se investigó el SFL NR en el momento biológico adecuado, encontramos estigma de ovulación por lo que podemos considerar que este síndrome no fue causa de esterilidad persistente.

La incidencia de abortos en nuestras pacientes fue baja (10.8%) en comparación con informes previos^{55,89,110}, en los cuales se han utilizado dosis menores de clomifen. Creemos que este aspecto está relacionado, al igual que la mayor incidencia de embarazos, con la eliminación de ciclos de fase lútea insuficiente. La frecuencia de abortos en pacientes tratadas con cloroprogesterona fue menor en comparación con el grupo control. Esta diferencia, que fue estadísticamente significativa, sugiere la conveniencia de utilizar progestágenos, en las pacientes en las que se logra el embarazo con clomifen.

CLOMIFEN



TAMOXIFEN



TACE

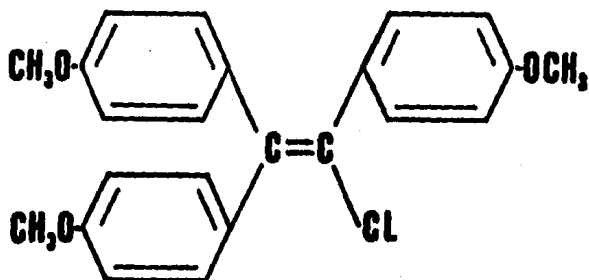
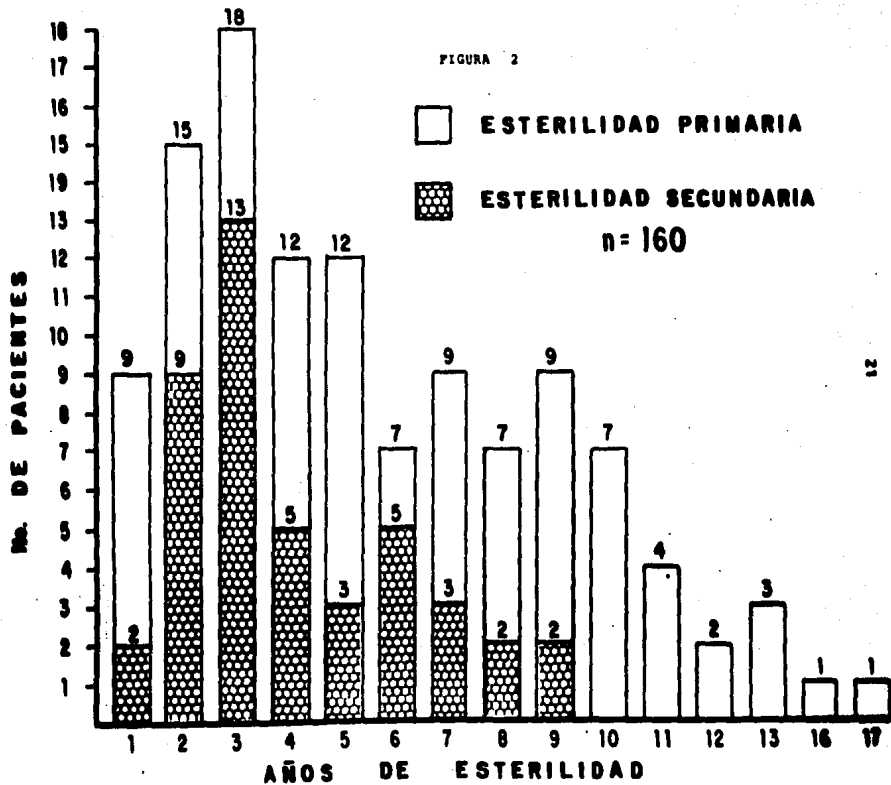


FIGURA 1



12

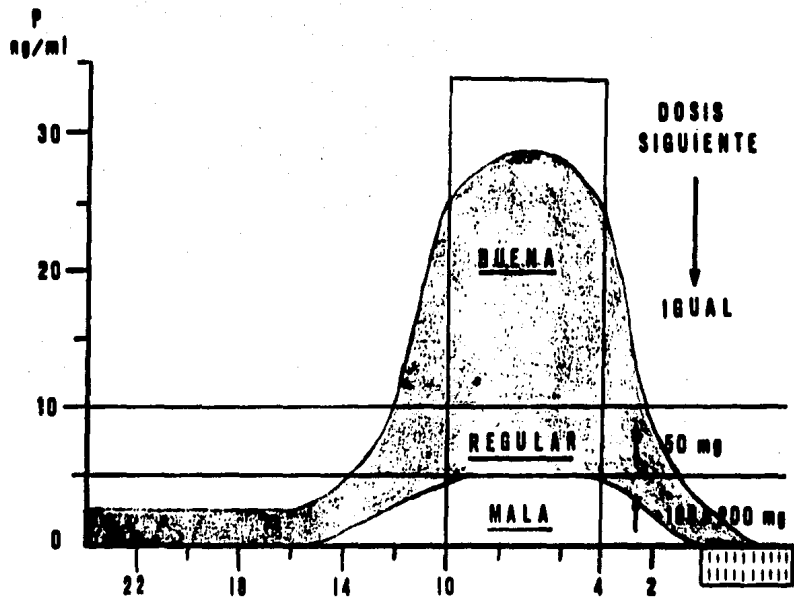


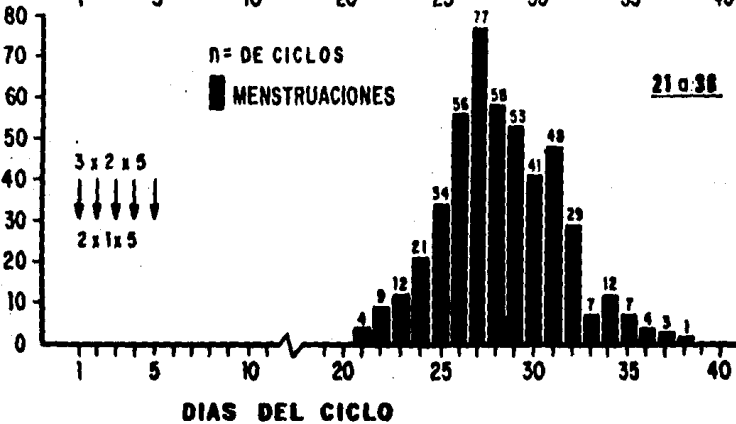
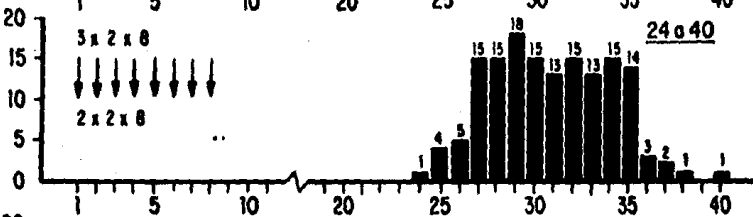
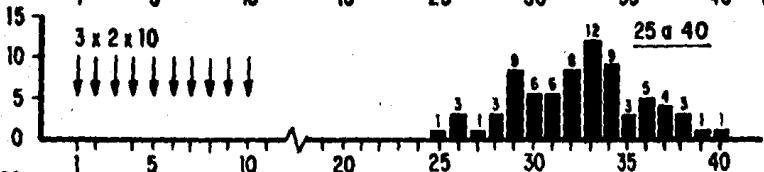
FIGURA 3
 DOSIS SUBSECUENTE DE CLOMIFEN EN
 FUNCION DE LA RESPUESTA OVARICA

FIGURA 4

No. de CICLOS

CLOMIFEN

28 a 48

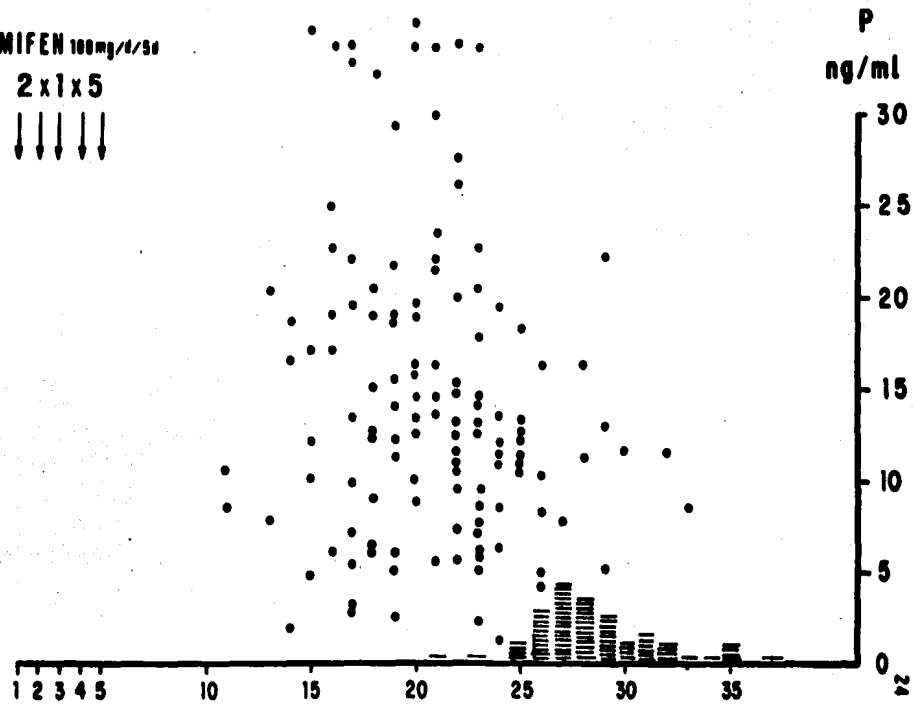


n = DE CICLOS
 ■ MENSTRUACIONES

DIAS DEL CICLO

CLOMIFEN 100mg/d/5d

2 x 1 x 5



DIAS DEL CICLO

FIGURA 5

(●) MUESTRA P

(←) ME INSTRUACION

CLOMIFEN 150 mg/d/5d

3 x 1 x 5

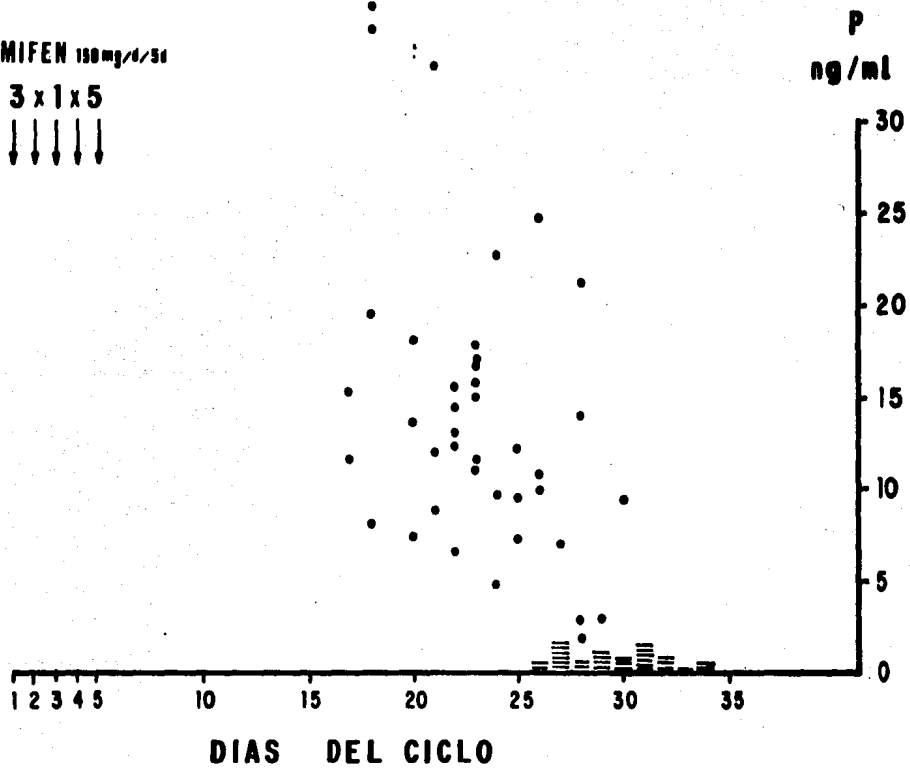
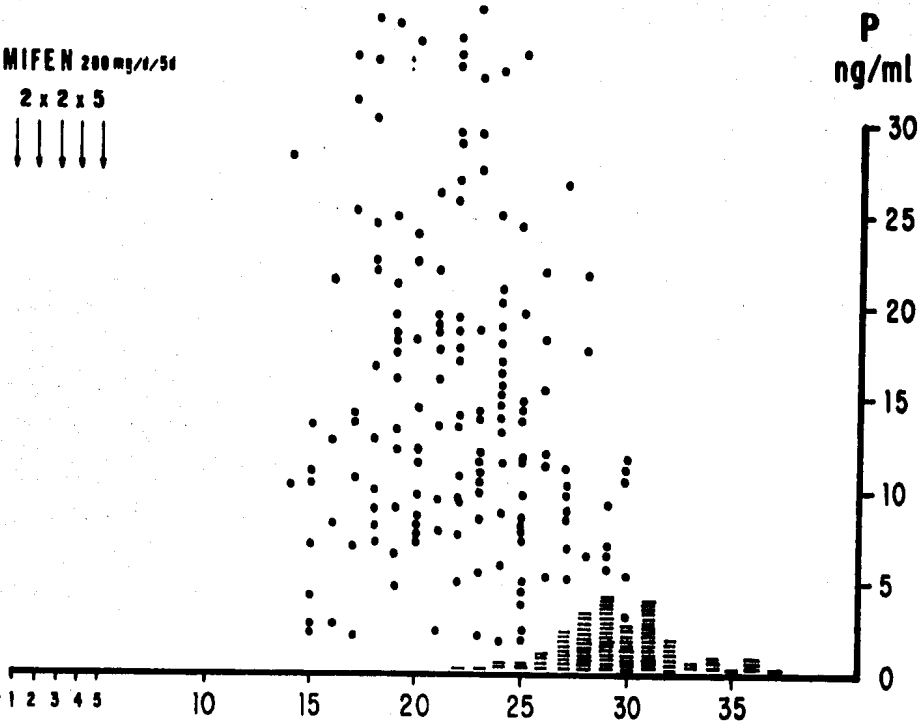


FIGURA 6

CLOMIFEN 200 mg/t/5d

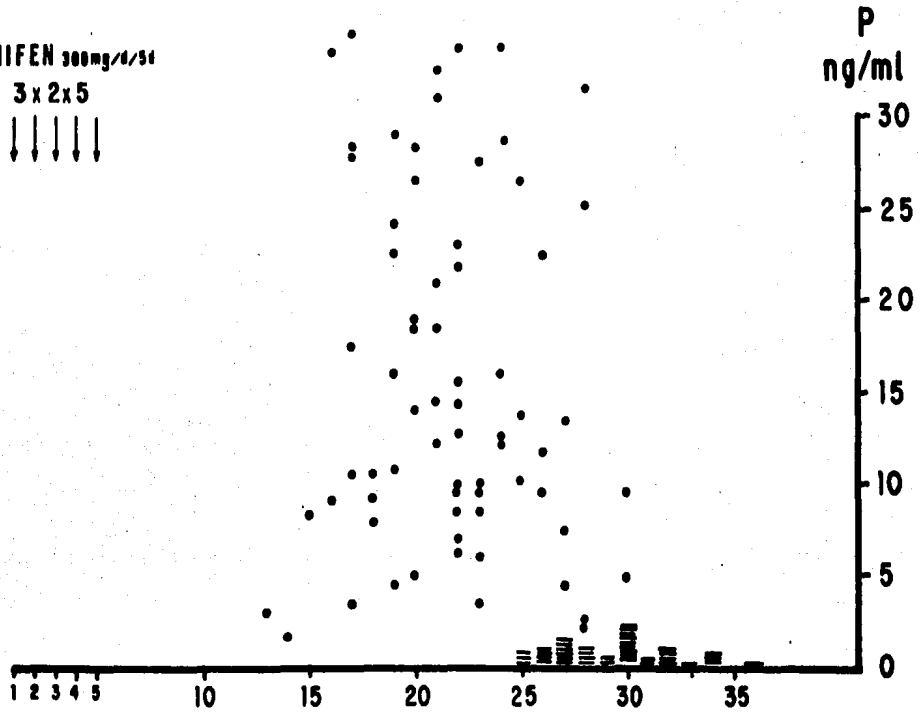
2 x 2 x 5



DIAS DEL CICLO

FIGURA 7

CLOMIFEN 300mg/d/5d
3 x 2x5
↓ ↓ ↓ ↓ ↓



DIAS DEL CICLO

FIGURA 8

CLOMIFEN 300mg/d/d

3 x 2 x 8

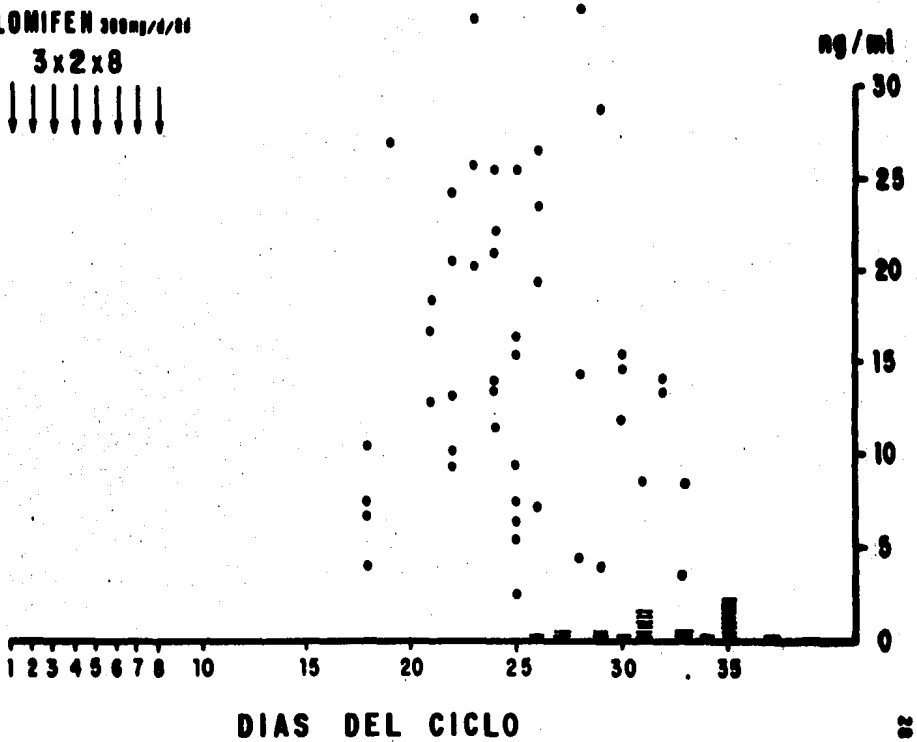


FIGURA 9

CLOMIFEN 300 mg/d/10d

3 x 2 x 10

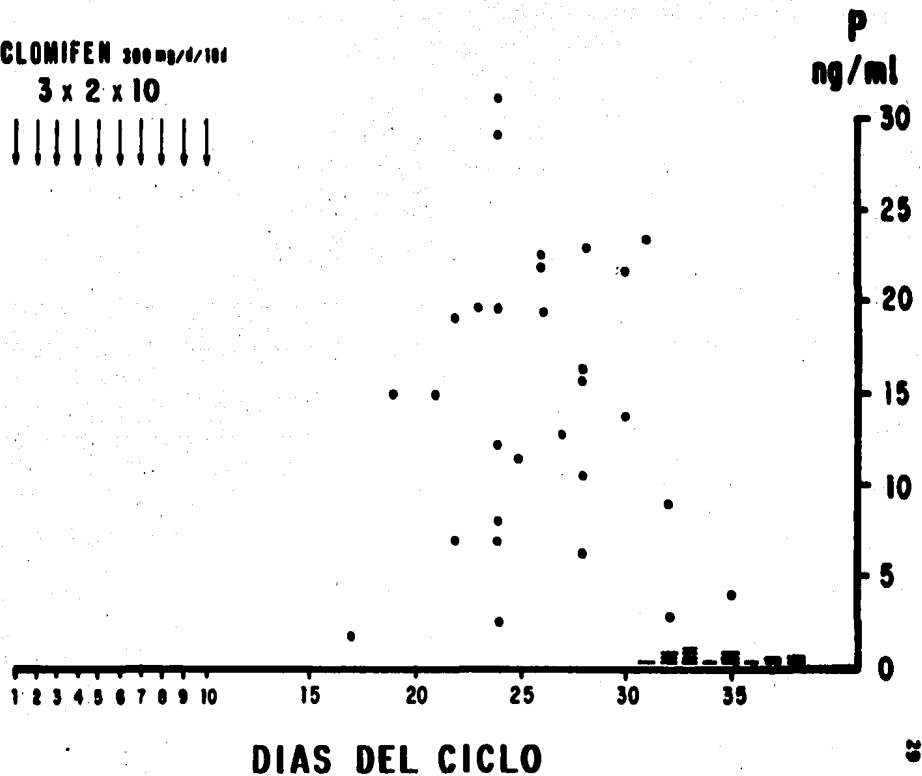


FIGURA 10

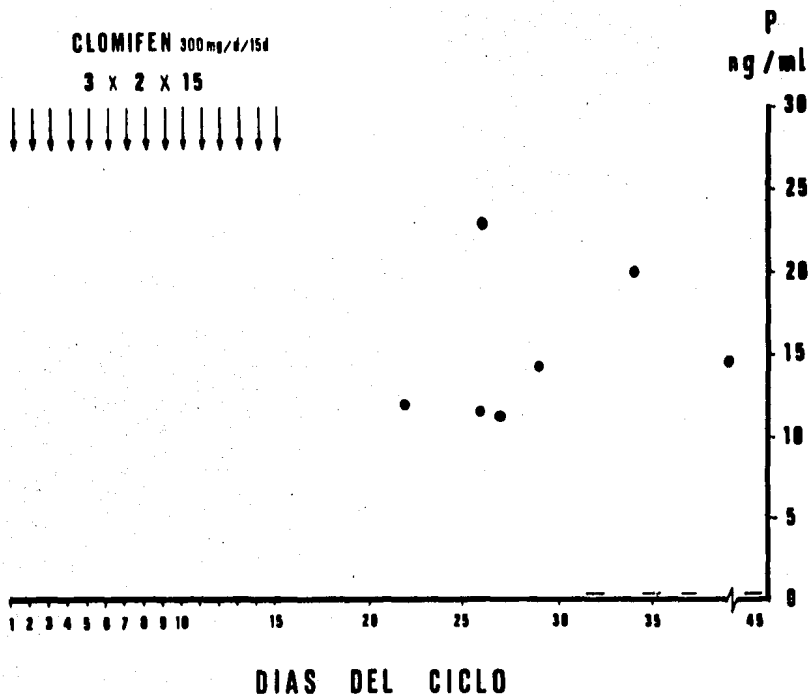


FIGURA 11

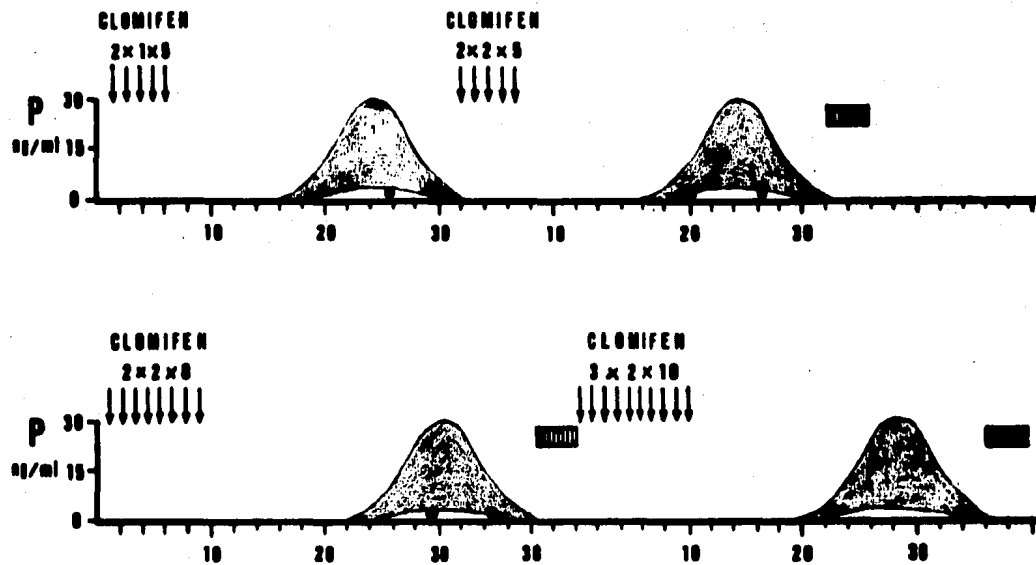


FIGURA 12

INCREMENTO PROGRESIVO Y SECUENCIAL EN LAS DOSIS DE
 CLOMIFEN EN UN CASO QUE NO RESPONDIO A LAS DOSIS
 INICIALES DE 100 mg X día X 5 días (2 X 1 X 5)
 HASTA OBTENER BUENA RESPUESTA

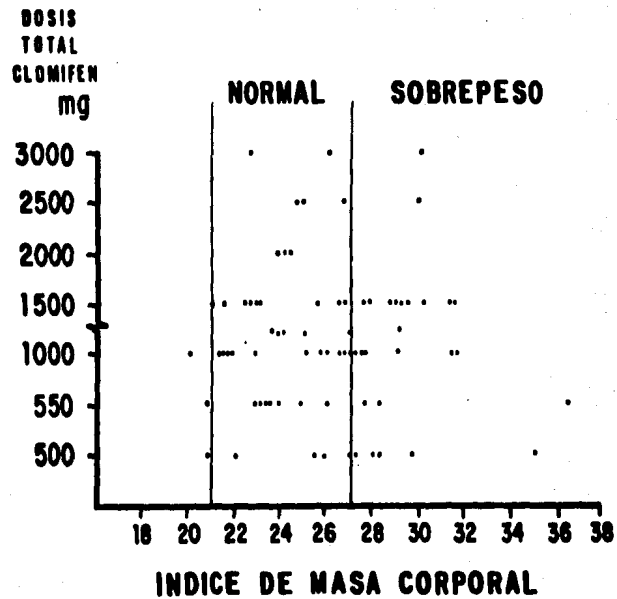


FIGURA 13

TABLA 1

CUADRO CLINICO DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS

(n = 160)

	n	%
ESTERILIDAD	160	100
AMENORREA + OPSOMENORREA	90	56.2
OPSOMENORREA	23	14.3
AMENORREA	12	7.5
HIPERPOLIMENORREA	18	11.2
PROIMENORREA	17	10.6

TABLA 2

CLASIFICACION DE LA RESPUESTA OVARICA

AL CLOMIFEN

	* P ng/ml
BUENA	> 10
REGULAR	5 a 10
MALA	< 5
NULA	< 1

* Progesterona sérica cuantificada
 4 a 10 días pre-menstruación

TABLA 3

DOSIS SUBSECUENTE DE CLONIFEM EN FUNCION
.....
DE LA RESPUESTA OVARICA
.....

TIPO DE RESPUESTA	DOSIS
BUENA	IGUAL DOSIS
REGULAR	50 mg diarios X 5 días
MALA	100 mg diarios X 5 días
NULA	200 mg diarios X 5,8,10 o 15 días

TABLA 4

ADMINISTRACION DE ESTROGENOS

EN PACIENTES QUE NO RESPONDIERON AL CLOMIFEN SOLO

VALERIANATO DE ESTRADIOL	10 mgs I.M. 5 días pre-clomifen 5 mgs I.M. 5 días pre-clomifen
ESTROGENOS CONJUGADOS	1,25 mgs V.O del día 5 pre-clomifen al día 5 post-clomifen
BENZOATO DE ESTRADIOL	1 mg I.M. 5 días pre-clomifen

TABLA 5

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CLOMIFEN

	n	%
TOTAL DE PACIENTES	117	100.0
PACIENTES QUE OVULARON	108	92.3
PACIENTES QUE SE ENBARAZARON	101	86.3
PACIENTES QUE ABORTARON	11	10.8
PACIENTES OVULANDO SIN LOGRAR EMBARAZO	7	6.4
PACIENTES QUE NO OVULARON CON DOSIS MAXIMA (300 mg/dfa/15 dfas)	9	7.6

TABLA 6

TIPOS DE RESPUESTA AL CLOMIFEN

	n	%
TOTAL DE CICLOS ADMINISTRADOS	960	100
CICLOS ANOVULATORIOS	228	23.7
CICLOS OVULATORIOS	732	76.7
Buena Respuesta	521	71.1
Regular Respuesta	146	19.9
Mala Respuesta	65	8.9

TABLA 7

DURACION DE LOS CICLOS MENSTRUALES INDUCIDOS CON CLOMIFEN

EN RELACION CON LOS DIAS DE ADMINISTRACION

DOSIS 100 a 300 mg X día X 5 días		DOSIS 200 a 320 mg X día X 8 días		DOSIS 150 mg X día X 10 días		DOSIS 300 mg X día X 15 días	
Número de Pacientes	Duración del ciclo	Número de Pacientes	Duración del ciclo	Número de Pacientes	Duración del ciclo	Número de Pacientes	Duración del ciclo
4	21	1	24	1	25	2	28
9	22	4	25	3	26	2	29
12	23	5	26	1	27	2	30
21	24	15	27	3	28	2	31
34	25	15	28	8	29	4	32
56	26	18	29	6	30	1	33
77	27	15	30	6	31	5	35
58	28	13	31	8	32	4	36
53	29	15	32	12	33	3	37
41	30	13	33	9	34	3	38
48	31	15	34	3	35	2	40
29	32	14	35	5	36	1	44
7	33	3	36	4	37	1	48
12	34	2	37	3	38		
7	35	1	38	1	39		
4	36	1	40	1	40		
3	37						
1	38						
n = 476	n = 13431	n = 150	n = 4623	n = 74	n = 2396	n = 32	n = 1112
\bar{x} = 28.216	\bar{x} = 30.82	\bar{x} = 3.150	\bar{x} = 3.305	\bar{x} = 22.3783	\bar{x} = 24.781	\bar{x} = 4.520	\bar{x} = 0.799
s = 3.044	s = 0.257	s = 0.257	s = 0.384	s = 0.384	s = 0.799	s = 0.799	s = 12.997
cv = 10.79 %	cv = 10.22 %	cv = 10.22 %	cv = 10.208 %	cv = 10.208 %	cv = 10.208 %	cv = 10.208 %	cv = 12.997 %

TABLA 8

DOSIS DE CLOMIFEN CON LA QUE SE INDUJO
 =====

LA OVULACION
 == =====

	n	%
TOTAL DE PACIENTES QUE OVULARON	108	100
100 a 200 mgs X 5 dfas	62	57.4
200 mgs X 8 dfas	20	18.5
200 mgs X 10 dfas	5	4.6
200 mgs X 15 dfas	3	2.7
300 mgs X 5 dfas	8	7.4
300 mgs X 8 dfas	3	2.8
300 mgs X 10 dfas	3	2.8
300 mgs X 15 dfas	4	3.8
		42.6

TABLA 9

DOSIS DE CLOMIFEN CON LA QUE SE INDUJO EL EMBARAZO

	n	%
TOTAL DE PACIENTES QUE SE EMBARAZARON	101	100.0
DOSIS DE CLOMIFEN		
100 a 200 mgs X 5 días	61	60.4
200 mgs X 8 días	18	17.8
200 mgs X 10 días	5	4.9
200 mgs X 15 días	2	1.9
300 mgs X 5 días	8	7.9
300 mgs X 8 días	3	2.9
300 mgs X 10 días	3	2.9
300 mgs X 15 días	1	0.9
		39.6

TABLA 10

CICLO OVULATORIO EN EL QUE SE LOGRO EL EMBARAZO

Nº CICLO	No Embarazos	%
PRIMER CICLO	24	23.7
SEGUNDO CICLO	18	17.8
TERCER CICLO	14	13.8
CUARTO CICLO	10	9.9
QUINTO CICLO	7	6.9
SEXTO CICLO	4	3.9
SEPTIMO CICLO	7	6.9
OCTAVO CICLO	4	3.9
NOVENO CICLO	4	3.9
DECIMO CICLO	5	4.9
DECIMO TERCER CICLO	2	1.9
DECIMO SEPTIMO CICLO	2	1.9
T O T A L	101	100.0

} 27.3

TABLA 11

FADORES DE ESTERILIDAD ASOCIADOS EN PACIENTES QUE NO SE HAN EMBARAZADO

(n = 7 6.4%)

Nº	EDAD	DOSIS mg/d	CICLOS Ovulatorios	C.V.	T.P.	ESTIGMA Ovulatorio	MASCULINO	OTROS
1	26	300 15/d.	9	-	-	Si	-	-
2	30	300 15/d.	14	+	-	Si	-	-
3	34	300 15/d.	19	+	-	Si	-	Sexualid.
4	30	200 15/d.	19	+	Obst. unilat.	No (D)*	Oligo asteno.	-
5	28	200 8/d.	24	+	-	No (D)*	-	-
6	34	200 8/d.	26	+	Obst. unilat. Adheren. II.	Si	-	-
7	28	100 5/d.	26	+	-	Si	Oligo.	Sexualid.

C.V.= Infección cervico vaginal
recidivante.

T.P.= Tubo peritoneal (D)*= Desfasado

TABLA 12

PACIENTES QUE NO OVULARON A DOSIS MAXIMAS

(n=9 7.6%)

N°	EDAD	LH mIU/ml	FSH mIU/ml	PRL ng/ml	E.T. pg/ml	Δ A ng/ml	T ng/ml	T4 μ IU/dl	RESPUESTA A ESTROGENOS	RESPUESTA A hMG.
1	31	*20	5	12	20 46	1.2	0.45	8.8	No	-
2	23	13**	4	7	18 67	2.2	0.41	9.6	No	Si
3	24	*22	6	13	31 40	1.2	0.37	10.8	No	Si
4	22	10**	4	14	26 60	2.4	0.34	10.6	No	Si
5	28	15	5	19	15 30	2.1	0.21	7.8	No	-
6	32	*34	9	13	29 54	1.7	0.25	8.6	No	Si
7	27	24**	16	16	10 20	1.9	0.32	7.7	No	-
8	31	16**	5	6	37	2.4	0.50	8.3	No	-
9	31	17**	4	21	10	0.83	0.25	10.0	No	-

* S.O.P.Q.

** D.I.E.H.H.O.

TABLA 13

LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGIA HGO. No. 2 CMN.
 CONCENTRACION SERICA DE HORMONAS
 EN MUJERES NORMALES

		FASE FOLICULAR	PERIODO OVULATORIO	FASE LUTEA
LN	mUI/ml	5-15	30-100	5-15
FSH	mUI/ml	5-15	15 - 30	5-15
PROLACTINA	ng/ml	5-25	5-25	5-25
TSH	μ U/ml	1.2 - 5	1.2 - 5	1.2 - 5
T4	μ g/%	5.0-12.5	5.0 - 12.5	5.0- 12.5
T4 I	ng/%	0.7- 2.0	0.7 - 2.0	0.7 - 2.0
T3	ng/%	52 - 180	52 - 180	52 - 180
T3 I	μ g/ml	0.7- 4.1	0.7 - 4.1	0.7 - 4.1
ESTROGENOS	μ g/ml	-5 a -15 del día 0 50 - 150	\pm 5 días del día 0 100 - 500	+ 5 en adelante 50 - 500
PROGESTERONA	ng/ml	< 1	< 2	5 - 30 - 4 a - 10 FUR
TESTOSTERONA	ng/ml	< 1.1	< 1.1	< 1.1
ANDROSTENDIONA	ng/ml	-5 a - 15 del día 0 .5 - 1.5	- 5 días del día 0 .8 - 2	+ 5 en adelante .5 - 1.5
CORTISOL	ng/ml	40 - 250	40 - 250	40 - 250
DHEA	ng/ml	1.5-10	1.5-10	1.5-10
SR	ng/ml	1 a 2	1 a 2	1 a 2
CORTICOSTERONA	ng/ml	2 a 10	2 a 10	2 a 10
17 OHP	ng/ml	0.7 a 1.5	0.7 a 1.5	0.7 a 1.5

TABLA 14

INDICE	DE	CORRELACION	DOSIS-MASA	CORPORAL
*****	==	*****	*****	*****

TOTAL DE PACIENTES	r=	0.0301216
PACIENTES CON PESO NORMAL	r=	0.0141200
PACIENTES OBESAS	r=	0.0328

TABLA 15

FRECUENCIA DE ABORTOS
 =====

	n	%
EMBARAZOS	101	100.0
ABORTOS	11	10.8
CON CLORMADINONA	3	27.2
SIN CLORMADINONA	8	72.8

(P < 0.001)

TABLA 16

EFFECTOS COLATERALES

	n	%
TOTAL DE PACIENTES	117	100.0
MASTALGIA	26	22.2
DISMENORREA	12	10.2
DOLOR INTERMENSTRUAL	10	8.5
SINTOMAS VISUALES	8	6.8
SINTOMAS VASOMOTORES	2	1.7

ESTA TESTIS N°7 DEBE 49
SALIR DE LA BIBLIOTECA

VIII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Greemblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, Roy AW: Induction of Ovulation with MRL-41. JAMA 178:101,1961
- 2.- Greemblatt RB: Chemical induction of ovulation. Fertil - Steril 12:402, 1961
- 3.- Kistner RW, Smith OW: Observations on use of Nonsteroidal Estrogen Antagonist: MER-25. II Effects in Endometrial - Hyperplasia and Stein Levental Syndrome. Fertil Steril 12: 121, 1961
- 4.- Kistner RW, Smith OW: Observations on use of non steroidal estrogen antagonist. Surg Forum 10: 725,1960
- 5.- Allen RE, Palopoli EP, Schuman EL, Van Campen MG Jr: U.S. Patent 2:914,561,1959
- 6.- Holtkamp OE, Greslin JG, Root CA, Lesner IG: Gonadotropin Inhibiting and Anti-fecundity Effects of chloramipheⁿe. Proc. Soc Exper Biol Med 105: 179, 1960
- 7.- Hammond MG: Monitoring techniques for improved pregnancy rates during clomiphene ovulation. Fertil Steril 42: 499, 1984
- 8.- Messinis IE, Nillius SJ: Comparison between tamoxifen and clomiphene for induction of ovulation. Act Obstet Gynecol Scand 61: 377,1982
- 9.- Cantaluppi G: Clinical results acquired in the treatment of the anovulatory state with a new drug: Chlorotrianisene a non steroid synthetic estrogen. Minerva Gynecol 14: 1115,1962
- 10.- Merrel Company product information brochure. 1972
- 11.- Wu GH: Monitoring of ovulation induction. Fertil Steril 30: 617,1978
- 12.- Adashi EY: Clomiphene citrate: mechanism (s), and site(s) of action a hypothesis revisited. Fertil Steril 42: 331, 1984
- 13.- Schulz KD, Holzel F, Mettendorf G: Uptake and distribution of 14 C-clomiphene citrate in different organs of newborn female guinea pigs. Acta Endocrinol (Copen) 68: 605, 1971

- 14.- Hahnel R, Twaddle E, Ratajezah T: Influence of synthetic antiestrogens on the binding of tritiated estradiol by cytosols of human uterus and human carcinoma. *J Steroid-Biochem* 4: 687, 1973
- 15.- Ginsburg M, Madusky NJ, Morris ID, Thomas PJ: Specificity of oestrogen receptor in brain, pituitary and uterus *Br J Pharmacol* 59: 397, 1977
- 16.- Hammond HG, Radwanska E, Talbert L: Efficacy of clomiphene citrate on corticoesteroid. Binding Globulin and serum progesterone levels during ovulation induction. *Fertil Steril* 33: 383, 1980
- 17.- Eisenfeld AJ, Axelrod J: Evidence for estradiol binding sites in the hypothalamus-effect of drugs. *Biochem Pharmacol* 16: 1781, 1967
- 18.- Kahwanago I, Heinrichs WL, Herrmann WL: Estradiol "receptors" in hypothalamus and anterior pituitary gland: inhibition of estradiol binding by SH-group Blocking agents and clomiphene citrate. *Endocrinology* 86: 1319, 1970
- 19.- Wentz AC, Jones GS, Sapp KC: Effect of clomiphene citrate on gonadotropin responses to LRH administration in secondary amenorrhea and oligomenorrhea. *Obstet Gynecol* 47: 677, 1976
- 20.- Liu J, Karin J, Yen SSC: Evidence for hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. Presented at the Thirty-Fifty Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, March 21 to 24 1984, San Francisco. Abstract 186
- 21.- Miyake A, Tasaka K, Kawamura Y, Nagahara Y, Aono T: Clomiphene citrate induces luteinizing hormone release through hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone in vitro. *Acta Endocrinol (Copenh)* 103: 289, 1983
- 22.- Docke F: Ovulation-inducing of clomiphene citrate in the rat. *J Reprod Fertil* 18: 135, 1969
- 23.- Roy S, Mahesh VB, Greembatt RB: Effects of clomiphene on the physiology of reproduction in the rat. III. Inhibition of uptake of radioactive oestradiol by the uterus and the pituitary gland of immature rat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 47: 699, 1964
- 24.- Kurl RN, Morris ID: Differential depletion of cytoplasmic high affinity oestrogen receptors after the in vivo administration of the antiestrogens, clomiphene, MER-25 and tamoxifen. *Br J Pharmacol* 62: 487, 1978

- 25.- Kato J, Kobayashi T, Villee CA: Effect of clomiphene on the uptake of estradiol by the anterior hypothalamus and hypophysis. *Endocrinology* 82: 1049, 1968
- 26.- Adashi EY, Hsuen AJW, Yen SSC: Alterations induced by - clomiphene in the concentrations of oestrogen receptors in the uterus, pituitary gland and hypothalamus of female rats. *J endocrinol* 87: 383, 1980
- 27.- Hsuen AJW, Erickson GF, Yen SSC: Sensitization of pituitary cells to LH-RH by clomiphene citrate in vitro. *Nature* 273: 57, 1978
- 28.- Hammerstein J: Mode of action of clomiphene I. Inhibitory effect of clomiphene on the formation of progesterone from acetate - $1-^{14}C$ by human corpus luteum slices in vitro. *Acta Endocrinol (Copenh)* 60:635, 1969
- 29.- Marut EL, Hodgen GD: Antiestrogenic action of high-dose clomiphene in primates: pituitary augmentation but with ovarian attenuation. *Fertil Steril* 38: 100, 1982
- 30.- Engels JA, Friedlander RL, Eik-Nes KB: An effect in vivo of clomiphene on the rate of conversion of androstenedione- C^{14} to estrone- C^{14} and estradiol - C^{14} by the canine ovary. *Metabolism* 17: 189, 1968
- 31.- Stahler E, Sturn G, Daume E: Direct effect of clomiphene on the ovary examined with an in vitro perfusion of the human ovary. *Arch Gynaecol* 219: 585, 1975
- 32.- Zhuang LZ, Adashi EY, Hsuen AJW: Direct enhancement of gonadotropin stimulated ovarian estrogen biosynthesis - by estrogen and clomiphene citrate. *Endocrinology* 110: 2219, 1982
- 33.- Greemblatt RB, Roy S, Mahesh VR, Barfield WE, Jungck EC: Induction of ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 84:900,1962
- 34.- Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L: Ovulation and Pregnancy rates with Clomiphene citrate. *Obstet Gynecol* 51: 265, 1978
- 35.- Poliak A, Smith J, Rommey SL: Clinical evaluation of clomiphene, human chorionic gonadotropin and estrogens in anovulatory cycles. *Fertil Steril* 24: 921, 1973
- 36.- Whitelaw MJ, Kalman CF, Grams LR: The significance of - the high ovulation rate versus low pregnancy rate with Clomid. *Am J Obstet Gynecol* 107: 865, 1970
- 37.- Pildes RB: Induction of ovulation with clomiphene. *Am J*

Obstet Gynecol 91:466, 1965

- 38.- Sutaria UD, Crooke AC, Bertrand PV, Hodgson C: Clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin in the treatment of anovulatory infertility. *Int J Gynecol Obstet* 18: 435, 1980
- 39.- Murray M, Osmond-Clarke F; Pregnancy results following treatment with clomiphene citrate. *J Obstet Gynecol* 78: 1108, 1979
- 40.- Garcia J, Jones GS, Wentz AC: The use of clomiphene citrate. *Fertil Steril* 28: 707, 1977
- 41.- Talbert LM: Clomiphene citrate induction ovulation. *Fertil Steril* 39: 742, 1983
- 42.- Macgregor A, Jhonson JE, Bunde CA: Further clinical experience with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 19: 616, 1968
- 43.- Goldfarb AF, Groll M, Rakoff AE: Experience in the induction of ovulation with sequential Clomid-menotropin therapy. *Excerpta Medica* 1973
- 44.- Ahlgren M, Kallen B, Rannevick G: Outcome of pregnancy after clomid therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 53: 371 1976
- 45.- Kistner RW: Further observations on the effects of clomiphene citrate in anovulatory females. *Am J Obstet Gynecol* 92: 380, 1965
- 46.- Drake TS, Tredways DR, Buchanan GC: Continued clinical experience with an increasing dosage regimen of clomiphene citrate administration. *Fertil Steril* 30: 724, 1978
- 47.- Van Campenhout J, Simard R, Leduc B: Antiestrogenic - effect of clomiphene in the human being. *Fertil Steril* 19:700, 1968
- 48.- Hammond MG, Halme JK, Talbert LM: Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol* 62: 196, 1983
- 49.- Graff G: Suppression of cervical mucus during clomiphene therapy. *Fertil Steril* 22: 209, 1971
- 50.- Shart M, Graff M, Kuzminsky T: Quinestrol therapy in hypomucorrea due to clomiphene. *Am J Obstet Gynecol* 110: 423, 1971

- 51.- Mauktar M, Aleem FA, Hung HC, Sommers SC, Klinger HP, Romney SL: The reversible behavior of locally invasive endometrial carcinoma in a chromosomally mosaic (45, X/46, Xr[X]) young woman treated with clomid. Cancer 40: 2957, 1977
- 52.- Wall JA, Franklin RR, Kaufman RH, Kaplan AL: The effects of clomiphene citrate on the endometrium. Am J Obstet - Gynecol 93: 842, 1965
- 53.- Kurachi K, Aono T, Minagawa J, Miyake A: Congenital malformations of newborn infants after clomiphene-induced ovulation. Fertil Steril 39: 772, 1983
- 54.- Laufer N, Pratt BM, DeCherney AH, Naftolin F, Merino M, Markert CL: The in vivo and in vitro effects of clomiphene citrate on ovulation fertilization and development of culture mouse oocytes. Am J Obstet Gynecol 147: 633, 1983
- 55.- Adashi EY, Rock JA, Sapp CK, Martin E, West AC, Jones GS: Gestational outcome of clomiphene related conceptions. Fertil Steril 31: 520, 1979
- 56.- MacLeod SC, Mitton DM, Parker AS, Tupper WRC: Experience with induction of ovulation. Am J Obstet Gynecol 108: = 814, 1970
- 57.- Spellacy WN, Cohen WD: Clomiphene treatment of prolonged secondary amenorrhea associated with pituitary gonadotropin deficiency. Am J Obstet Gynecol 97: 943, 1967
- 58.- Falk RJ, Lackritz RM: Bilateral simultaneous pregnancies after ovulation induction with clomiphene-menotropin combination. Fertil Steril 28: 32, 1977
- 59.- Kenmann E, Jone JR: Sequential clomiphene citrate-menotropin therapy for induction or enhancement of ovulation. Fertil Steril 39: 772, 1983
- 60.- Kistner RW: Sequential use of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin in ovulation induction. Fertil Steril 27: 72, 1976
- 61.- Edwards RG: Induction fo follicular growth ovulation and luteinization in the human ovary. J Reprod Fertil 22: - 121, 1975
- 62.- Ginsburg J, Issacs AJ, Gore MB, Havard CW: Use of clomiphene and luteinizing hormone/follicle stimulating hormone-releasing hormone investigation of ovulatory failure. Br. Med J 3: 130, 1975

- 63.- Balasch J, Vanrell JA, Marquez M, Gonzales-Merlo: Dehydrogesterone treatment of endometrial luteal phase deficiency after ovulation induced by clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 40:469,1983
- 64.- Sweyer GI, Radwanska E, Magarrigle HH: Plasma oestradiol and progesterone estimation for the monitoring of induction with clomiphene and chorionic gonadotropin *Br J Obstet Gynecol* 82:794,1975
- 65.- Houlst IJ, Crespingy LC, O'Herlihy C, Speirs AL, Lopata, Kelow G, Jhonston I, Robins HP: Ultrasound control clomiphene human chorionic gonadotropin stimulated cycles for oocyte recovery and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 36:316 1981
- 66.- Maia H Jr, Barbosa IC, Hirsch C, Tironi E, Coutinho EM: Induction of ovulation with clomiphene citrate followed by LH-RH in women. *Int. J Gynaecol Obstet* 21:6.1983
- 67.- Casas F, Turner D, Badano A, Meichi H, Aparicio N, Pedroza E, Laborde N, Rosner J; Induction of ovulation in long-standing secondary amenorrhea with clomiphene citrate -- and repeated injections of LH-RH. Preliminary report. *Reproduction*. 3:141,1976
- 68.- Phansey SA, Barnes MA, Williamson HO, Sagel J, Nair RM: Combined use of clomiphene and intranasal luteinizing chronically anovulatory women. *Fertil Steril* 34:448,1980
- 69.- Canales ES, Monvelisky H, Foseca ME, Zarate A, Kastin AJ, Coy DH, Schally AV: The use of a potent stimulatory LH-RH analog (D-Trp 6-LH-RH) in the induction of ovulation. *Int J. Fertil* 25:193,1980.
- 70.- Check JH, Rakoff AE, Roy BK: Induction of ovulation with combined glucocorticoid and clomiphene citrate therapy in a minimally hirsute woman. *J Reprod Med* 19:159,1977
- 71.- Diamant YZ, Evron S: Induction of ovulation by combined clomiphene citrate and dexamethasone treatment in clomiphene citrate nonresponders. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol*. 11:335,1981
- 72.- Chang RJ, Abraham GE; Effect of dexamethasone and clomiphene citrate on peripheral steroid levels and ovarian function in a hirsute amenorrheic patient. *Fertil Steril* 27:640,1976
- 73.- Lobo RA, Paul W, March Ch, Granger L, Kletzky L: Clomiphene and dexametazona in women unresponsive to clomiphene alone. *Obstet Gynecol* 60:497,1982

- 74.- Canales ES, Cabezas A, Vazquez Matutel, Zarate A: Induction of ovulation with clomiphene and estradiol benzoate in anovulatory women refractory to clomiphene alone. Fertil Steril. 29: 29: 496,1978.
- 75.- Gitsch E, Schneider WHF, Spona J: Estrogen progestosterone treatment enhances the ovulatory response to clomiphene in amenorrheic patients. Fertil Steril 29: 159,1978
- 76.- Quagliarello J, Weiss G: Addition of estradiol benzoate to clomid in the management of clomid failure. Fertil Steril 31:224,1979.
- 77.- Israel R, Mishell DR, Stone SC, Thorneycra-t IH, Mayer DL: - Single luteal phase serum progesterone assay as an indication of ovulation. Am J Obstet Gynecol 112:1043,1972
- 78.- Hull MGR, Savge PE, Bromham DR, Ismail AAA, Moris AF: The value of a single serum progesterone measurement in the luteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. Fertil Steril 37:335,1982.
- 79.- Abdula U, Diver MJ, Hipkin LJ, Davis JC: Plasma progesterone levels as an index of ovulation. Br J Obstet Gynaecol (ENGLAND) 90:543,1983
- 80.- Kutas M, Chung A, Bartos D, Castro A: A simple progesterone radioimmunoassay without column chromatography, Steroid - 20: 697,1972.
- 81.- Lawrance DM, McGarrigle HHG, Radwanska E, Swyer GIM: Plasma testosterone and androstendione levels during ovulation induction with "S-mple" amenorrhea and polycystic ovarian syndrome. Clin Endocrinol 5: 609, 1976
- 82.- Roy SG, Thompson JE, Berger MJ, Taymor ML: Clinical aspects of polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 49:552,1977
- 83.- Radwanska E, Sloan C: Serum testosterone levels in infertile women. Int J Fertil 24: 176,1979
- 84.- Marik J, Hulka JF; Luteinized unruptured follicle syndrome a subtle cause of infertility. Fertil Steril 29: 270,1978
- 85.- Jewelewicz R: Management of infertility resulting from anovulation. Am J Obstet Gynecol. 122:902,1975
- 86.- Coulam C, Kill L, Breckle R: Ultrasonic evidence for luteinization of unruptured preovulatory follicles. Fertil Steril 37: 524,1982

- 87.- Shepard MK, Balmaceda JP, Leija CG: Relationship of weight to successful induction of ovulation with with clomiphene citrate. Fertil Steril 32:641, 1979
- 88.- Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsman V, Mishell DR: Clinical and laboratory predictors of clomiphene response.-- Fertil Steril 37: 168, 1982.
- 89.- Jansen RPS: Spontaneous abortion incidence in the treatment of infertility. Am J Obstet Gynecol 143: 451, 1982
- 90.- Van Hall EV, Mastboom JL: Luteal phase insufficiency in patients treated with clomiphene. Am J Obstet Gynecol 103: 165, 1969.
- 91.- Huppert LC, Wallach EE: Induction of ovulation with clomiphene citrate. J Reprod Med 18: 201, 1977
- 92.- Balasch J, Vanrell JA, Duran M, Gonzalez-Merlo J: Luteal phase evaluation after clomiphene-chorionic gonadotropin-induced ovulation. Int J Fertil 28: 104, 1983
- 93.- Rust LA, Israel R, Mishell DR: An individualized graduated therapeutic regimen for clomiphene citrate. Am J. Obstet-Gynecol. 120: 785, 1974
- 94.- Hammond MG, Talbert LM: Clomiphene citrate therapy of infertile women with low luteal phase progesterone levels. Obstet Gynecol 59: 275, 1982
- 95.- Soules MR, Herbert R, Aksel S, Hammond CH B: The diagnosis And therapy of luteal phase deficiency. Fertil Steril 28: 1033, 1977
- 96.- Moghissi KS, Wallach EE: Unexplained infertility. Fertil Steril 39: 5, 1979
- 97.- Balasch J, Vanrell JA, Marquez M, Gonzalez-Merlo M: Endometrial biopsy inadvertently taken in the cycle of conception. Int Gynaecol Obstet 22: 95, 1984
- 98.- Huppert LC: Induction of ovulation with clomiphene citrate to Fertil Steril 31: 1979
- 99.- Hociski R, Maroulis GB, Blake R, Hatch R, Halt J: Inadequate luteal phase: Endometrial Response to Progesterone: Fertil Steril (Abstr) 39: 392, 1983
- 100.- Blackwell RE: "Detection of ovulation". Fertil Steril 41: 80, 1984
- 101.- Fayed JA: Selection of patients for clomiphene citrate therapy. Obstet Gynecol 47: 671, 1976

- 102.- Pepperell RJ: A rational approach to ovulation induction. Fertil Steril 40: 1, 1983
- 103.- March CM, Israel R, Mishell DR: Pregnancy following 29 cycles of clomiphene citrate therapy: a case report. Am J Obstet Gynecol 124: 209, 1976
- 104.- Jefferies WH, Weir WC, Weir DR, Prouty RL: The use of Cortisone and related Steroids in infertility. Fertil Steril 9: 145, 1957.
- 105.- Greenblatt RB, Barfield WE, Lampros CP: Cortisone in the treatment of infertility. Fertil Steril 7: 203, 1956
- 106.- Maroulis GB, Hociski R, Yang S, Hatch R: Adrenal suppression the role of Androgens in Induction of ovulation with y without clomiphene. Fertil Steril (Abstr) 39: 405, 1983
- 107.- Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH: A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. Fertil Steril 41: 844, 1984.
- 108.- Maxson WS, Pittaway DE, Herbert CM, Garner GH, Wents AC: Antiestrogenic effect of clomiphene citrate: correlation with serum estradiol concentrations. Fertil Steril 42: 356, 1984.
- 109.- O'Herlihy C, Pepperell RJ, Brown JD, Smith MA, Sandri L, McBain JC: Increment clomiphene therapy: a new method for treating persistent anovulation. Obstet Gynecol 58: 535, 1981
- 110.- Gysler M, March Ch M, Mishell DR, Bailey EJ: A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. Fertil Steril 37: 161, 1982.