



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INDUCCION DE LA OVULACION CON TAMOXIFEN EN LA MUJER ESTERIL REPORTE INICIAL

T E S I S

Que para obtener el título de:
especialidad en

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

presenta el alumno

DR. JOSE VICTOR PEÑA CHAVEZ



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
CENTRO MEDICO "LA RAZA".

DIRECTOR DE LA TESIS:

DR. VICTOR RUIZ VELASCO.

MEXICO, D.F. 1977.

Llama siempre a tu madre cuando sufras
¡que vendrá muerta o viva!

si está en el mundo a compartir tus penas
y si no ; a consolarte desde arriba ! .

Olegario V. Andrade.

A MI MADRE:

COMO UN POSTUMO HOMENAJE.

A MI PADRE:

EJEMPLO DE SACRIFICIO.

A MI ESPOSA:

PILAR FUNDAMENTAL EN EL MOTIVO DE MI VIDA.

A MI HIJA:

UN TESORO A MI VIDA.

CON AGRADECIMIENTO ESPECIAL:

AL DOCTOR JAIME ROSAS ARCEO.

Y A EL:

DR. JOSE F. OSEGUERA PALOMAR.

INDICE.

- 1.- INTRODUCCION.
- 2.- MATERIAL Y METODOS.
- 3.- RESULTADOS.
- 4.- DISCUSION.
- 5.- RESUMEN Y CONCLUSIONES.
- 6.- BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION.

A pesar del avance en los últimos años de los inductores de la ovulación (10,11,12) y los buenos resultados obtenidos, en especial con los inductores químicos como el citrato de Clomifeno (10,11) y el ciclofenilo (13), solamente una de cada tres pacientes tratadas con estos medicamentos logra embarazo, por lo que es necesario buscar nuevas terapéuticas.

Recientemente han aparecido reportes en la literatura mundial que muestran la experiencia con un nuevo medicamento -- utilizado para inducción de la ovulación, como es el TAMOXIFEN (6,14).

El propósito del presente trabajo es el de utilizar este medicamento en la inducción de la ovulación en pacientes con problema hipotalámico, conocer el porcentaje de ovulación, el número de embarazos logrados y los efectos colaterales indeseables de la droga, ya que se considera que el tamoxifen es buen inductor de la ovulación.

MATERIAL Y METODOS.

Se seleccionaron 12 pacientes asistentes a la consulta externa del Servicio de Esterilidad y Ginecología Endócrina, del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, del Instituto Mexicano del Seguro Social. El criterio para la selección fué el siguiente: pacientes sanas, con esterilidad anovulatoria de probable origen Hipotalámico, con nivel estrogénico normal o aumentado y no presentar otro factor de esterilidad.

Se elaboré Historia Clínica completa y orientada en cada una de las pacientes, estableciéndose el diagnóstico de la alteración gineco-endócrina por medio de: Curva de temperatura basal, moco cervical y citología vaginal seriados; Biopsia de endometrio y pregnandiól urinario.

Se descartaron el resto de factores de causa de esterilidad practicándose: Histerosalpingografía, Prueba de Rubin, --- Simms-Hurher y cultivo de secreción genital, dándose tratamiento específico en las pacientes en que éste último fué positivo, hasta su negativización.

El esquema de manejo fué el siguiente: En las pacientes con ciclos menstruales regulares, se les indicó 20 mgs. de Tamoxifén, en una sólo toma, durante cuatro días a partir del segun-

do día del ciclo y se llevó control con citología vaginal hormonal seriada y monitoreo de moco cervical, los días 7 a 9, 13 a 15 y 22 a 24 día del ciclo, en esta última cita se practicó determinación de pregnandiol urinario; llevándose durante todo el ciclo registro de la temperatura basal.

En una sola paciente se presentaba amenorrea, le fué inducido el sangrado por deprivación hormonal, posterior al cual se le dió tratamiento según el esquema arriba indicado.

En las pacientes que no se observó respuesta ovulatoria con 20 mgs., se aumentó la dosis a 40 mgs. dándose como máximo tres ciclos y la dosis de 60 mgs. de Tamoxifén.

Se indicó calendario coital en los días de posible ovulación, entre el 11o. y 18o. día del ciclo, fechas que fueron corregidas posteriormente, prolongándose hasta el 21o. día del ciclo, con el fin de que hubiera espermatozoides capacitados el día de la ovulación (esquema 1).

RESULTADOS.

La edad de las pacientes fluctuó entre los 22 y 31 años, siendo el promedio 26 años. El tiempo de esterilidad -- fué de cuatro a siete años, con promedio de 5 años de evolu-- ción, haciendo la excepción en una paciente con catorce años de infertilidad, con dos embarazos anteriores que terminaron en aborto, uno de sus embarazos logrado con inductores de -- ovulación tipo Clomifeno dos años antes del estudio presen-- te. El diagnóstico de las doce pacientes seleccionadas se -- puede apreciar en la Tabla No. 1.

T A B L A No. 1

INDUCCION DE LA OVULACION CON
TAMOXIFEN

| DIAGNOSTICO | NUMERO DE PACIENTES | OVULACION |
|----------------------------|------------------------|-----------|
| OLIGO-OVULACION | 1 | 2 |
| CICLOS ANOVULATORIOS | 7 | 9 |
| OVARIOS POLIQUISTI- COS | 4 | 6 |

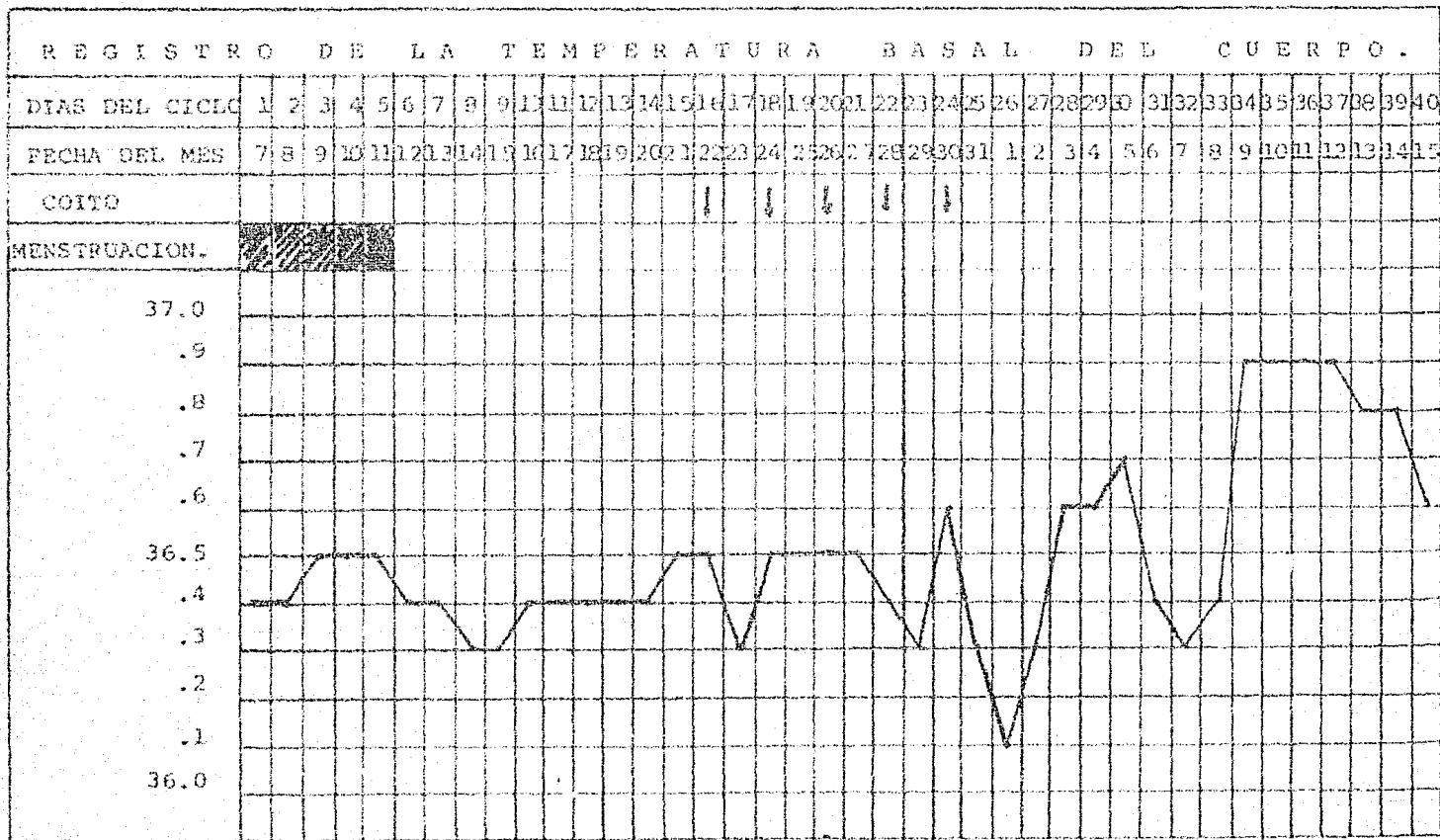
El tener normal o aumentado de estrógenos, valora-- do como antes se mencionó, dió como resultado: cinco pacien-- tes con hiperplasia simple de endometrio, dos con hiperplasia

leve adenomatosa y el resto de las pacientes con endometrio proliferativo y citología con buen estímulo estrogénico.

De las pacientes tratadas nueve ovularon (75%) y tres no (25%), el total de los ciclos en los que se administró Tamoxifen fueron: 26, de los cuales 17 dieron respuesta ovulatoria (65.3%), y nueve sin ovulación (34.7%), teniendo que aclarar que no todas las pacientes han terminado el tratamiento, pues algunas todavía están en el tercer ciclo y -- dos en su segundo ciclo; una de las pacientes solo recibió -- tratamiento durante un ciclo por presentar intolerancia al -- medicamento, caracterizada por parestesia e hiperestesia de -- miembros y dolor tipo ardoroso en epigastrio en forma leve.

En las pacientes que hubo ovulación, se pudo detectar esta con franco ascenso de la curva de temperatura basal en seis pacientes se observó ovulación entre el 19^o y 20^o -- día del ciclo, por lo que su calendario coital fué modifica -- do y en las otras seis pacientes la ovulación se presentó -- en el 14^o y 15^o día del ciclo. Llama la atención que en algu -- nas pacientes, la curva de temperatura basal mostró ovula -- ción retardada en el 26o día del ciclo, con ciclos largos -- hasta de 37 días; segunda fase irregular, con ascensos en -- escalera, el esquema no. 2, muestra un ejemplo de este pro --

ESQUEMA No. 2



blema. El esquema no. 3 muestra una curva de temperatura - - basal normal de una de las pacientes.

Respecto al pregnandiol urinario, el promedio en - las pacientes con ciclos ovulatorios fué de 3.9 mgs., con -- cifras máximas de 6.4 mgs. La citología hormonal se relacionó a la fecha correspondiente a la ovulación a las caracte-- rísticas del moco cervical en la mayoría de los casos fué -- muy adecuada en los días ovulatorios.

De las pacientes que no ovularon, dos tenían hiperplasia simple de endometrio y una, hiperplasia adenomatosa - leve; el resto de los ciclos que no fueron ovulatorios se -- presentaron en los primeros ciclos de tratamiento a dosis de 20 mgs. de Tamoxifen, que hizo modificar el esquema de tra - tamiento, iniciándose en las siguientes pacientes con 40mgs.

De las pacientes tratadas una presentó amenorrea, - acompañada de sintomatología neurovegetativa, sugestiva de - gestación, sin embargo estos síntomas remitieron en forma -- espontánea a los 45 días, presentando también en esa ocasión sangrado menstrual de características normales. Otra de las pacientes presentó mastodínea en su segundo ciclo de trata - miento, que remitió al terminar su medicación y no se presen - tó en su tercer ciclo.

La paciente con oligo-ovulación ha tenido buena respuesta ovulatoria y actualmente lleva su tercer ciclo de tratamiento. Todas las pacientes con diagnóstico de ovarios poliquísticos, ovularon (Tabla No. 1).

En dos pacientes que terminaron el tratamiento de tres ciclos y que se han seguido controlando en la Consulta Externa del Servicio de Esterilidad y Ginecología Endócrina, se han observado ciclos bifásicos (ovulatorios) en forma espontánea, y en una de las pacientes que no regresó a la Consulta para continuar su tratamiento en el segundo ciclo, también presentó ovulación espontánea en el que correspondría al segundo ciclo de tratamiento y si se le dió tratamiento con tamoxifen en su siguiente ciclo (Tabla No. 2). En ninguna de las pacientes se detectaron signos de hiperestimulación ovárica.

T A B L A No. 2

INDUCCION DE LA OVULACION CON TAMOXIFEN: DOSIS

| DOSIS | PACIENTES. | CICLOS | OVULACION | OVULACION POSTERIOR AL TRATAMIENTO |
|--------|------------|--------|-----------|------------------------------------|
| 20mgs. | 14 | 14 | 8 | 3 |
| 40mgs. | 11 | 11 | 8 | 2 |
| 60mgs. | 1 | 1 | 1 | |
| TOTAL | 26 | 26 | 17 | 5 |

DISCUSION.

El tamoxifen es una droga de estructura química y -- de actividades farmacológicas parecidas al Citrato de Clomi-- feno, cuyas características son ampliamente conocidas (3,9).-- Se trata de un derivado del trifeniletileno y corresponde al isómero trans de 1 (beta-dimetilaminoetoxifenil)-1-2-difenil but-1-eno) conocido por su fabricante como I.C.I. 46474 (Fig. No. 1).

Existe también el isómero cis, pero a este solo se -- le ha descubierto una ligera acción estrogénica en animales -- inferiores (6). En relación a estos animales (no mamíferos) -- se ha encontrado que el tamoxifen presenta una acción anties-- trogénica, que se opone a la acción de los estrógenos exóge-- nos sobre la epitelización vaginal y a el aumento del peso -- de útero, especialmente en ratas inmaduras (3), en esta mis-- ma especie, también termina tempranamente con el embarazo -- cuando se aplica en los primeros cuatro días de la gestación, por inhibición de la implantación del huevo (4), posiblemente por su acción antiestrogénica. Esta misma acción parece ser -- la que ocasiona un retraso en la ovulación en la rata, inter-- firiendo con la presencia de estrógenos motivada por la libe-- ración de hormona luteinizante (7).

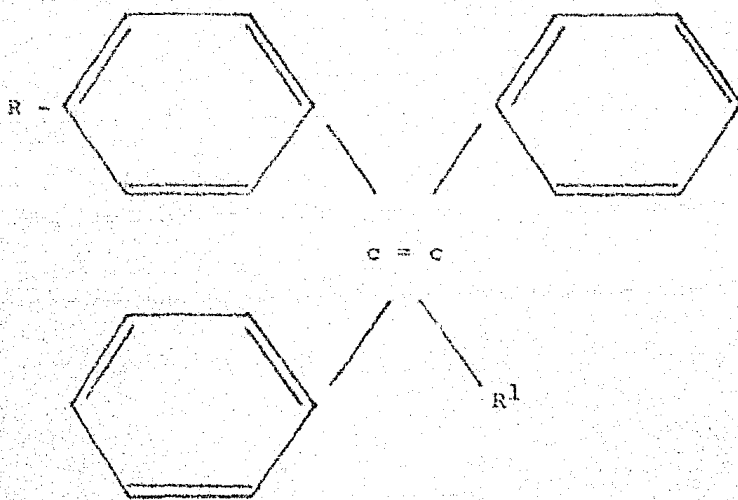


Fig. No. 1. Isomero trans.

La propiedad antiestrogénica que posee, es al pa-- -
recer por competencia desplazando al estrógeno de sus transpor--
tadores en el plasma, bloqueando su acceso a los receptores -
y por lo tanto su acción sobre ellos (4). Aprovechando esta --
acción antiestrogénica se ha usado en el humano como trata --
miento paliativo en el cáncer de mama (2), observándose bue--
nos resultados con regresión importante en el tamaño de la tu--
moración, metastasis principalmente, y una buena tolerancia -
aún en tratamientos prolongados con dosis de 10 y 20 mgs. con
excepcionales y leves reacciones colaterales. Este tratamien--
to se dió a pacientes postmenopáusicas y ovariectomizadas.

El presente trabajo muestra que el Tamoxifen es un -
poderoso inductor de la ovulación a dosis adecuadas, pues a --
pesar de la poca casuística se obtuvo un alto porcentaje de --
pacientes que ovularon (75%), cifra muy semejante a la repor--
tada por Williamson (1973) y Kloppet (1971).

El día aproximado del ciclo en que se presentó la --
ovulación fué en 6 pacientes en el 14o y 15o día (50%), sin -
embargo en las otras seis pacientes, la ovulación se presentó
entre los días 19 y 20 del ciclo (50%), observándose una pri--
mera fase del ciclo muy prolongada, por una fase lútea corta,
como podemos observar en la curva de temperatura basal ejempli

ficada en el Esquema No.2. datos que corresponden también en el registro del moco cervical y la citología hormonal, lo que nos sugiere que el medicamento produce probablemente insuficiencia del cuerpo lúteo y permite inferir que si la segunda fase se encuentra alterada, generalmente esto corresponde a alteraciones de la primera fase, lo que podría explicar la ausencia de embarazos o la terminación temprana del mismo. Ya Williamson-Ellis y Klopper-Hall, reportaron esta irregularidad en la fecha de presentación de la ovulación. Es más se observó en algunos casos retraso en la ovulación y esto puede deberse a su efecto antiestrogénico, lo que se ha observado en la rata ya que interfiere con la presencia de estrógenos motivado por la liberación de la hormona luteinizante (7).

En este trabajo no se llegó al objetivo deseado o sea: la gestación, a pesar del número de ovulaciones observadas, que podría atribuirse a la presencia de moco no apto, la penetración espermática en los días de ovulación; otra de las posibles causas es la irregularidad del día de presentación de la ovulación, para programar el calendario coital y lo difícil para la prescripción de un complemento hormonal en la segunda fase del ciclo del tipo de la HCG, que ayudaría mucho a la fase lútea corta observada.

La menstruación se observó en las fechas esperadas - y solo una de las pacientes presentó retraso de 15 días después de la fecha esperada, con sintomatología sugestiva de -- gestación que descartó al presentarse el despeño menstrual -- o que podría responder a un microaborto.

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

Se trataron doce pacientes con problema de anovulación de origen hipotalámico con Tamoxifen a dosis de 20, 40 y 60 mgs.

1.- Se encontró ovulación en el 75% de los casos, lo que permite inferir que el medicamento es un buen inductor de la ovulación.

2.- Que tiene un marcado efecto antiestrogénico que provoca:

a).- Retrasos en el día ovulatorio.

b).- Ovulaciones defectuosas por probable insuficiencia del cuerpo lúteo.

3.- Altera las características del moco cervical y produce curvas de temperatur basal irregulares y probablemente alteraciones endometriales que imposibilitan la gestación.

4.- No tiene efectos colaterales indeseables.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Charles, D.; Klein, T.; Luna, S.F.; and Lonine, J.A. - -
Clinical and Endocrinological studies with the isomeric
component of Clomiphene Citrate.- J. Obst. Gynaec. Brit.
Cwith. 76:1100, 1969.
- 2.- Cole, M.P.; Jones, C.T. and Todd, I.D.M.- An new antioes
trogenic agent in late breast cancer and early clinical
appraisal of I.C.I. 46474. Cancer 1:152, 1971.
- 3.- Harper, M.J.K.; and Walpole, A.L.- Mode of action of - -
I.C.I. 46474 in preventing implantation in rats. Endocri-
nology. 37:82, 1967.
- 4.- Harper, M.J.K., and Walpole, A.L.- A.L.- A new derivate -
of triphenylethylene; effect on implantation and mode of
action in rats.- J. Reprod. Fertil. 13:101, 1967.
- 5.- Kilbour, B.T.; Mais, R.H.B.; and Owsun, P.G.- Chemical -
Communications. P.291, 1968.
- 6.- Klopper, A.; Hall, M.- New synthetic agent for the induc-
tion of ovulation: preliminary trials in women. B.Med. J.
1:152, 1971.
- 7.- Labhsetwar, A.P.- Role of estrogens in ovulation: a study
using the estrogen antagonist. I.C.I. 46474. Endocrinology
87:542, 1970.

- 8.- Ruiz, Velasco, V.; Baylon Uriza, H.; Conde, B.I.; Salas, E.- Changes during the therapy with clomiphene. Fertil. - 20:829, 1969.
- 9.- Ruiz, Velasco, V.; Rosas Arceo, J.; Villanueva, G.A.- -- Study of ovarian effectors: pregnandiol, gonadotrophins, 17 ketosteroids, 17 Hydroxysteroids and proteic iodine, - during therapy with clomiphene.- Internat. J. Fertil. -- 15:214, 1970.
- 10.- Ruiz Velasco, V.- Métodos para inducir la ovulación en la mujer estéril. Mater. I. Infan (Mains). 33:1, 1973.
- 11.- Ruiz Velasco, V.- Inducción médica de la ovulación, re-- porte de 250 casos. Ginec. Obstet. Méx. 34:417, 1973.
- 12.- Ruiz Velasco, V.; Matute, R.M.- Nuestra experiencia con gonadotropinas en la inducción de la ovulación e n la -- mujer estéril. Ginec. Obstet. Méx. En Prensa.
- 13.- Ruiz, Velasco, V.- Inducción de la ovulación con Ciclofe nilo. Reporte preliminar. Sinopsis, Gin. Obstet. En Pren sa.
- 14.- Williamson, J.C.; and Ellis, J.C.- The induction of ovu- lation by tamoxifen. Obst. Gynaec. Brit. Cwith. 80:874, 1973.