



## Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

**Ginecol. obstet.** 1997; 43 (2) : 103-106

### ARTICULOS ORIGINALES

#### Inducción de ovulación con tamoxifen

ARTURO LOAYZA

#### Resumen

Con la finalidad de evaluar la utilidad del unnoxifen como inductor de la ovulación, se realizó el presente trabajo prospectivo en doce pacientes con problemas de anovulación. Se consiguió un 66% de éxitos en un tiempo máximo de seis meses de tratamiento.

Palabras clave: tamoxifen, inductor de ovulación, anovulación.

#### Summary

In order to evaluate the usefulness of tamoxifen as ovulation inductor, we performed this prospective work in twelve patients with anovulation, obtaining 66% of success in no more than six months of treatment.

Key words: tamoxifen, ovulation inductor, anovulation.

#### Introducción

Se acepta por la mayor parte de los autores que los problemas de disfunción ovulatoria están presentes en el 50% de los pacientes que no pueden gestar.

No es el objeto del presente trabajo hacer una revisión exhaustiva del problema ovulatorio y, sólo con el interés de recordarlos, mencionaremos los principales trastornos ovulatorios en la mujer estéril:

- Ausencia de desarrollo folicular
- Oligovulación
- Persistencia folicular sin ruptura
- Ovulación deficiente
- Luteinización folicular sin ruptura (LUF)
- Síndrome de folículo vacío
- Ovulos defectuosos
- Fase lútea deficiente
- Combinación de los anteriores

Debido al sinnúmero de factores que intervienen en el fenómeno ovulatorio y la complejidad de la interrelación de todos ellos, una clasificación etiológica completa y a la vez simple es imposible con los conocimientos actuales. Presentamos una clasificación de la etiopatogenia de las alteraciones ovulatorias, en la cual se agrupa las causas de la disfunción ovulatoria de acuerdo al sitio en que se originan y al tipo de alteración que le produce:

- Desequilibrio endocrino central
  - Sistema nervioso central
  - Hipotálamo
  - Hipófisis



- Alteraciones ováricas
  - Tumoraciones
  - Resecciones ovariicas
  - Procesos adherenciales
  - Ovario poliquístico
  - Ovario resistente o refractario
  - Menopausia precoz
  - Ovario hiperandrogénico
  - Ovaritis autoinmune
  
- Problemas endocrinos extragonadales
  - Hiperprolactinemia
  - Trastornos tiroideos
  - Disfunción suprarrenal
  - Síndrome de resistencia a la insulina
  
- Alteraciones metabólicas
  - Sobrepeso
  - Actividad física intensa
  - Dietas
  - Galactosemia
  
- Otras causas
  - Factores psicológicos
  - Alteraciones genéticas
  - Endometriosis
  - Yatrogenia
  - Problemas inmunológicos
  
- Idiopáticas

Lo más importante en el manejo de las alteraciones ovulatorias en la paciente estéril es:

- Determinar con la mayor precisión posible el tipo de trastorno (desarrollo folicular deficiente, LUF, FLD).
  - Determinar las alteraciones que lo ocasionan (HPRL, hiperandrogenismo, deficiencia de la liberación de Gn-RH, anomalías locales).
- En el tratamiento de la disfunción anovulatoria se utiliza una amplia gama de medicamentos, desde los inductores químicos hasta los análogos de la Gn-RH.
- El motivo del presente trabajo fue demostrar la efectividad del tamoxifen como inductor de la ovulación.

### **Material y métodos**

Se realizó el presente trabajo en forma prospectiva en el Centro de Fertilidad Humana, en el período comprendido entre el 10 de noviembre de 1994 y el 31 de octubre de 1996.

Se estudió doce (12) pacientes durante un período máximo de tratamiento de seis (6) meses, a quienes se les administró el tamoxifen a dosis de 20 y 40 mg/día como inductor químico de la ovulación. Este producto guarda relación química y farmacológica con el citrato de clomifene, derivándose del trifebiletileno, sintetizado en dos formas: la trans y la cis. El isómero trans (-p-B-dimetil-aminoetoxifenil-12 difenibut-1-eno), ha demostrado en el humano una potente actividad antiestrogénica.



La edad de los pacientes fue:

- menos de 20 años - 1 paciente
- de 20 a 25 años - 6 pacientes
- de 25 a 30 años - 3 pacientes
- más de 30 años - 2 pacientes

La paridad de las pacientes fue:

- ningún embarazo - 5 pacientes
- un embarazo - 4 pacientes
- dos embarazos - 1 pacientes
- tres o más embarazos - 2 pacientes

El tiempo de no gestación era:

- menos de dos años - 4 pacientes
- más de dos años - 8 pacientes

El tipo de esterilidad fue:

- Primaria - 5 pacientes
- Secundaria - 7 pacientes

El diagnóstico clínico fue:

- Poliquistosis ovárica - 4 pacientes
- Trastornos funcionales Eje. HHO - 3 pacientes
- Insuficiencia lútea - 2 pacientes
- Endometriosis - 2 pacientes
- Asegurar ovulación para inseminación homóloga - 1 paciente

Los métodos diagnósticos utilizados fueron:

- Histerosalpingografía - 12 pacientes
- Sims-Hühner - 12 pacientes
- Biopsia de endometrio - 12 pacientes
- Ecografía - 7 pacientes
- Laparoscopia - 4 pacientes

La histerosalpingografía se hizo con material liposoluble entre el 9º y el 11º día del ciclo y la prueba de Cotté se realizó a las 24 horas siguientes.

El Sims-Huhner se hizo en mesociclo, con cuatro días de abstinencia y después de dos horas de post coito.

La biopsia de endometrio se realizó con cureta Novak al 23º día del ciclo.

La ecografía por vía transvaginal se hizo los días 7º, 14º y 21º del ciclo.

La laparoscopia diagnóstica se realizó en mesociclo.

Las pacientes fueron divididas en dos grupos:

- Con tratamiento previo fallido a base de clomifeno (6 meses) - 5 pacientes
- Sin ningún tipo de tratamiento previo - 7 pacientes

## Resultados

El tratamiento con tamoxifen se realizó entre el 3º y el 7º día del ciclo, por vía oral y en las siguientes dosificaciones:



- 20 mg/día - 6 pacientes
- 40 mg/día - 6 pacientes

El azar, según el orden de llegada al tratamiento, fue lo que determinó que las pacientes alternadamente pertenecieran al grupo de 20 o de 40 mg/día de tamoxifen, dosis que no varió durante todo el tratamiento.

Las pacientes que recibieron la dosis de 20 mg/día tenían los siguientes diagnósticos:

	Con clomifeno fallido	Sin Rp previo	Total
Poliquistosis ovárica	2 pacientes	-----	2 pacientes
Trastornos funcionales Eje HHO	-----	1 paciente	1 paciente
Insuficiencia lútea	1 paciente	-----	1 paciente
Endometriosis	-----	1 paciente	1 paciente
Asegurar ovulación previa inseminación homóloga	-----	1 paciente	1 paciente

Las pacientes que recibieron la dosis de 40 mg/día tenían los siguientes diagnósticos:

	Con clomifeno fallido	Sin Rp previo	Total
Poliquistosis ovárica	1 paciente	1 paciente	2 pacientes
Trastornos funcionales Eje HHO	-----	2 pacientes	2 pacientes
Insuficiencia lútea	1 paciente	-----	1 paciente
Endometriosis	-----	1 paciente	1 paciente

El tiempo de tratamiento hasta conseguir gestación fue:

	Con 20 mg/día	Con 40 mg/día	Total
Primer mes	-----	-----	-----
Segundo mes	-----	1 paciente	1 paciente
Tercer mes	-----	1 paciente	1 paciente
Cuarto mes	1 paciente	3 pacientes	4 pacientes
Quinto mes	-----	1 paciente	1 paciente
Sexto mes	1 paciente	-----	1 paciente

Al cabo de seis meses de tratamiento los resultados fueron:

Total de pacientes tratadas	12 pacientes	100,0%
Total de pacientes embarazadas	8 pacientes	66,6%
Total de fracasos	4 pacientes	33,3%

El éxito del tratamiento con tamoxifen según el diagnóstico fue el siguiente:

	Total pacientes	Total gestantes	% Exito
Poliquistosis	4 pacientes	2	50%
Trastornos funcionales Eje HHO	3 pacientes	3	100%
Insuficiencia lútea	2 pacientes	2	100%
Endometriosis	2 pacientes	1	50%
Asegurar ovulación para inseminación homóloga	1 paciente	-	0%



Cuando se comparó el éxito del tamoxifen en pacientes a quienes previamente les había fallado el tratamiento con clomifeno, se observó lo siguiente:

	Con clomifeno fallido	Embarazo con tamoxifen	
		20 mg/ día	40 mg/ día
Poliquistosis ovárica	3 pacientes	-----	1 paciente
Insuficiencia lútea	2 pacientes	1 paciente	1 paciente

### Comentario

Nuestro interés al realizar el presente trabajo fue demostrar que el tamoxifen podría constituirse en una alternativa terapéutica apropiada en pacientes con trastornos anovulatorios.

Por su relación química y farmacológica con el citrato de clomifeno, pensamos que su mecanismo de acción sea similar, o sea de carácter antiestrogénico.

En el presente trabajo tuvimos oportunidad de establecer dos grupos de pacientes:

- Aquellas a quienes no les había resultado exitoso el tratamiento previo con citrato de clomifeno, bien en el esquema de dosis iguales mensualmente o bien, en el esquema de dosis crecientes, hasta llegar a un máximo de 150 mg/día y por no menos de 6 meses. En total fueron cinco las pacientes de este grupo.
- Aquellas que no habían recibido algún tipo de tratamiento previo. En total fueron siete pacientes.

De las seis asignadas al grupo de 20 mg/día de tamoxifen, dos de ellas (33,3%) consiguieron gestar.

De las seis pacientes asignadas al grupo de 40 mg/día de tamoxifen, las seis (100%) consiguieron gestar.

De las cinco pacientes a quienes les había fallado el tratamiento con citrato de clomifeno, una (20%) con dosis de 20 mg/día y dos (40%) con dosis de 40 mg/día de tamoxifen consiguieron gestar.

Con respecto a las entidades nosológicas de la esterilidad primaria o secundaria, no se consiguió gestaciones en:

- dos pacientes con poliquistosis ovárica, ambas previamente tratadas con clomifeno en forma fallida;
- una paciente a quien se le administró el tamoxifen a dosis de 20 mg/día para asegurar la ovulación, dentro de un programa de inseminación homóloga por oligoastenospermia del esposo. Esta paciente ovuló y consideramos el no embarazo probablemente al factor masculino.

Se consiguió un 66% de gestaciones en los seis meses de tratamiento, cifra algo mayor que lo observado por la mayoría de los autores (40-45%).

El presente trabajo confirma lo observado por otros autores en cuanto que a la dosis de 40 mg/día se obtiene mejores resultados de gestaciones, cuando se la compara con la dosis de 20 mg/día.

### Conclusiones

1. El tamoxifen es una alternativa terapéutica como inductor de ovulación.
2. Las dosis usualmente empleadas son de 20 y 40 mg/día por cinco días (tercero al séptimo día del ciclo).
3. Se observó mejores índices de gestación cuando se empleó la dosis de 40 mg/día.
4. Se consiguió gestaciones en pacientes en quienes había fallado previamente el citrato de clomifeno.
5. No provoca mayores molestias colaterales que el clomifeno.
6. Si bien en el presente trabajo no se utilizó, puede asociarse la hCG para provocar la eclosión folicular.
7. Podría constituirse en una alternativa:



- inicial de tratamiento como inductor de ovulación;
- previa al tratamiento con gonadotropinas en pacientes a quienes no dio resultado el tratamiento de clomifeno.

8. Al igual que el clomifeno, podría asociarse al uso de gonadotropinas.

### **Referencias bibliográficas**

1. Gulekli B, Ozaksit G, Turhan NO. Tamoxifen: An alternative approach in clomiphene resistant polycystic ovarian syndrome patients. JPMA J Pak Med Assoc, 1993; 43(5): 89-90.
2. Ruíz Velasco V, Rosas J. Inducción de la Ovulación con tamoxifen. Gineco-Obstent. Mex, 1978; 42: 251.
3. Ruíz Velasco V, Rosas J, Matute MA. Chemical Inducers of ovulation. Comparative results. Internat J Fertil, 1979; 24: 61.
4. Ruíz Velasco V. Tratamiento de las alteraciones ovulatorias en la mujer estéril. Infertilidad, 1992; 89-119.