

CITRATO DE CLOMIFENO EN MUJERES INFERTILES CON DISFUNCION OVULATORIA

Drs.: Luz Jefferson Cortez*, Adolfo Rechkemmer Prieto*, Hugo Jiménez-Vargas-Machuca**

Palabras Clave: Citrato de clomifeno, inducción de ovulación, anovulación crónica, defecto de fase lútea
Key Words: Clomiphene citrate, induction of ovulation, chronic anovulation, luteal phase defect.

RESUMEN

Estudio retrospectivo realizado en el Consultorio de Infertilidad del hospital Loayza de Lima, entre enero de 1980 y diciembre de 1991. Se incluyen 56 infértiles con disfunción ovulatoria tratadas con citrato de clomifeno durante un total de 197 ciclos. Treinta pacientes presentaron anovulación crónica u oligo-ovulation, y 26 pacientes defecto de fase lútea. en el 83% del primer grupo de pacientes se logró inducir ovulación, siendo la tasa de embarazos de 29%. La mayor parte de pacientes estudiadas tenía factor tubo peritoneal asociado a la disfunción ovulatoria, factor que se asoció a un mal pronóstico para embarazo ($p < 0.001$). En el 69% de embarazos, éstos se lograron durante los tres primeros meses de tratamiento, siendo la dosis necesaria de 50 a 100 mg/día en el 94% de los casos. No existieron embarazos múltiples y el 1.6% de los ciclos tratados presentó datos clínicos de hiperestimulación ovárica leve.

SUMMARY

This is a retrospective study accomplished at the Infertility Clinic, Loayza hospital, Lima, since January 1980 until December 1991. fifty six infertile women with ovulatory dysfunction treated with clomiphene citrate through a total of 197 cycles were included. Thirty patients had oligo-anovulation and 24 had luteal phase deficiency. Eighty three percent of anovulatory women achieved ovulation with a pregnancy rate of 29%. Most of the patients had an associated tubal peritoneal ($p < 0.001$). The dosage required to achieve pregnancy was 50 - 100 mg/day in 94 and 69% of conceptions occurred during the first three months of treatment. There were no multiple pregnancies and 1.6% of treated cycles had clinical features of mild ovarian hyperstimulation syndrome.

INTRODUCCION

Aunque la frecuencia de disfunción ovulatoria en relación con la infertilidad es todavía algo incierta.

* Consultorio de Infertilidad Matrimonial. Servicio de Ginecología. Hospital General Nacional Arzobispo Loayza, Lima.

** Médico- Serum, U. P. C. H.

estudios recientes realizados en nuestro medio sugieren que está presente en más del 15% de todas las parejas infértiles (1). El citrato de clomifeno (CC) es el medicamento de elección para inducción de ovulación en la mayoría de estos casos.

El CC es un compuesto trifeniletileno no esteroideo sintetizado en 1956. Pocos años después se informó por primera vez su efecto como inductor de ovulación en la especie humana (2). Estructuralmente el CC está relacionado al potente estrógeno sintético dietilestilbestrol, aunque a las dosis recomendadas en humanos actúa como anti-estrógeno. Se ha sugerido que el CC incrementa la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH) y de gonadotropinas hipofisarias al competir con el estradiol por los receptores estrogénicos a nivel hipotalámico e hipofisario (3, 4).

A pesar de que la experiencia mundial con el empleo de antiestrógenos se ha incrementado mucho en la última década, existe pobre información en nuestro medio acerca de la efectividad y seguridad del CC. El objetivo del presente estudio es el de evaluar la efectividad del CC en términos de inducción de ovulación y tasa de embarazos, así como los efectos colaterales y posibles complicaciones del medicamento, en mujeres atendidas en el Consultorio de infertilidad del Hospital Arzobispo Loayza de Lima.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio retrospectivo se llevó a cabo en el Consultorio de Infertilidad del hospital Arzobispo Loayza entre Enero de 1980 y diciembre de 1991. Se incluyeron en el estudio 297 ciclos tratados con CC en un total de 56 pacientes infértiles con disfunción ovulatoria, las cuales fueron sometidas a una completa evaluación diagnóstica que incluía los siguientes estudios: historia y examen clínico completos, curva de temperatura basal (CTB), examen de moco cervical, biopsia endometrial, ecografía pélvica, histerosalpingografía, espermatograma (por lo menos en dos oportunidades), test post-coital, y laparoscopia diagnóstica. En algunas pacientes el estudio se complementó con seguimiento ecográfico ovulatorio y dosaje de progesterona sérica.

Las pacientes fueron clasificadas en dos categorías diagnósticas:

- A. **Anovulación Crónica estro-persistente:** oligomenorrea o amenorrea, con CTB monofásica y endometrio proliferativo. En todos estos casos la administración de acetato de medroxiprogesterona (10 mg/día por cinco días) fue seguida de sangrado uterino por privación.
- B. **Oligo-ovulación:** biopsia endometrial de tipo proliferativo, pero acompañadas de CTB monofásicas en algunos ciclos y bifásicas en otros.
- C. **Fase lútea insuficiente:** biopsia endometrial realizada en dos ciclos diferentes con retardo en la maduración endometrial mayor de dos días entre la fecha histológica y la fecha cronológica analizada en forma retrospectiva a partir del inicio de la siguiente menstruación.

El citrato de clomifeno fue administrado a una dosis inicial de 50 mg/día por 5 días a partir del día 5 del ciclo. en caso de no existir respuesta después de dos o tres ciclos de tratamiento, se incrementaba la dosis en 50 mg para cada uno de los cinco días, hasta un máximo de 200 mg/día. A las pacientes se les indicó tener relaciones sexuales en forma interdiaria en por lo menos tres oportunidades a partir del día 14 del ciclo.

La significancia estadística se determinó mediante la prueba del Chi-Cuadrado, considerándose significativo un $p < 0.05$.

RESULTADOS

La edad promedio de las 56 pacientes incluidas en el estudio fue de 29 años (rango= 20 a 37). 30 pacientes presentaban infertilidad primaria y 26 infertilidad secundaria, con un tiempo promedio de infertilidad de 4,4 años.

Se presentó anovulación crónica estro-persistente en 14 pacientes, oligo-ovulación en 16 pacientes y fase lútea insuficiente en 26.

Los diagnósticos asociados fueron: síndrome adherencial tubo-peritoneal en 14 pacientes, enfermedad pélvica inflamatoria en 12, endometriosis pélvica en 9, factor masculino en 6, TBC peritoneal en 3, y obstrucción tubaria bilateral en 33 pacientes. Exis-

tieron pacientes con más de un diagnóstico asociado. Todos estos diagnósticos recibieron tratamiento médico y/o quirúrgico según el caso. Solo el 25% de las pacientes no presentó factores asociados de infertilidad.

Cada paciente recibió CC en 1 a 11 ciclos (promedio= 5.3 ciclos), siendo el total de ciclos estudiados de 297. En la tabla 1 se muestra la dosis de CC utilizada, apreciándose que en el 83% de los ciclos la dosis máxima fue de 100 mg/día.

TABLA 1

Dosis de citrato de clomifeno (CC) en 297 ciclos tratados

Dosis diaria de CC (mg/d)	Número de ciclos	Porcentaje
50	119	40%
100	128	43%
150	41	14%
200	9	3%
TOTAL	297	100%

Del total de 30 pacientes con anovulación crónica u oligo-ovulación, se logró inducir ovulación en 25 (83%). por otro lado, se logró corregir el defecto de fase lútea en 22 de 26 pacientes tratadas (85%). La tasa de embarazos fue de 29% (tabla 2); el 69% de ellas logró el embarazo durante los tres primeros ciclos de tratamiento, y el 94% no requirió dosis mayores de 100 mg/d. La presencia de factor tubo-peritoneal se muestra en la tabla 3. No se presentaron embarazos múltiples y uno resultó en embarazo ectópico (6%).

TABLA 2

Tasa de embarazos en 56 pacientes tratadas con clomifeno

Diagnóstico	Número de casos	Número de embarazos (porcentaje)
Anovulación crónica	14	4 (29%)
Oligo-ovulación	16	4 (25%)
Fase lútea Insuficiente	26	8 (31%)
TOTAL	56	16 (29%)

TABLA 3

Factor tubo-peritoneal asociado y tasa de embarazos*

Factor Tubo Peritoneal	Se logro embarazo		Total
	SI	NO	
SI	4	31	35
NO	12	9	21
TOTAL	16	40	56

* $p < 0.001$

Cinco pacientes presentaron dolor abdominal leve durante el tratamiento, confirmándose crecimiento ovárico leve (menor de 7 cms.) en tres de ellas mediante estudios ecográficos. Todos estos casos ocurrieron con dosis mayores de 100 mg/día.

DISCUSION

La indicación primaria para usar citrato de clomifeno (CC) es la infertilidad acompañada de anovulación normoprolactinémica y normogonadotrópica (3). Este tipo de anovulación pertenece al grupo II de la O. M. S., es decir a la llamada disfunción hipotálamo-hipofisaria (5), también denominada anovulación crónica estro-persistente. El CC produce un incremento en la secreción pulsátil de hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH), reduciendo la relación LH/FSH y permitiendo el reclutamiento y selección de un folículo dominante (6). La dosis recomendada inicial es de 50 mg/día por un total de cinco días; en ausencia de respuesta ovulatoria se incrementa progresivamente la dosis hasta 150-250 mg/día. Se logra inducir ovulación en aproximadamente 80% de las pacientes (6, 7), lo cual coincide con nuestros resultados. Es interesante recalcar el hecho de que en muy pocos casos se requirieron dosis mayores de 100 mg/día.

Antes de catalogar a una paciente como resistente al citrato de clomifeno se debe realizar una monitorización ultrasonográfica de crecimiento folicular, ya que una tercera parte presenta adecuado desarrollo folicular y solamente requerirán de la adi-

ción de gonadotropina coriónica humana (HGG) para inducir ruptura folicular (8). Las tasas de embarazo reportadas con CC oscilan entre el 40% al 50% (9), aunque se reduce significativamente cuando se encuentran asociados otros factores, como enfermedad tubo-peritoneal o factor masculino (6). En nuestra casuística encontramos que 35 de los 56 casos estudiados presentaban factor tubo-peritoneal (tabla 3); si tomamos en cuenta solo los 21 casos restante veremos que 12 se embarazaron, es decir, más del 50%. Debido a la alta prevalencia del factor tubo-peritoneal en nuestro medio (10), se deben redoblar esfuerzos destinados a corregir dicho factor, de manera tal que las tasas de embarazo en la población infértil en general así como la de las pacientes que ameriten tratamiento con CC, mejoren significativamente. Hemos encontrado que la gran mayoría de pacientes que logró el embarazo no requirió dosis mayores de 100 mg/dfa, lo cual ha sido ya reportado previamente (3). La experiencia clínica indica que más de la mitad de las pacientes destinadas a concebir lo harán con la dosis inicial, y la mayor parte de las concepciones tienden a producirse durante los seis primeros ciclos ovulatorios (11).

Los efectos adversos más frecuentes reportados con el empleo de CC son bochornos (11%) y embarazo múltiple (6-12%) (3). Nosotros no hemos encontrado dichas complicaciones, aunque en cinco ciclos (1.6%) se presentaron signos clínicos de hiperestimulación ovárica (HEO) leve, que evolucionaron sin complicaciones al suspender el medicamento. La HEO durante el tratamiento con CC es una complicación felizmente

poco frecuente que se presenta generalmente a dosis elevadas del fármaco y en esquemas prolongados (12).

Se ha demostrado que existe deficiencia de fase lútea (DFL) en el 3-10% de todas las mujeres infértiles, y que dicho porcentaje se eleva significativamente en mujeres con historia de aborto habitual, mayores de 35 años o hiperprolactinemia (13). La etiología de la DFL no ha sido bien precisada, considerándose como un síndrome con una etiología multifactorial (14). Se ha demostrado que ciertas anomalías que ocurren durante la foliculogénesis ocasionan subsecuente disfunción de la fase lútea, la cual podría estar en relación a inadecuada secreción de FSH al comienzo del ciclo. Es por ello que se han propuesto diversos esquemas de tratamiento en fase folicular temprana, con el objeto de elevar los niveles de FSH y estradiol (13), uno de los cuales es el empleo de CC a fin de estimular el folículo preovulatorio. Con dicho medicamento se ha reportado una tasa de embarazos de 55% luego de seis ciclos de tratamiento (15), que es superior a la tasa de 31% encontrada en nuestro estudio. Sin embargo, debemos tener en cuenta que la mayor parte de nuestras pacientes presentaba uno o más factores asociados de infertilidad y la mayoría tuvo menos de seis ciclos de seguimiento.

Podemos concluir que el CC es un medicamento de gran utilidad en el tratamiento de mujeres infértiles con disfunción ovulatoria, asociándose a una elevada tasa de respuesta ovulatoria y a mínimos efectos adversos. La elevada frecuencia de factor tubo-peritoneal asociado redujo en forma importante la tasa de embarazos.

REFERENCIAS

- Moron C. G.: incidencia y causas de los factores de infertilidad: Estudio de 505 casos atendidos en el Hospital Arzobispo Loayza entre 1983 y 1988. Tesis para optar en grado de Bachiller en Medicina; Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, 1990.
- Greenblatt R. B., Barfield W. E., Jungck E. C., et al: Induction of ovulation with MRL/41. *Jama* 1961; 178:101.
- Kennedy J. L., Adashi E. Y.: Inducción de ovulación. *Ginecología y Obstetricia; Temas Actuales* 1987; 4: 739-72.
- Blankstein J., Quigley M. M.: Induction of ovulation in the patient with polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin NA* 1988; 17: 733-49.
- Ablanedo J.: Anovulación crónica. *Rev. Lat. Esteril Fertil* 1989; 3: 22-8.
- Barnes R., Rosenfield R. L.: The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Int Med* 1989; 110: 386-99.
- Lobo R. A., Gysler M., March C. M., Goebelsman U., Mishell D. R.: Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril* 1982; 37: 168.
- Prough S. G., Aksel S., Yeoman R.: Lutenizing hormone bioactivity and variable responses to clomiphene citrate in chronic anovulation. *Fertil Steril* 1990; 54 799-804.
- Kelly A. C., Jewelewicz R.: Alternative regimens for ovulation induction in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1990; 54: 195-202.
- More J.: Factor tubario en infertilidad Matrimonial. tesis título de especialista. U. P. C. H. Lima, Perú, 1985.
- Gysler M., March C. M., Mishell D. R., et al.: A decade's experience with an individualized clomiphene treatment including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril* 1982; 37: 161.
- Schenker J., Weinstein D.: ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 1978; 30: 255-68.
- Dizerega G. S., Hodgen G. D.: Luteal phase dysfunction infertility: a sequel to aberrant folliculogenesis. *Fertil Steril* 1981; 35: 489-99.
- Soules M. R., Mc Lachlan R. I., Ek M. et al.: Luteal phase deficiency: characterization of reproductive hormones over the menstrual cycle. *J. Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 804-12.
- Murray D., Reich L., Adashi E.: Oral clomiphene citrate and vaginal progesterone suppositories in the treatment of luteal phase dysfunction: a comparative study. *Fertil Steril* 1989; 51: 35-41.