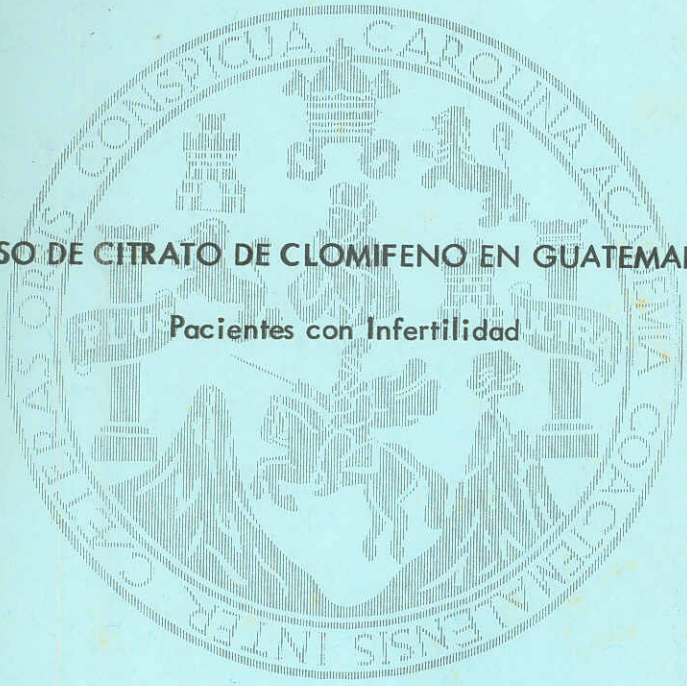
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



USO DE CITRATO DE CLOMIFENO EN GUATEMALA

Pacientes con Infertilidad

JOSE ROLANDO GONZALEZ MARROQUIN

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 1977

CONTENIDO

I. INTRODUCCION

II. OBJETIVOS

III. MATERIAL Y METODO

IV. DEFECTOS DE LA OVULACION

V. DIAGNOSTICO DE ANOVULACION

VI. CARACTERISTICAS CLINICAS

VII. INDICACION Y USO DEL CITRATO DE CLOMIFENO EN GUATEMALA

VIII. DESARROLLO Y ANALISIS DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

IX. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

X. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El problema de la Infecundidad, siempre ha ocupado uno de los primeros lugares en la inestabilidad de las parejas jóvenes y persistió por muchos años pero gracias a las investigaciones farmacológicas y quirúrgicas, este problema se ha resuelto en los últimos años, en forma considerable.

Se tratará de enfocar este problema de la forma más significativa con el fin de poder dar a conocer su etiología, su diagnóstico y tratamiento.

ESTERILIDAD

El término de esterilidad puede aplicarse en forma definitiva a la persona que presenta un factor que evita absolutamente la procreación.

INFERTILIDAD

Sin embargo, es la incapacidad de lograr el embarazo dentro de un período de tiempo generalmente admitido dentro de 1 año.

Este concepto se basa en datos estadísticos, por ejemplo Whitelw comprobó que el 56.5 por 100 de las parejas fértiles logran un embarazo al cabo de 1 mes y el 78.9 por 100 al cabo de los primeros 6 meses. Podemos clasificar la infertilidad en 2 grandes grupos:

A. INFERTILIDAD PRIMARIA

Es el término utilizado para denominar aquellas pacientes que nunca han concebido.

B. INFERTILIDAD SECUNDARIA

Indica que la paciente ya ha tenido embarazos pero por algún factor importante en algún período de su vida fértil no puede quedar embarazada.

OBJETIVOS

1. Analizar la infertilidad por anovulación y por ovarios poliquísticos.

2. Analizar el uso de citrato de clomifeno en Guatemala.

3. Investigar los efectos secundarios a la administración de este fármaco.

4. Dar a conocer los diferentes parámetros y pruebas que deben investigarse, antes de iniciar el tratamiento con dicho medicamento.

5. Dar a conocer los 381 casos estudiados.

6. Demostrar que este fármaco es usado en Guatemala con resultados satisfactorios.

MATERIAL Y METODO

Este estudio se realizó gracias a la colaboración de varios médicos guatemaltecos especializados en Ginecoobstetricia.

Quienes en la práctica Médico Privada han tratado este problema y han obtenido buenos resultados.

La fuente principal de esta investigación es de pacientes privadas, para dicha investigación, se elaboró un cuestionario solicitando los datos más importantes.

A continuación se lee el cuestionario.

DEFECTOS DE LA OVULACION

AMENORREAS PRIMARIAS

AMENORREA:

Una amenorrea puede estar condicionada por cambios anatómicos o trastornos funcionales en cualquier zona del sistema Diencefalo-Hipofiso Ovárico o en otras glándulas endócrinas, así como en los órganos efectores periféricos.

Las amenorreas se clasifican en primarias y secundarias y desde el punto de vista funcional en Normo, Hipo e Hipergonadotropas.

AMENORREA PRIMARIA PERIFERICA

Una de las causas es la aplasia vaginal ya que existe la posibilidad de crear una comunicación con los genitales Internos Intactos; esto se consigue muy fácilmente por canalización entre uretra y recto y colocación de una prótesis.

ENTRE LAS QUINATRESIAS SE ENCUENTRA:

En primer lugar la atresia del Himen si persiste sin corregir, conduce al llegar la menarquía a: al Hematocoltos, Hematometrio o al Hematosalpix su tratamiento, incisión del himen.

AMENORREA UTERINA MUY RARA

A pesar de estar comprobada la presencia de un endometrio y de una función ovárica normal, no aparece hemorragia alguna. La temperatura basal y el frotis vaginal pueden indicar relaciones normales, sin embargo a la fecha de la regla el endometrio sufre únicamente las descamación (pero si son fértiles).

INTERSEXUALIDAD CROMOSOMICA

En la disgenesia gonadal, obedece o un desarrollo rudimentario de las gonadas, los genitales internos consisten en un útero pequeño, trompas normales y una cresta germinal, los genitales externos presentan aspecto infantil en la mayoría de los casos se observa una estatura baja y malformaciones como: 1) CUBITUS VALGU S, PTERIGIUM COLLI, Estenosis Aortica (Síndrome de turner) con estructura cromosómica (X O) es decir falta de cromosoma (Y) la cromatina nuclear da resultados negativos o puede presentar un cuadro cromosómico patológico de tipo mosaico (X O - X X) como la constelación (X x) estos individuos son considerados como mujeres aunque la mayoría son sexualmente neutros.

INTERSEXUALIDAD GONADAL

FEMENIZACION TESTICULAR

En personas de fenotipo femenino y con amenorrea primaria, voz y psiquismo femenino pero con poco o sin ningún vello axilar y pubiano, puede existir una femenización testicular, la vagina puede no existir o terminar en el fondo de Saco. Su desarrollo es tanto mayor cuando mayor sea el grado de insuficiencia

testicular, los cuales pueden palparse como una doble hernia inguinal falta el útero y desde el punto de vista cromosómico y gonadal, estas personas pertenecen al sexo masculino.

PSEUDOHERMAFRODITISMO

MASCULINO EXTERNO

Masculino tiene un aspecto muy variable desde la forma más leve de hipospadias típico con criptorquídea hasta el hermafroditismo masculino con femenización total, el tratamiento es quirúrgico y una terapéutica de sustitución moderada en pacientes con psiquismo feminil.

HERMAFRODITISMO VERDADERO

El diagnóstico puede hacerse solo por el examen Histológico del tejido gonadal.

HIPOPLASIA OVARICA

La madurez sexual o no se alcanza nunca o dura muy pocos años, el trastorno primario se localiza en los ovarios, se trata de un Hipogonadismo Hipergonadótropo con aumento de la excreción de gonadotropinas en orina, en este caso el tratamiento es hormonal.

La amenorrea ovárica son síntomas generales de importancia tales como psiquismo infantil disminución de la libidos o sofocos exigiendo por lo tanto una terapéutica de sustitución estrógeno- gestágeno favoreciendo el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, el tratamiento bifásico imita con mayor exacti-

tud las condiciones fisiológicas.

OVARIOS POLIQUISTICOS

En contraposición de la hipoplasia ovárica, indica la hipertrofia bilateral la presencia relativamente rara de ovarios poliquísticos y se llega al diagnóstico, tras una observación algo prolongada con exploración bimanual es repetida y en caso muy necesario con una exploración bajo anestesia, efectuando una laparoscopía o una duoglascopía.

Los ovarios poliquísticos grandes y grises se presentan como formaciones aumentadas de tamaño de forma ovales y algunas veces redondas de paredes bastante lisas y de color anacarado al corte se presenta una estructura en forma de panal de miel, inmediatamente por debajo de la túnica albuginea más o menos engrosado se encuentran folículos quísticos colocados en fila y en estrecho contacto uno con el otro y en el centro aparece ensanchada la médula ovárica, probablemente exista aqui un trastorno enzimático que influye en la biosintesis normal de las hormonas esteroides. Puede demostrarse una producción aumentado de testosterona, los síntomas clínicos que presenta la paciente, encontramos amenorrea primaria y secundarias así como oligomenorreas, las mujeres casi siempre son estériles por falta de ovulación.

Algunas muestran una marcada adiposidad e hirsutismo (Síndrome de Stein-Leventhal) el tratamiento que más éxito parece ofrecer en la poliquistosis ovárica, consiste en la resección cuneiforme de ambos ovarios.

Una modificación de esta técnica consiste en primer lugar en la enucleación de la médula ovárica engrosada y punción de la cápsula del quiste con ello se consigue una reducción del te-

jido patológico del ovario.

AMENORREA HIPOFISIARIA PRIMARIA

En raras ocasiones un adenoma hipofisiario o un craneofaringeoma (conducto fetal craneofaringeoma) entre la hipófisis y la faringe puede ser la causa de amenorrea primaria síntomas: 1- cefalea 2.- Problema oftalmoscópicos en forma de agudeza visual, 3.- Acromegalia o síndrome de Cushing el diagnóstico se hace por R x hay defectos en la silla turca.

AMENORREA PRIMARIA EN LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL

La mayoría de mujeres que acusan amenorreas primarias con signos de virilización, padecen de una hiperplasia suprarrenal - congénita. La afección se atribuye a un trastorno que existía ya durante la vida fetal la producción disminuida de esta hormona adrenal provoca como reacción una superproducción de A C T H y con ello una inundación del organismo por andrógenos de origen adrenal la función gonadótropa del lóbulo anterior de la hipófisis sufre una inhibición.

Las mujeres con síndrome adrenogenital congénito presentan síntomas del pseudohermafroditismo femenino externo, con hipertrofia del clítoris, labios mayores de aspecto escrotal y una distribución del vello de tipo masculino existe vagina y útero voz varonil y se excreta por la orina cantidades elevadas de 17 cetosteroides, pregnandiol y pregnantriol.

AMENORREA SECUNDARIA

AMENORREA DIENCEFALICA SECUNDARIA

Como factores causales las enfermedades generales consuntivas desempeñan un papel importante al igual que factores ambientales desfavorables como persecución, hambre, internación,- cambios de vida y sobre cargas psíquicas y físicas estas amenorreas conocidas como exógenas o aflictivas, el sistema Hipófisogonadal o sea el ciclo funcional generativo pasa a ocupar un lugar secundario, esta amenorrea no representa problema orgánico directo.

AMENORREA HIPOFISIARIA SECUNDARIA

Los craneofaringeomas y los adenomas cromófobos pueden dar lugar al fracaso parcial o total del lóbulo anterior de la hipófisis en el caso del adenoma basófilo aparece en primer lugar la enfermedad de cushing y en los adenomas eosinofilos, la acromegalia los medios de Diagnóstico 1-R x de silla turca determinación de campo visual y un estudio neurológico investigando trastornos del sistema piramidal.

En el Síndrome de Chiari Frommel, la galactorrea representa el síntoma fundamental para el diagnóstico del tumor hipofisario parece que se produce la hormona luteotropa L T H en mayor cantidad mientras que las demás hormonas gonadótropas se reduce, se sospecha de un tumor hipofisiario especialmente cuando la galactorrea se presenta en nulíparas o mucho tiempo después del parto.

LA INSUFICIENCIA HIPOFISIARIA POS PARTUM

Desempeña un papel importantísimo en las amenorreas secundarias, estas se presentan como consecuencia de partos difíciles con grandes pérdidas sanguíneas y colapso por necrosis isquémica. En la adenohipófisis, el cuadro típico del llamado Síndrome de Reye- Sheeham pertenecen además de amenorreas los siguientes síntomas adinamia- hipoglucemia hipotermia, reducción del vello axilar y pubiano, palidez de la piel cambios del carácter pérdida de pigmento el corporal aumenta por adición de grasas, toda vez que la función tiroidea se encuentra disminuida en las formas leves de esta enfermedad la pérdida de la función gonadótropa del lóbulo anterior de la hipófisis constituye con frecuencia el único síntoma clínico.

AMENORREA OVARICA SECUNDARIA EN EL CLIMATERIO

En el climaterio la amenorrea secundaria surge por la pérdida, por parte de los ovarios de su capacidad de reaccionar a las hormonas gonadótropas que como respuesta se libera en mayor cantidad, la medida terapéutica es la administración de Gestágenos.

AMENORREA UTERINA SECUNDARIA

Un legrado excesivo durante el Pos abortum o pos partum complicado (Retención de Restos), puede dar lugar a una pérdida grande o total de la capa basal del endometrio, la función ovárica permanece normal, hecho que puede demostrarse por el control de la temperatura basal y del frotis vaginal, la conducta se limita a la administración de estrógenos intrauterinos, para estimular la proliferación de los Islotes celulares que pudieran exis

tir todavía en la capa basal.

AMENORREA SECUNDARIA EN LA HIPERPRODUCCION DE ANDROGENOS

HIRSUTISMO DE ORIGEN SUPRARRENAL, cuando la amenorrea secundaria postpuberal u otro trastorno funcional del ciclo, se acompaña de hirsutismo, o sea cuando existe una distribución del bello en forma masculina más o menos marcada sin otros fenómenos de virilización se debe casi siempre a una hiperproducción corticosuprarrenal de tipo androgénico, en estos casos debe pensarse en un tumor, corticosuprarrenal cuya presencia se notará por R X previa insuflación perirrenal.

En el Síndrome de Cushing encontramos al lado de un leve hirsutismo y trastornos del ciclo, la típica facies lunar y obesidad troncular, en orina se encuentran aumentados los glucocorticoides, como los 17 cetosteroides pero en menos grado que en el síndrome adrenogenital el tratamiento consiste en extirpar el tumor.

CICLO ANOVULATORIO

Ciclo anovulatorio irregular en la insuficiencia ovárica anovulatoria no se presenta la elevación de la temperatura basal y en el frotis vaginal faltan los signos seguros del efecto progesterónico, de modo fisiológico aparecen ciclos anovulatorios después de la menarquía en el pos partum y en el climaterio durante la madurez sexual se observan con frecuencia en los procesos inflamatorios de los anexos, así como en las sobre cargas física y psíquicas o sea en todas las injurias del medio ambiente que también desempeñan un papel en la amenorrea secundaria.

Son raros los ciclos anovulatorios con menstruaciones con intervalos regulares de cuatro semanas, en el frotis vaginal se observan: o bien un déficit estrogénico o más o menos grande o bien en casos de existencia folicular de duración corta.- En el endometrio se encuentran con relativa frecuencia actividades estrogénicas aumentadas antes de la hemorragia y también pequeñas señales de secresión que se puede relacionar con una acción progesterónica de duración corta por un folículo luteinizado. El tratamiento especialmente para las mujeres que en el quinto decenio de la vida presentan hemorragias anovulatorias irregulares, consiste en la regularización del ciclo mediante gestágenos. Con ello se normaliza la prolongada fase estrogénica; de proliferación produciéndose una mucosa secretora y un ritmo menstrual normal.

INDUCCION DE LA OVULACION EN LA ESTERILIDAD

La insuficiencia ovárica anovulatoria se encuentra entre las principales causas de esterilidad. En casos de intervalos menstruales regulares pueden comprobarse con frecuencia inicios de la luteinización de algún folículo sin romperse, pero el ovario es incapaz de producir la ovulación, es necesario controlar durante algunos meses la temperatura basal.

Para averiguar si no se presenta de cuando en cuando algún ciclo ovulatorio entre los anovulatorios el tratamiento hormonal en la mujer debe ir precedido de una exploración del marido si este no presenta ningún factor contribuyente se dará por seguro que es la mujer la que presenta el problema. El tratamiento puede ser: (Estrógeno- Gestágeno), el objeto es: Estimular durante una brusca deprivación hormonal premenstrual la producción de gonadotropinas en el ciclosiguiente (efecto de revote).

TERAPEUTICA CON CITRATO DE CLOMIFENO

En el ciclo anovulatorio tiene buena perspectiva el citrato de clomifeno con respecto a la inducción de ovulación. La dosificación se regula según la respuesta ovárica y el tratamiento es por tiempo corto. Las dosificaciones y descripción de este fármaco se hará en forma más detallada cuando se analice el citrato de clomifeno.

DIAGNOSTICO DE ANOVULACION

Uno de los problemas más comunes en la práctica ginecológica actual es la mujer infecunda, que persistentemente no ovula o que ovula con poca frecuencia, y cabe mencionar que hasta 15 años no se contaba con agentes farmacológicos para el tratamiento de estos casos. Al definir la infecundidad por anovulación convendría recordar que cualquier mujer normal en etapa de procreación a veces tiene uno que otro período anovulatorio pero en la práctica clínica se dice que tiene anovulación cuando éste se muestra en dos o tres ciclos consecutivos las estadísticas demuestran que de cada cien parejas una presenta este serio problema.

Para apreciar los métodos de inducir la ovulación es esencial un conocimiento básico de la Endocrinología del ciclo menstrual.

La pitituaria o hipófisis del ser humano es una estructura compleja que está en la concavidad ósea, la silla turca en la base del cráneo mide aproximadamente 10 X 13 X 6 mm. y pesa un promedio de 0.5 gramos. En el ser humano está compuesta básicamente por dos partes, el lóbulo anterior que produce las hormonas Trópicas y el lóbulo posterior o neutral que es una prolongación del Hipotálamo.

En 1931 Fevold Hisow y Lionard, descubrieron dos acciones activas una que desencadenaba la estimulación del crecimiento folicular en el ovario y recibió el nombre de hormona estimulante del folículo (F. S. H.) la otra causaba la luteinización del ovario y la nombraron hormona luteinizante (L.H.) y con la creación de métodos específicos y sensibles de radio

inmunovaloración de estas hormonas gonadotrópicas se ha comprobado los niveles en plasma y en orina en el ciclo menstrual normal y las alteraciones de su función, hay pruebas satisfactorias para pensar que la liberación de F. S. H. y L. H. están bajo control neuroendócrino.

En el ciclo menstrual normal: se advierte un aumento premenstrual en la concentración de hormona estimulante de los folículos en respuesta a la disminución de progesterona y estradiol del cuerpo amarillo cuya actividad disminuye.

En la segunda semana de la fase folicular hay un aumento exponencial en la concentración de Estradiol Plasmático proveniente del folículo en crecimiento rápido, durante esta fase los niveles de F.S.H. bajan por el aumento de retroalimentación negativa del Estradiol.

Los niveles de L.H. aumentan una vez que se alcanza el nivel crítico en cuanto a Estradiol aparece un aumento de L. H. y F.S.H. ambas indispensables para la ovulación y luteinización normal.

La ovulación ocurre unas 30 horas después del primer aumento importante de Lh. y F.S.H. y en esos momentos los niveles de estradiol plasmático disminuyen aproximadamente en el 70 por ciento de su cifra máxima de ovulación, en términos generales la F.S.H. estimula el crecimiento y desarrollo de los folículos.

ALTERACIONES CLINICAS DE LA UNIDAD HIPOTALAMO - HIPOFISIS

En la práctica ginecológica las mujeres con alteraciones

de la unidad Hipotálamo - Hipófisis suele sufrir amenorreas primarias o secundarias, sin embargo por la relación íntima del ovario con esta unidad, los trastornos relativos de los efectos de retroalimentación de esteroides o producción de gonadotropinas pueden resultar en: Oligoovulación o ciclos irregulares.

CARACTERISTICAS CLINICAS

EXPLORACION Y ESTUDIOS CLINICOS

El aspecto clínico puede brindar alguna pista en cuanto al trastorno subyacente ejemplo: el aspecto característico de una mujer con síndrome de Turner, sin embargo, rara vez el aspecto físico de la paciente es útil en el diagnóstico de lesiones hipofisiarias o de amenorreas secundarias, excepto en relación con acromegalia, sin embargo la proporción de la talla con la anchura puede mostrar signos de fusión tardía de hipófisis con el aumento de crecimiento de huesos largos y con ello signos de Hipoestrogenismo que indican una alteración de la unidad (Hipotálamo - Hipófisis) durante la pubertad.

Radiografías de cráneo con proyección cónica de la fosa Hipofisiaria, pueden confirmarse las pruebas de aumento en el tamaño de la hipófisis que demuestra agrandamiento, y una disminución en los campos visuales que indican presión en el quiasma óptico.

ANALISIS CROMOSOMICO

En todos los casos de amenorrea primaria hay que valorar, el cariotipo para diagnosticar los que tienen valores anormales.

Las mujeres infecundas acuden al médico por irregularidad menstrual, interrupción total de la menstruación y a veces con ciclos menstruales totalmente irregulares, por lo que es adecuado iniciar un esquema detallado de investigación preliminar a toda pareja infecunda.

Conviene establecer la presencia o ausencia de ovulación, estudio que se hará en tres o más ciclos consecutivos. Se investigará si existe o no oclución tubárica o infertilidad del varón. Además se hará un reconocimiento de la pareja para investigar - enfermedades orgánicas que puedan inhibir la ovulación o influir en el curso de un nuevo embarazo.

BIOPSIA DE ENDOMETRIO

En la mujer que tiene una temperatura basal persistentemente monofásica en presencia de endometrio proliferativo o hiperplásico demuestra con firmeza la anovulación, obtener sangre o moco denota un estado hipoestrogénico que da por resultado la atrofia del endometrio y falta de ovulación.

PROGESTERONA EN PLASMA Y GREGNADIOL EN ORINA

Como problema poco frecuente, cuando no es posible o conveniente la biopsia de endometrio, la anovulación se confirmará por la medición de pregnandiol en orina de 24 horas, con cifra menor de 2.0 mg. o progesterona en plasma menor de 5 mg X ml, en la fase mesoluteinica.

PRUEBAS FUNDAMENTALES

1.- Producción de ovulación
2.- Producción de esperma normal
3.- Presencia de moco cervical adecuado para que pueda actuar como medio de transporte para el esperma y de asegurar su conservación
4.- Permeabilidad de las trompas.

5.- Desarrollo de una zona para implantación en el endometrio que depende de la función endócrina ovárica y respuesta de la matriz.

PARAMETROS PARA SABER SI HAY O NO OVULACION

De los muchos métodos preconizados para descubrir la ovulación en clínica los más importantes son:

1.- La cornificación de frotis vaginal o del sedimento urinario seguido de un frotis progestacional.

2.- Aumento de la fluidez del moco servical seguido de disminución del volumen del mismo y ausencia de formación del helecho.

3.- Llevar curva de temperatura basal (Monofásica, bifásica).

4.- Cambios secretorios en el endometrio.

INDICACION, USO Y DESCRIPCION DE CITRATO DE CLOMIFENO

Cada tableta beige ranurada, contiene 50 mg. de citrato de clomifeno. El citrato de clomifeno está químicamente representado por 2-(p-cloro-1.2. citrato dihidrogenado de difenil-vinil) fenoxi) trietilamina.

En esta sal, una molécula de ácido cítrico se encuentra químicamente ligada a una molécula de la base orgánica; clomifeno.

El citrato de clomifeno está relacionado con otros compuestos del triariletileno, como el estrógeno clorotrianiseno y el inhibidor del colesterol triparanol.

ACCIONES

El citrato de clomifeno es un agente no esteroide, de administración oral, que puede inducir la ovulación en mujeres anovulatorias, en casos correctamente seleccionados. Es una droga de considerable potencia farmacológica y su administración debe ir precedida de una cuidadosa selección de la paciente, y acompañada de un gran cuidado en el momento de la administración de la dosis. Con selección y manejo conservadores de la paciente. Citrato de clomifeno ha demostrado ser una substancia terapéutica útil para la paciente anavulatoria.

Cuando se administra citrato de clomifeno a mujeres anovulatorias, se inducen signos de ovulación en la mayoría de las pacientes adecuadamente seleccionadas. El criterio seguido para determinar la ovulación indica que ésta se caracteriza por un pi

co estrogénico ovulatorio seguido de una curva bifásica de la temperatura basal, excreción urinaria de pregnandiol a niveles postovulatorio o mayores, y generalmente por hallazgos histológicos endometriales de la fase luteínica, característica del momento de la biopsia.

La respuesta ovulatoria a la terapia cíclica con citrato de clomifeno parece estar mediatizada por el aumento de la producción de gonadotropinas pituitarias, las que a la vez estimula la maduración y la actividad endócrina del folículo ovárico y el desarrollo y la función subsecuentes del cuerpo lúteo. El papel de la pituitaria está indicado por el aumento de la excreción urinaria de gonadotropinas y la respuesta del ovario por el aumento de la excreción del estrógeno urinario.

Según estudios hechos con citrato de clomifeno marcado con C-14 oralmente la droga es rápidamente absorbida en los humanos y escretada principalmente en las heces.

Después de una administración intravenosa de Citrato de clomifeno C-14 se excretó el 37 % en 5 días. Como el C-14 aparecido en las heces 6 semanas después de su administración, los datos disponibles sugirieron que los restantes metabolitos de la droga, estaban siendo lentamente excretados en un circuito, enterohepático aislado.

INDICACIONES

Citrato de clomifeno está indicado para el tratamiento de la anovulación en pacientes que desean el embarazo y cuyos maridos tienen esperma adecuado. Los impedimentos para alcanzar esta meta terapéutica deberán ser excluidos y tratarse adecuadamente antes de empezar la terapia con citrato de clomifeno. La

administración de citrato de clomifeno está indicada en estas pacientes solo cuando ha sido demostrada la disfunción ovulatoria y satisfechas las condiciones descritas más adelante.

La evaluación clínica de la función del hígado deberá preceder siempre a la terapia con citrato de clomifeno.

Los niveles satisfactorios de estrógenos endógeno (según estimaciones de frotis vaginales, biopsia endometrial, análisis de estrógenos urinario del sangrado en respuesta a la progesterona) - proporcionan un pronóstico favorable al tratamiento con citrato de clomifeno. Un nivel reducido de estrógeno, aún cuando menos favorable, no excluye el éxito de la terapia.

La terapia con citrato de clomifeno es infectiva en pacientes en las que las fallas primarias de la pituitaria o los ovarios excluyen la posibilidad de estimular la función normal. No se puede esperar que la terapia con citrato de clomifeno substituya a la terapia específica para los trastornos de otros órganos que puedan causar fallas ovulatorias, como por ejemplo las enfermedades de la tiroides o las glándulas suprarrenales.

A las pacientes con sangrado anormal se les debe hacer una evaluación especialmente cuidadosa antes de la terapia con citrato de clomifeno. Es muy importante asegurarse de que no se han pasado por alto posibles lesiones neoplásticas.

CONTRAINDICACIONES:

Embarazo

Aunque no hay evidencia de que la terapia con citrato de clomifeno cause un efecto deletéreo en el feto humano; tal evi-

dencia se ha presentado en relación con la rata y el conejo. Por lo tanto no debe administrarse citrato de clomifeno durante el embarazo. Para evitar la administración de Citrato de clomifeno durante los primeros días del embarazo, debe registrarse la temperatura basal durante todos los ciclos del tratamiento y observar cuidadosamente a la paciente para determinar si la ovulación tuvo lugar. Si la temperatura basal después de citrato de clomifeno es bifásica y no va seguida de menstruaciones, la paciente habrá de ser cuidadosamente examinada en cuanto a la presencia de un quiste ovárico, y someterse a una prueba de embarazo. La siguiente serie de la terapia deberá demorarse hasta que se haya determinado el diagnóstico correcto.

ENFERMEDAD HEPATICA

La terapia con citrato de clomifeno está contraindicada en pacientes con enfermedad del hígado o historia de disfunción del mismo.

SANGRADO ANORMAL

Citrato de clomifeno está contraindicado en pacientes con sangrado anormal de origen indeterminado.

ADVERTENCIAS

Síntomas visuales

Las pacientes deberán ser advertidas de que con citrato de clomifeno ocasionalmente podrán tener visión borrosa y otros síntomas visuales, y que dichos síntomas podrán hacer peligrosas actividades tales como manejar automóvil o maquinaria, especialmente bajo condiciones de iluminación variable. Todavía no se conoce la significación de estos síntomas visuales. Si la paciente tiene cualquier síntoma visual deberá descontinuarse el tratamiento y hacerse una evaluación oftalmológica completa.

PRECAUCIONES

Diagnóstico previo a la terapia con citrato de clomifeno, debe darse cuidadosa atención al diagnóstico en las candidatas a la terapia con citrato de clomifeno, siendo obligatorio el examen pélvico completo previo al tratamiento, mismo que habrá de repetirse antes de cada serie subsecuente. No deberá darse citrato de clomifeno en presencia de un quiste ovárico, ya que posteriormente podría ocurrir un agrandamiento del ovario.

La incidencia de carcinoma endometrial aumenta con la edad, así como la de desórdenes ovulatorios. En estas pacientes la biopsia endometrial debe hacerse siempre con fines diagnósticos antes de empezar la terapia con citrato de clomifeno. Si hay sangrado anormal se vuelven obligadas todas las medidas de diagnóstico.

Sobre estimulación del ovario durante la terapia con citrato de clomifeno.

Con el fin de disminuir el peligro ocasional de crecimiento ovárico anormal asociado a la terapia con citrato de clomifeno, deberá usarse la más baja dosis compatible con los buenos resultados operados. Algunos pacientes con síndrome de ovario poliquístico, que son extraordinariamente sensitivas a la gonadotropina pueden tener una respuesta exagerada a las dosis comunes de citrato de clomifeno. Debe tenerse en mente que el creci-

miento máximo del ovario, ya sea fisológico o anormal, no ocurre sino hasta varios días después de la descontinuación de citrato de clomifeno. La paciente que se queje de dolor pélvico después de recibir citrato de clomifeno deberá ser examinada con cuidado.

Si hay crecimiento del ovario, no deberá darse terapia adicional con citrato de clomifeno hasta que los ovarios hayan vuelto a su tamaño normal, y habrá de reducirse la dosificación o la duración de la serie siguiente. La experiencia ha demostrado que el crecimiento del ovario y la formación de quistes asociados a la terapia con citrato de clomifeno, tienen una regresión espontánea a los pocos días o semanas siguientes a la descontinuación del tratamiento.

A menos que exista indicación quirúrgica de laparotomía, el crecimiento quístico deberá manejarse siempre conservadoramente.

Embarazo Múltiple

Durante los estudios de investigación clínica, la incidencia de embarazos múltiples aumenta con citrato de clomifeno. La paciente y su marido deben ser advertidos antes de iniciar el tratamiento de la frecuencia y los riesgos potenciales del embarazo múltiple.

REACCIONES SECUNDARIAS

Síntomas

A la dosis recomendada, los defectos colaterales no son marcados rara vez interfieren con el tratamiento. Los efectos co

laterales tienden a relacionarse con la dosis, y ocurren más frecuentemente con dosis más altas y en los tratamientos de duración prolongada, como sucedió en algunos de los primeros estudios. Los efectos colaterales más comunes incluyen bochornos, molestia abdominal distensión, timpanismo, dolor e inflamación, crecimiento de los ovarios y visión borrosa.

Los síntomas vasomotores semejantes a los "bochornos" menopáusicos, generalmente no son severos y desaparecen poco después de descontinuado el tratamiento. Los síntomas abdominales pueden relacionarse con los fenómenos ovulatorios (dolores intermenstruales) o premenstruales, o al crecimiento de los ovarios. La náusea y rara vez el vómito, la constipación o la diarrea, se reportan con menor frecuencia.

A la dosis recomendada, el crecimiento anormal de los ovarios (ver también precauciones) es poco frecuente, aun cuando la variación cíclica común en el tamaño del ovario pueda ser exagerada. Del mismo modo, puede acentuarse el dolor cíclico del ovario (dolor intermenstrual). Con una dosificación más alta o más prolongada suelen presentarse con mayor frecuencia crecimiento ovárico y formación de quiste (generalmente luteínicos), y la fase luteínica del ciclo podrá ser más prolongada. Hay pocos casos registrados de crecimiento ovárico masivo, pero un caso semejante fue descrito en una paciente con síndrome de ovario poliquístico, cuya terapia con citrato de clomifeno fue de 100 mg diarios durante 14 días. El crecimiento ovárico anormal tiene regresión espontánea y aunque en algunas de estas pacientes se efectuó la laparatomía, los investigadores creen que la mayoría de ellas debieron ser tratadas en forma conservadora.

Los síntomas visuales (ver Advertencias) descritos generalmente como visión borrosa o manchas o puntos luminosos (escotoma centelleante), aumentan en incidencia al incrementarse la do

sis total y desaparecen a los pocos días o semanas de descontinuado con citrato de clomifeno.

Estos síntomas parecen deberse a la intensificación y prolongación de las imágenes posteriores. Frecuentemente aparecen o se acentúan con la exposición a un medio de iluminación más brillante. Aun cuando la agudeza visual medida no sea visión borrosa al séptimo día del tratamiento, misma que progresa hasta una severa disminución de la agudeza visual al décimo día. No se encontró ninguna otra anormalidad y la agudeza visual retornó a su estado normal al tercer día de suspendido el tratamiento. El escotma, oftalmológicamente difinible, y los cambios de la función retinana, (electrorretinografía) de las células también han sido reportados. Una paciente tratada durante los estudios clínicos desarrolló fosfenos y escotoma durante la administración prolongada de citrato de clomifeno, mismos que desaparecieron 32 días después del cese de la terapia.

OTROS ESTUDIOS DE LABORATORIO

No se ha reportado que el citrato de clomifeno cause anormalidad significativa en los sistemas hematológico o renal, en el yodo protéico ni en el colesterol sérico. Los análisis de cromatografía por gas líquido (CGL) de esteroles séricos de pacientes con administración prolongada y continua de citrato de clomifeno muestran una elevación que puede estar relacionada con un nivel elevado de desmosterol. Este aumento es indicativo de una interferencia en la síntesis del colesterol. Sin embargo, el patrón de esteroles séricos, CGL de pacientes que recibieron las dosis recomendadas de citrato de clomifeno no se alteró significativamente.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

Consideraciones Generales

La preparación y el tratamiento de las candidatas a la terapia con citrato de clomifeno deberán ser supervisados por médicos experimentados en el manejo de desórdenes ginecológicos y endócrinos, y las pacientes para dicha terapia se seleccionarán solo después de cuidadosa evaluación diagnóstica (Ver indicaciones). El plan de la terapia deberá delinearse por anticipado excluyéndose los impedimentos que existan para su éxito o tratándose correctamente antes de empezar la administración con citrato de clomifeno.

Muchas pacientes responderán a 50 mg. diarios durante 5 días (ver Dosificación Recomendada). En la determinación de un esquema de dosis ordenado, la eficacia debe balancearse con los potenciales efectos colaterales, por ejemplo, los datos obtenibles hasta ahora sugieren que la ovulación y el embarazo se logran más fácilmente con 100 mg. día durante 5 días, que con 50 mg. Sin embargo, como la dosificación es mayor, la sobrestimulación ovárica y otros efectos colaterales pueden aumentar también. Además aunque los datos todavía no establecen una relación entre la dosificación y los nacimientos múltiples parecen razonables, en el terreno farmacológico, que tal relación exista.

Por estas razones será prudente empezar el tratamiento de la paciente común con una dosis más baja, de 50 mg. diarios durante 5 días, aumentándola solo en aquellas pacientes que no respondan a la primera serie (Ver Dosificación Recomendada). Se recomienda un cuidado especial con la dosificación más baja o la duración del curso del tratamiento cuando se sospeche de extraordinaria sensibilidad a la gonadotropina hipofisiaria como en pacientes con síndrome de ovario poliquísticos (ver precauciones).

DOSIFICACION RECOMENDADA

La dosis recomendada para el primer tratamiento con citrato de clomifeno en 50 mg, (una tableta) por 5 días. Cuando se produce la ovulación con esta dosis no es necesario aumentar la dosis en los ciclos subsiguientes hasta un total máximo de 6 ciclos de tratamiento con citrato de clomifeno.

Si parece que no se ha producido la ovulación después del primer tratamiento se debe hacer un segundo tratamiento con 100 mg, diarios (dos tabletas de 50 mg, administradas en una sola dosis diarias) durante 5 días, si no ocurren menstruaciones ovulatorias, puede repetirse esta dosis por dos ciclos más, pero si con esta dosis no se produce la ovulación después de 3 ciclos consecutivos se debe considerar que se ha hecho un buen ensayo terapéutico. Sin embargo, si con esta dosis se produce la ovulación pero no el embarazo, se puede hacer tratamiento subsiguiente con citrato de clomifeno hasta un total máximo de 6 ciclos.

Los tratamientos deben iniciarse, al quinto día del ciclo, si ha habido hemorragia uterina espontánea o provocada por la progestina. Si no, se puede comenzar los tratamientos en cualquier momento.

El segundo tratamiento y los subsiguientes pueden hacerse 30 días después del tratamiento precedente, pero si no hay menstruación se puede retardar tanto como sea necesario para descartar la posibilidad del embarazo incipiente.

EMBARAZO

Nunca será excesivo el hincapié que se haga en la importancia de los coitos a tiempo. Para la regularidad de la respuesta ovulatoria cíclica también es importante que cada serie con citrato de clomifeno se empiece al quinto o cerca del quinto día del ciclo, una vez establecida la ovulación. La terapia con citrato de clomifeno, al igual que otras modalidades terapéuticas, sigue la regla de las respuestas decrecientes, es decir que la probabilidad de embarazo disminuye con cada serie terapéutica sucesiva. Antes de empezar el tratamiento, las pacientes deberán ser advertidas de la posibilidad de embarazo múltiple y de sus peligros potenciales si la concepción ocurre durante un ciclo en el que se le de citrato de clomifeno.

ANALISIS DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

Esta investigación tiene como fin fundamental, la investigación de un medicamento cuyo nombre es CITRATO DE CLOMIFENO usado en Guatemala desde hace más o menos ocho años y los resultados obtenidos han sido de buen pronóstico pero que no se habían dado a conocer por lo reservado que es su uso.

Pero gracias a la colaboración de 36 médicos guatemaltecos con especialidad en ginecoobstetricia quienes me facilitaron datos de sus pacientes privadas y que a continuación se hará un análisis de estas pacientes.

La primera pregunta del cuestionario que cada uno de ellos respondió es la siguiente:

¿Usa usted el citrato de clomifeno?:

27 de los investigados respondieron afirmativamente y en forma negativa el número de 9 aduciendo no usarlo por falta de oportunidad, lo que indica que el 67% de ellos si la usa.

En el segundo parámetro se pidió indicar qué tiempo tenía de usarlo, y la respuesta fue en su mayoría de 5 años promedio.

El tercer parámetro pedía indicar en que casos era más usado y la respuesta fue la siguiente: En la infertilidad por anovulación 72% Síndrome de ovario poliquístico 26%, - oligospermia, 2%.

El parámetro cuatro se pedía que indicara cuantos casos se habían tratado y al hacer el cómputo total son 381 pacien

te.

Este parámetro se refiere a datos obtenidos en forma positiva y en forma negativa de los cuales 279 casos reportados como positivos 74% y 102 casos reportados como negativos 25%.

De estos casos positivos se pedía: si habían sido embarazos simples o embarazos múltiples, de los cuales hubo un total de 277 embarazos simples 99.3% y 2 embarazos múltiples 0.7%.

El siguiente parámetro pedía si de estos embarazos algunos recién nacidos habían presentado anomalías congénitas, la respuesta fue categórica, indicando que ninguno de ellos la había presentado, o sea que el 100% no las presentó.

En el parámetro correspondiente a la edad se hizo un promedio y se llegó a la conclusión de que era de 27 años.

El parámetro siguiente corresponde al uso o no del citrato de clomifeno después de haber logrado un primer embarazo, respondiendo de manera afirmativa 19 médicos lo que indica que el 70 por ciento si lo usa y el 30% no esto indica que esperan la respuesta fisiológica del organismo.

Los cambios fisiológicos que presentaron las pacientes durante el tratamiento son los siguientes:

Cefalea ocasional 39%, dolor tipo cólico en el momento de la ovulación 48% y cambios endometriales 13%.

La conducta que siguieron en el síndrome de ovario poliquístico (infertilidad) el 70% siguen la conducta: 1.- uso de citrato de clomifeno y si la respuesta es negativa efectúan cirugía, el 30% restante solo usan la cirugía resección en cuña de ambos

ovarios.

La dosificación usada en las 381 pacientes fue la siguiente iniciar tratamiento al 6o. día delciclo con 50 mg. diarios por 5 días darlo de 2 a 4 ciclos consecutivos y se recomienda aumentar la dosis según criterio del médico, y la respuesta de la paciente.

La opinión de los 36 médicos colaboradores fue de que si se debe usar este medicamento.

El último parámetro se pedía dar a conocer el nombre comercial del citrato de clomifeno y todos coincidieron en conocerlo como omifin.

CONCLUSIONES

1.- El promedio de edad para la administración del citrato de clomifeno es de 27 años.

2.- El fármaco estudiado, usado con buen criterio da buenos resultados en la infertilidad por anovulación, y en el Síndrome de ovario poliquístico.

3.- Los efectos colaterales más frecuentes son:

A.- Dolor durante la ovulación.
B.- Cefalea.

4.- La dosis a usarse es la siguiente:

50 mg. por 5 días iniciando el tratamiento al 6o. día del ciclo menstrual.

5.- Si el tratamiento con clomifeno fuera negativo en el primer ciclo, continuarlo pero no pasándose de más de 5 ciclos consecutivos.

6.- El citrato de clomifeno tiene más aceptación y da mejores resultados en la infertilidad por anovulación.

7.- Este fármaco tiene buena aceptación y se recomienda su uso.

RECOMENDACIONES

1.- Hacer un análisis completo de la pareja que afronta el problema de infertilidad.

2.- Seleccionar a las pacientes potenciales para la administración de citrato de clomifeno.

3.- Dar preferencia a los pacientes que no pasen de 30 años de edad.

4.- Dar tratamiento en las siguientes identidades:

A.) Infertilidad por anovulación.
B.) En el síndrome de ovario poliquístico.
C.) En oligospermia.

5.- Usar la dosificación de 50 mg. diarios por 5 días. Iniciándolo al 9o. día del ciclo menstrual.

6.- Si fracasara en el primer ciclo, continuarlo en un total de 5 ciclos consecutivos.

7.- Llevar control estricto de la paciente con dicho tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1.- ROLF KAISER. W. BICKNBACH
Tratamiento hormonal de los trastornos del ciclo.
Editorial Alhambra S. A. 1969.

2.- I. D. COOKE Tratamiento de la Infertilidad.
Agosto de 1974.
Editorial Interamericana.

3.- NOVAK JONES JONES.
Tratado de ginecología octava edición 1971.
Editorial Interamericana.

4.- BRITISH MEDICAL JOURNAL TO DAYS DRUGS 1968.

5.- DRUG AND THERAPEUTICS BULIETIN 1969
Drug Therap Bull.

6.- JONES G. S. AND DEMORALES RUEHSENM
1965 Fertil Steril.

7.- EFFECTORS PREGNANDIOL GONADOTROPINS AND PRUTEIC IODINE DURING THERAPY WHIT CLOMIPHENE IWTER J. of Fertility oct - dec. 1970.

Apreciable Doctor:

De la manera más atenta le agradecería contestar las preguntas del siguiente cuestionario, contribuyendo de esta manera a la realización de un trabajo de investigación.

Atentamente,

ROLANDO GONZALEZ

1.- Usa usted el citrato de clomifeno
SI_____NO_____

2.- Si su respuesta es afirmativa indique desde cuando.

3.- Indique en qué casos lo ha usado.

4.- Cuántos casos ha tratado.

5.- Los resultados que ha obtenido son:
Positivos cuantos:
Negativos cuantos:

6.- De los casos positivos cuantos embarazos simples ha obtenido, y cuantos embarazos múltiples.

7.- Ha obtenido recién nacidos con anomalías congénitas.
SI_____NO_____

8.- Si su respuesta es afirmativa indique de que tipo.

9.- La edad promedio de sus pacientes cual es.

10.- Después de administrar el Citrato de Clomifeno y haber obtenido un embarazo a término, ha usado de nuevo el medicamento, para un futuro embarazo, o espera por algún tiempo la respuesta fisiológica natural de la paciente.

11.- Ha notado cambios fisiológicos en pacientes tratadas con Clomifeno.
SI_____NO_____

12.- Si su respuesta es afirmativa indique de que tipo.

13.- Que conducta ha seguido en la infertilidad por ovarios poliquísticos. (Síndrome de Stein-Leventhal).

Resección en cuña de ambos ovarios o la administración de citrato de clomifeno.

Resección en cuña cuantos casos.

Administración de Clomifeno cuantos casos.

14.- Qué dosificaciones de Citrato de Clomifeno ha usado y por cuanto tiempo.

15.- Considera usted que este fármaco Citrato de Clomifeno debe seguirse usando.
SI_____NO_____

16.- Si su respuesta es afirmativa que dosis recomienda y por cuanto tiempo.

17.- Si su respuesta es negativa que fármaco recomienda usted en la infertilidad por anovulación.

18.- Qué otros usos conoce y recomienda para el Citrato de Clomifeno.

19.- Qué tipo de complicaciones ha encontrado con el uso de este fármaco.

20.- Qué nombres comerciales conoce en nuestro medio del Citrato de Clomifeno.

RG/ap

BR. José Rolando González Marroquín.

Dr. Héctor Manuel Klee.
Asesor.

Dr. Edgar Muñoz.
Revisor.

Director de Fase III. a. i.
Dr. Mario René Moreno Camborca

Secretario General

Vo. Bo.

Decano