

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**EMBARAZO MULTIPLE SECUNDARIO AL TRATAMIENTO
CON CITRATO DE CLOMIFENO**

Estudio retrospectivo de 53 pacientes que consultaron a un Hospital Privado, con diagnóstico de Infertilidad anovulatoria con tratamiento de Citrato de Clomifeno, del período comprendido del 1o. de enero de 1974 al 31 de enero de 1985

EMANUEL DE JESUS RAMOS SUCHITE

INDICE

Página

INTRODUCCION	1
DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
JUSTIFICACION	5
REVISION BIBLIOGRAFICA	7
MATERIAL Y METODOS	25
PRESENTACION DE RESULTADOS	27
ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	35
CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES	41
RESUMEN	43
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45
APENDICE	49

INTRODUCCION

Como muchos problemas demográficos sin solucionar, pareciera inoportuno el tratar de solucionar las angustias de las parejas que están incapacitadas para concebir. Este sentimiento adquiere mayor interés en la mujer, cuyo deseo de maternidad es más fuerte y poderoso que cualquier otro razonamiento en contra. En nuestro medio, no contamos con información acerca de embarazo múltiple secundario al tratamiento con citrato de clomifeno en pacientes anovulatorias; en la actualidad este efecto ha sido bien reportado (4,7,12,22,28,30)

Nuestro principal propósito fué determinar la frecuencia o porcentaje de embarazo múltiple, en pacientes tratadas con citrato de clomifeno así como la dosis y ciclos de tratamiento. La presente investigación se realizó de manera retrospectiva en el servicio de maternidad de un Hospital Privado, en el período comprendido del 1º de enero de 1974 al 31 de enero de 1985; se tomaron en cuenta todas las pacientes con diagnóstico de anovulación previa biopsia endometrial, que recibieron tratamiento con citrato de clomifeno, que quedaron embarazadas, tiempo de infertilidad, dosis y ciclos de tratamiento, métodos, diagnósticos para determinar embarazos múltiples.

De los resultados obtenidos se pudo demostrar que el embarazo múltiple secundario al tratamiento de clomifeno fué relativamente bajo (1.89%), que las dosis administradas fueron bajas y los ciclos son los primeros seis para lograr embarazo. Es de hacer notar que en éste estudio no se tomaron en cuenta temperatura basal, niveles de progesterona y laparoscopia para confirmar la ovulación.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El presente trabajo consiste en un estudio retrospectivo de pacientes que consultaron a la maternidad de un Hospital Privado, con diagnóstico de infertilidad anovulatoria, tratadas con Citrato de Clomifeno y embarazo múltiple secundario al tratamiento, en un período comprendido del 1o. de enero de 1974 al 31 de enero de 1985, es decir; 120 meses.

Para llevar a cabo esta investigación se realizó una amplia revisión, bibliográfica, en la que abordamos el embarazo múltiple en general, así como el citrato de clomifeno, su modo de acción y sus efectos secundarios. Es interesante este estudio que vendrá a incrementar nuestro conocimiento científico y a la vez estaremos incentivando a cualquier persona que desee profundizar sobre el tema.

JUSTIFICACION

La necesidad de investigar a las pacientes con diagnóstico de infertilidad anovulatoria y que como efecto secundario, al tratamiento con citrato de clomifeno han tenido embarazo múltiple.

En nuestro medio es de vital importancia, debido a que no se en-cuentra ningún estudio realizado a este respecto. Además es necesario comprobar si el porcentaje de este efecto secundario está en rela-ción con lo reportado en la Literatura Mundial actualizada.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Embarazo Múltiple:

El número de hijos es inversamente proporcional al tamaño del adulto en las distintas especies; cuanto más grande es el animal, menos hijos tiene en cada gestación (29). Como se sabe a través de la historia se ha motivado el interés por el estudio de los nacimientos múltiples, tal es el caso en 1903, dos médicos militares ingleses investigaron el nacimiento de 6 niños en una sola gestación en Sudáfrica y por otro lado las quintuples Dionne, ocurridos en 1934 (29).

Etiología:

Actualmente se sabe que los fetos gemelos más comúnmente resultan de la fertilización de 2 huevos por separado (doble huevo-dicigoto o gemelos fraternos), también surgen gemelos de un sólo huevo fertilizado que se divide en dos estructuras similares, cada uno con su potencial desarrollo entre una separación individual (huevo sólo, monocigoto o gemelos idénticos) (28). Uno ó ambos procesos pueden ser envueltos en número alto de formación de fetos cuádrupletos, pueden ser aumento de 1, 2, 3, y 4 huevos (28). En el primer caso los óvulos proceden del mismo ovario o bien uno procede de uno y del otro ovario, en el segundo caso solamente está implicado un sólo huevo, (28,29).

Frecuencia de Múltiples Gestaciones:

La frecuencia de gemelos monocigotos parece ser relativamente constante desde el principio del mundo y es largamente independiente de raza, hernecia, edad, paridad y terapia por infertilidad. Por otro lado la frecuencia de gemelos dicigotos es influe

ciada especialmente por drogas fertilizantes, así como por la raza, herencia, edad maternal y parida, como se verá más adelante (28). Múltiples embriones y fetos pueden desarrollarse en grados variables ectópicamente, (fuera del útero) o también en embarazos combinados y uno o más embriones intrauterinos (15,28).

Raza:

La acentuada variación en la frecuencia de los nacimientos múltiples entre los diferentes grupos raciales a saber: blanco negro y amarillo. A este respecto Miryanthopoulos (1970), identificó en Collaborative Cerebral Palsy Study, cada un embarazo gemelar por cada 100 embarazos de mujeres negras (28). En el Japón por ejemplo, en casi más de 10 millones de embarazos analizados, los gemelos fueron identificados solamente uno en cada 155 nacimientos, este marco de diferencias raciales, con la consecuencia de variaciones de gemelos dicigotos (28).

Herencia:

Como una determinación de gemelos, el genotipo de la madre es mucho más importante que el del padre. White y Wyshak (1964) en un estudio de 4000 embarazos en la sociedad general de la Iglesia de Jesucristo de los Santos de los Últimos Días, notaron que las mujeres que tenían un dicigoto gemelar dieron nacimientos a gemelos en un porcentaje de 1 en 58 nacimientos.

No obstante las mujeres que no eran gemelos, pero que tenían un esposo dicigoto gemelar dieron nacimientos a un gemelo en 126 embarazos (28). Por otro lado Bulners (1960) demostró que las madres dicigotas tuvieron 1 gemelo en 25 (4%), de nacimientos mientras que los padres con características de dicigoto, sus mujeres dieron únicamente 1 en 60 (1.7%) embarazos (28). Como se puede obser-

var, la herencia también influye en múltiples gestaciones principalmente en las madres dicigotas.

Edad Maternal y Paridad:

Los efectos positivos de un aumento en la edad maternal y la paridad, incrementan la incidencia de embarazo gemelar como lo demostró Waterhouse en la década del 50, de 40 años o parcialmente arriba de 7 embarazos, la frecuencia de gemelos es incrementada (28,29).

Se ha demostrado que los embarazos gemelares fueron en un porcentaje bajo en mujeres menores de 20 años que no han tenido hijos previos (17,28), en comparación con mujeres de 35 a 40 años que han tenido embarazos anteriores. En Nigeria, Azubuike (1982) identificó la frecuencia de gemelos para incrementarse de 1 a 50 (2%) entre mujeres embarazadas por primera vez, en comparación de 1 a 15 (6.6%) para mujeres que han tenido 6 ó más embarazos (28).

En Dallas Times Herald en 1982, se reportó un caso de una mujer de 50 años que concibió para el 9o. embarazo y tuvo gemelos: Un infante de 8 lbs. 3 Onz. y el otro 7 lbs. con 6 onz. (28).

Gonadotropin Endógeno:

A este respecto Bernisehke y Kim (1973) observaron que en la génesis de gemelos dicigotos espontáneos, se elevan los niveles de hormona Folículo Estimulante (FSH) (28). Por otro lado Rothman (1977), reportó un porcentaje alto de gemelos dicigotos en mujeres que concibieron entre 1 mes después de no tomar contraceptivos orales, pero no durante los subsecuentes meses y una posibilidad para contar con una aparente incremento de liberación de gonadotropin de la Pituitaria en cantidades grandes usuales durante el primer ci-

clo espontáneo después de la contracepción (28).

Agentes que Aumentan la Ovulación:

Se han reportado embarazos múltiples secundarios al tratamiento de gonadotropin y citrato de clomifeno como inductores de la ovulación (14,16,17,18,28,29,30). La incidencia de fetos múltiples seguido de la terapia de gonodotropin es de 20 a 40% (28).

Ha sido descrito por Garret y colaboradores (1976) que en Italia han tenido dos casos; uno donde nacieron 9 infantes y otro de octuples previo al tratamiento de gonadotropin de sus madres (28,30).

Sudafrica ha tenido reportes similares al utilizar este medicamento, tal es el caso de los sextuples que sobrevivieron, así como también lo hicieron cinco de los sextuples que nacieron en Denver (28). En relación al citrato de clomifeno se abordará desde el punto de vista farmacológico y como es que produce múltiples fetos.

In Vitro Fertilización:

Los embarazos que resultan in vitro fertilización dan como resultado: gemelos (13,28). Algunos autores en la práctica de intentos de fertilización de todos los huevos colocados después de inducir superovulación y luego se depositan en el útero más de un blastocito cuando la cuenta está disponible en la última parte la división celular, incrementando embarazo múltiple.

Nacimientos vivos de cuádruples han sido reportados en Australia, no obstante seguido in vitro fertilización (22,28).

Superfertilización y Superfetación:

Así la superfetación requiere ovulación durante el curso de un embarazo ya establecido, no ha sido demostrado en humanos, aunque es conocido en animales (28). La superfecundación se refiere a la fertilización de dos huevos entre un período corto de tiempo pero no al mismo coito, ni necesariamente por el mismo espermatozoide del hombre. Algunos autores creen asegurar casos de superfetación de humanos, tal es el caso que resulta interesante que John Archer, el primer físico que recibió el grado de médico en América relato en 1810 que una mujer blanca después de intercambiar entre un hombre blanco y un negro, tuvo un parto gemelar uno de los cuales fue blanco y otro mulato (28).

Por otro lado, Harris en 1982 describe que una madre fue violada el día 10 de su ciclo menstrual, tuvo relaciones sexuales una semana más tarde con su esposo. Como resultado de esto tuvo un parto gemelar normal obteniendo un infante con tipo de sangre "A" y el otro niño era blanco con tipo de sangre "O", el tipo de sangre de la madre y del padre fue "O" (28).

MECANISMO ENDOCRINO DE LA MENSTRUACION

Control Neurohumoral:

La adenohipófisis esta bajo control neurohumoral, los factores de liberación, son segregados por las terminaciones nerviosas de la región hipotalámica en los capilares del sistema portal en la eminencia media, llegando a la adenohipófisis para segregar hormonas, (18,28). Por lo que se dice que el hipotálamo tiene un importante papel en el control de los mecanismos relacionados con la ovulación (18,28). La secreción de LRH (Factor liberador de Hormona Luteinizante), produce la liberación de LH, por la adenohipófisis, ésta hormona ocasiona la ovulación siempre que el folículo haya alcanzado

su madurez (18,28).

Fase Folicular:

Se caracteriza por que el cuerpo amarillo involuciona y la producción de esteroide disminuye, quitándose la inhibición de FSH hipofisiaria (18,28). Por medio de la hormona folículo estimulante (FSH) se produce estrógenos en el ovario. La actividad aumentada de FSH continua durante 7 días dando lugar a la maduración continúa del folículo (18,28). Los niveles de FSH se mantienen constantes antes de la ovulación, momento en que se eleva de manera moderada, pero cuando ocurre la ovulación los niveles de FSH regresan a la normalidad, se mantienen en el resto del ciclo (18,28).

Ovulación:

La ovulación tiene lugar aproximadamente en el día 14 del ciclo menstrual (18,28). Esta divide al ciclo ovárico en 2 fases principales las que son: La primera la fase folicular que representa más o menos la primera mitad del ciclo, la segunda es la fase luteinica.

La migración de un folículo a la corteza del ovario depende de la estimulación de hormonas hipofisiarias, también esta determinado por la composición vascular y el estroma del ovario (18,28). El factor principal de la rotura folicular consiste en la necrobiosis de los tejidos situados por encima del folículo, es decir que la región del estigma es la que sufre estas modificaciones, volviéndose transparente (28). En esta zona se expulsa el líquido folicular junto con el ovulo rodeado por la zona pelúcida y la corona radiada; a esto se le denomina ovulación (28). Se ha dicho que el nivel del LH es plasma aumenta en forma notable de 12 a 24 horas antes del momento de la ovulación y alcanza su valor máximo 8 horas después (18,28). Por el efecto combinado de FSH y LH, continúa la maduración y

ocurra la ovulación hacia la mitad de ciclo (18).

Fase Luteinica:

Se ha reportado que el estradiol pone en movimiento el mecanismo de liberación de la LH y se ha comparado que alcanza su nivel máximo en el momento de la liberación brusca de LH (18,28).

Se ha observado que el nivel de progesterona en plasma aumenta después de la elevación de LH (28). Una vez que ha ocurrido la ovulación el folículo se transforma en el cuerpo amarillo o cuerpo luteo, necesitando hormonaluteotropa (LH) en esa forma alcanza su actividad funcional y elabora progesterona (28). Los niveles de progesterona, se presentan incluso antes de la ovulación y aumenta progresivamente durante la segunda mitad del ciclo menstrual (18,28).

Fase Menstrual:

Se caracteriza por el acné de la fase progestacional, probablemente cuatro o seis días antes que se inicie la regresión del cuerpo amarillo (28). Mientras que el endometrio recibe un continuo y sustentador de hormonas ováricas, no tiene tendencia a sangrar (28). Se ha dicho que una privación de estrógeno puede producir el sangrado, este mecanismo hormonal el que interviene en la hemorragia disfuncional de tipo anovulatorio (18,28). Bajo la influencia de la progesterona, el endometrio sintetiza prostaglandinas, y cuando se liberan por la caída del endometrio al disminuir los niveles de estrógenos y progesterona, provocando vasoconsticción y más desprendimiento del endometrio a esto es lo que se le conoce como el sangrado menstrual. (18,28)

Ciclo Endometrial y Menstruación:

Los cambios endometriales cíclicos están armonizados con el aumento o disminución de los esteroides ováricos (18,28).

Fase Posmenstrual:

El endometrio es delgado y mide por lo general de 1 a 2 mm. de espesor. El epitelio superficial y el que tapiza las glándulas es de tipo cúbico, en esta fase las glándulas son rectas estrechas y aparecen colapsadas; el estroma es denso y compacto (28).

Fase Proliferativa o Estrogénica:

Se ha descrito que la acción continua del estrógeno provoca aumento del grosor del endometrio, El epitelio superficial y el de las glándulas, aumentan de altura haciéndose cilíndrico habiendo mucha actividad (18).

Fase Secretora o Progestacional:

Esta fase se caracteriza por la actividad secretora del epitelio glandular que se acentúa cada vez más, en este estudio; quedan tres zonas bien definidas: Capa basal o zona basal adyacente al miometrio; la capa compacta o zona compacta, inmediatamente por debajo de la superficie endometrial; y la capa esponjosa o zona esponjosa, entre la capa compacta y basal (18,28).

A la capa compacta y esponjosa juntas se les denomina zona funcional (28). En esta etapa el endometrio es vascular rico en glucógeno, ideal para la implantación y crecimiento del huevo (18,28).

Fase Premenstrual:

Esta ocupa los 2 ó 3 días precedentes a la menstruación y co-

rresponde a la regresión del cuerpo lúteo (18). La vaso constricción de las arterias en espiral precede al comienzo de la hemorragia menstrual en 4 a 24 horas, correspondiendo a la fase química premenstrual, de esta manera provoca una inadecuada irrigación de la mitad o dos tercios superficiales del endometrio (18,28). Luego estas arterias constreñidas se relajan y sangran una tras otra provocando hemorragia de las arteriolas (28).

Fase Menstrual:

La hemorragia menstrual puede ser arterial o venosa, con predominio de la primera (18,28). Esta comienza como resultado de la relajación de una arteria espiral con la formación de hematomas en el endometrio, provocando disfunción y ruptura produciéndose en esa forma la hemorragia menstrual (28). Cuando la arteria en espiral vuelve a su estado de constricción se detiene la hemorragia (18,28). Se ha descrito que la regeneración de el endometrio ocurre a partir de la capa esponjosa residual y de los elementos basales (28).

Amenorrea:

Se puede definir como la ausencia de la regla o menstruación durante tres o más meses, la amenorrea primaria consiste en la falta de menstruación que nunca se inicio y no debe diagnosticarse hasta que la enferma haya alcanzado los 18 años de edad.

Por otro lado amenorrea secundaria es la cesación de la menstruación después de la menarquia.

Infertilidad:

Se define como la incapacidad de lograr el embarazo dentro de un período estipulado de tiempo, generalmente admitido de un

año. La infertilidad primaria se les denomina a aquellas pacientes que nunca han concebido; y la secundaria es la que indica que la paciente ya ha tenido embarazo anterior (18).

Biopsia Endometrial:

Es una prueba que se realiza en estos casos en particular, con fines de investigar la ovulación, debe realizarse sin anestesia y en el ápex de la actividad progestínica entre el día 22 y 23 en ciclo de 28 días (12,18).

CITRATO DE CLOMIFENO

El citrato de clomifeno fue dispuesto para evaluación como agente anticonceptivo (1960). Posteriormente se comprobó en animales de experimentación que tenía una acción antiestrogénica de las gonadotropinas, se demostró que la droga era un excelente estimulante de la ovulación. En el humano, principalmente en la mujer, este compuesto, es un medicamento eficaz en la ovulación (5, 17,30).

Composición Química:

El citrato de clomifeno es un compuesto no esteroide, análogo de clorotrianisene (12,18,29,30). Desde el punto de vista químico, este medicamento está relacionado con otros con propiedades estrogénicas, el clorotrianiseno y con un inhibidor del colesterol, triparano o mer 39. En química se le llama citrato de Hidrógeno de 2 p (2cloro 1,2, difenilvenilfenoxil) trietilamina (5,12,18,19,22,27,30).

Acción Farmacológica:

La droga actúa como inhibidor por competencia de estrógeno y aparentemente, bloquea al estrógeno a nivel hipotalámico, con lo cual suprime la inhibición de la hipófisis para producir gonadotropina y así permite que la misma se encuentre circulando en el plasma (3,5,12,18,22,30). El aumento de secreción gonadotrópica provoca estimulación ovárica excesiva, con eliminación de estrógeno urinario, ovulación, función normal del cuerpo amarillo (3,5,12,18,22,30).

El lugar exacto de acción del citrato de clomifeno no ha sido específicamente localizado, ni en el hipotálamo o pituitaria (21,30). La mayoría de los investigadores creen que el mecanismo primario de acción del clomifeno es una inhibición competitiva de los receptores estrogénicos a nivel hipotalámico y de la pituitaria, por medio de retroalimentación que producen los estrógenos sobre la secreción de LH-RH/FSH-RH y de gonadotropinas (3,5,22,30). También se ha dicho que no bloquea el efecto de gonadotropin exógena (3,5,13,30).

Se ha demostrado que inhibe la cornificación del epitelio vaginal y de la arborización del moco cervical, así como producto regresión de la hiperplasia endometrial (10,27,30). También se ha reportado que esta droga actúa sobre el ovario y el útero en la formación de receptores de esteroides, en esa forma aumentando la incorporación de estrógeno dentro de los mismos (12,30).

Estudios más recientes han encontrado que el citrato es capaz de inducir la ovulación en el 70 a 75% de las pacientes tratadas con una tasa de embarazo que oscila entre 11 a 50% (3,5,12,13,30). Por otro lado, Rust et al han reportado embarazos corregidos de más de 80% de mujeres en quienes la ovulación fue inducida por el citrato de clomifeno, estos ocurrieron en los tres primeros ciclos de tratamiento (3). Esta discrepancia entre las tasas de ovulación y emba-

razos han sido repetidamente reportadas y la explicación posible para esta tasa baja de embarazos, puede ser dado por una inducción de ovulación prematura con folículos maduros o luteinizantes sin rupturarlos, una fase luteal inadecuada y moco cervical pobre así, de esta manera la ovulación puede ser clínicamente aparente pero la concepción no puede ocurrir (12,13,30). El porcentaje de embarazos in vitro fertilización fueron muy altos en el tratamiento de ciclos de clomifeno a dosis superovulatorias (150 mg./d. oralmente por 5 días) (13,27). Una normal ovulación puede ser dividida en 4 grupos:

1. Fase Folicular defectuosa (FPD)
2. Fase Luteal defectuosa (LPD)
3. Surgimiento anormal de LH, y
4. Síndrome de Folículo sin ruptura (LUF) (12,30)

La primera FPD puede ser dividida en fase folicular corta - cuando esto tarda menos de 11 días y una larga que llega hasta los 16 días (3,30). La FPD corta indica una ovulación prematura ovárica, hipersensitiva a gonadotropin, o exceso de producción de gonadotropina durante el tratamiento de clomifeno (en este caso la dosificación de esta droga es reducida en el siguiente ciclo). En contraste con FPD larga que indica una demora ovulación ovárica y una insuficiente producción de gonadotropina durante el tratamiento de la misma droga, por lo que en esta se incrementan en el ciclo siguiente (30). Se ha mencionado que este medicamento elevará la hormona estimulante del folículo (FSH), en las pacientes que han sido tratadas con estrógeno y a las que se les ha dado en la fase luteal defectuosa, también induce a uno o más picos de LH (3,30). La LPD es una entidad bien establecida, el método ideal para identificarla es la biopsia endometrial, la que puede ser realizada en la evaluación inicial. Al igual que la anterior, la LPD puede dividirse en corta y larga, en ambas hay una folucugénesis anormal, ya que la fase se resaga por más de 5 días en el ciclo menstrual, estas han

respondido favorablemente al tratamiento con clomifeno, ya sea reduciéndose o incrementándose la dosificación en el siguiente ciclo (30).

Se ha mencionado que la fase luteal corta sería prolongada con esta droga, y que los niveles de progesterona pueden ser aumentados, así como los de estradiol en el LPD (3). El síndrome del folículo luteinizante no roto (LUF), ha sido indicado como un tipo anormal ovulatorio, los niveles de progesterona y estradiol del fluido peritoneal comparados con los plasmáticos son útiles para el diagnóstico de este síndrome. La obtención del líquido peritoneal se realiza por medio de Laparoscopia durante la fase luteal (30). Se ha demostrado que con éste medicamento puede producir ovulación y embarazo con las pacientes que no han tenido ovulación (infertilidad primaria o secundaria), o por los siguientes síndromes: Amenorrea y galactorrea; ovario poliquístico, hipotálmico hipofisiario (idiopático); Stein Leventhal, amenorrea primaria y secundaria (3,5,10,18,30).

La literatura reporta que quedan excluidos al tratamiento de clomifeno a las pacientes que tienen destruida la pituitaria por tumores, enfermedad de Sheehans o enfermedad primaria del ovario (menopausia prematura) (18,30). Algunos estudios han demostrado que las pacientes con niveles bajos de progesterona y que se les da tratamiento con citrato de clomifeno pueden aumentar la fertilidad de varias maneras:

1. Regulando el tiempo de ciclos y haciendo el día de la ovulación previsible.
2. Aumento de la síntesis de progesterona probablemente como resultado de la estimulación de la granulosa y consecuentemente el número de células luteales.

3. Aumento de los niveles estrogénicos preovulatorios, con aumento subsiguiente de LH a la mitad del ciclo, el cual puede afectar la liberación del óvulo o subsecuentemente el funcionamiento del cuerpo amarillo (6,27,30).

Se han reportado casos de embarazos ectópicos ováricos con la terapia de este medicamento, la incidencia de embarazos intra-uterinos y extrauterinos es de 1: 30,000 embarazos (12,21).

Se ha reportado que las malformaciones congénitas encontradas de niños obtenidos en embarazos de las pacientes que recibieron tratamiento con clomifeno son similares a la población en general (12,13,17,30).

Se ha descrito que las pacientes que no ovulan sólo con clomifeno, se les puede combinar con los siguientes medicamentos:

1. Gonodotropin coriónica humana (HCG) más clomifeno
2. Desametasona más clomifeno
3. Hormona menopáusica humana (HMG) más clomifeno con lo cual hay una respuesta buena a la ovulación y por consiguiente al embarazo (2,12,15,17,18,26).

Efectos Indeseables:

Hay pacientes que han presentado durante el tratamiento con citrato de clomifeno los siguientes síntomas: Crecimiento y dolor de ovarios, dolor pélvico, nostalgia, náuseas, vómitos, cefalea, edema de miembros inferiores, bochornos, inflamación, mareos, nerviosidad, somnolencia (13,30).

Efectos Secundarios:

Entre los investigadores no existe acuerdo en sí, en una complicación o un efecto secundario la aparición de múltiples quistes ováricos y embarazo múltiple (1,5,12,18,29). Por lo que en esta revisión lo tomaremos como un efecto secundario como lo han considerado la mayor parte de autores (4,6,7,12,12,14,15,16,17,27,28,30).

Se ha demostrado embarazo múltiple en las pacientes que han recibido tratamiento con citrato de clomifeno. Se cree que son debidos a la superovulación de múltiples folículos que son estimulados por esta droga, en esa forma varios folículos pueden ovular, resultado fertilización de dos o más óvulos (4,7,12,13,17,22,27,28,30). A nivel de casi entre dos mil trescientos sesenta y nueve embarazos (2,369) con previa terapia de éste medicamento resultaron en 165 - (6.9%) en gemelos, 11 (0.5%) en triples, 7 (0.3%) cuádruple, 3 (0.13%) quintúples (Merrel-National Laboratories Product Information Bullefin 1972) (12,28). Se ha descrito que la incidencia ha variado de un grupo a otro, tal es el caso de Kistner et al reportó en 1968, una incidencia de 6.3%, al igual que resultados similares fueron reportados por Green-blats y Dalla Pria (6% a 8%), por Hack et al (8.4%) respectivamente (12). También se ha reportado incidencia baja de embarazo múltiple de 1.83% fue asociado con un portentaje de concepción relativamente bajo, mientras que Hall reportó 18 embarazos completados seguidos de clomifeno con 3 embarazos múltiples (dos set de gemelos y un set de triples), esto hace una incidencia de 17% en concordancia a una concepción alta de 98% (12). Con la introducción de ultrasonografía se puede evaluar el desarrollo folicular, la superestimulación de múltiples folículo con esta droga, de esta manera se evitan los efectos secundarios de embarazo múltiple (4).

Esquema Terapéutico:

La inducción de la ovulación por el clomifeno está indicada en las pacientes anovulatorias si hay suficiente estrógeno endógeno, esto puede ser asumido por una inyección de progesterona (100 mg.). I.M. provocando sangrado uterino (3,30). Se ha descrito que la terapéutica de ésta droga debe darse de dosis menores a dosis mayores según lo requiera el caso (3,5,27,30).

Este medicamento se debe de dar por vía oral del quinto a noveno día después del ciclo menstrual y el esquema es el siguiente:

- a) 50mgs. al día durante 5 días
- b) 100mgs. al día durante 5 días
- c) 150 a 200mgs. al día durante 5 días (2,3,4,5,7,12,13,17,18,22,27,30).

La literatura ha reportado que de 13 a 15 días generalmente ocurre la ovulación después de haber sido inducido por esta droga durante el ciclo menstrual (12,30). Para confirmar la ovulación se realizan los métodos ya conocidos, entre los que tenemos:

1. Curva de temperatura corporal.
2. Biopsia Endometrial progresiva.
3. Control de progesterona sérica durante la ovulación.
4. Ultrasonografía
5. Por medio de Laparoscopia obteniendo líquido peritoneal pa-

ra comparar los niveles de progesterona y estradiol con los del plasma (3,4,17,22,27,30).

Algunos autores dicen que el embarazo ocurre durante el primero a sexto ciclo del tratamiento (3,13,17,22,27,30).

Diagnóstico de Embarazo Múltiple:

Los métodos diagnósticos incluyen exámenes clínicos, ultrasonografía, radiografía y determinaciones de parámetros clínicos. Estos embarazos son sugeridos por palpaciones, multiplicidad de pequeñas partes o polos fetales o por auscultación de dos ó más focos fetales, los cuales están en puntos separados, éstos son útiles únicamente en el segundo o tercer trimestre (12). Las radiografía presentan fetos múltiples aproximadamente a los 15 semanas de gestación en gemelos puede ser detectada tempranamente de 4 a 5 semanas del ciclo menstrual por niveles de Beta HCG las cuales son 2 veces más que un embarazo único (12). La estimación de diferentes parámetros bioquímicos como: Lactógenos placentario humano, alfa feto proteína y HCG urinaria pueden ayudar al diagnóstico, pero son insuficientes para establecer en sí embarazo múltiple temprano (12,28).

Por otro lado por medio de ultrasonido y sonografía se puede diagnosticar embarazos múltiples tempranos como de 9 semanas de gestación y es posible visualizar los sacos gestacionales en 5 y 10 semanas de gestación, después de 14 semanas el cráneo puede ser identificado, de esa manera puede ser confiado para una precisa estimación del número de fetos (12,22,27,30).

MATERIALES Y METODOS

Material:

Historia clínica de las pacientes adultas con diagnóstico de infertilidad anovulatoria previa biopsia endometrial en un Hospital Privado.

Métodos:

Este estudio retrospectivo se basó en el análisis clínico de 53 pacientes que recibieron tratamiento con citrato de clomifeno que asistieron en el servicio de consulta externa de un Hospital Privado en el período comprendido del 1º de enero de 1974 al 31 de enero de 1985.

Después de haber obtenido la autorización para utilizar el archivo en donde se procedió con las historias clínicas, de las cuales se revisaron solamente los casos existentes de las pacientes que quedaron embarazadas con éste tratamiento. Procedí a obtener las de primer ingreso, en las que las siguientes variables fueron: edad, tiempo de infertilidad de los conyuges, antecedentes familiares de embarazo múltiple, infertilidad primaria y secundaria, biopsia endometrial pre-tratamiento, dosis de tratamiento, ciclos de tratamiento, embarazo múltiple después del tratamiento.

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION DEL GRUPO ESTUDIADO POR EDAD

Grupo Etario (en años)	Total	%
18 - 22	14	26.42
23 - 27	23	43.40
28 - 32	13	24.52
33 - 37	3	5.66
Totales	53	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos de un Hospital Privado.

CUADRO No. 2

ESTADO CIVIL DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS

Estado Civil	Total	%
Casada	50	94.34
Unida	3	5.66
Totales	53	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos de un Hospital Privado.

CUADRO No. 3

TIEMPO DE INFERTILIDAD DE LOS CONYUGES DEL
GRUPO ESTUDIADO

Tiempo de infertilidad de los conyuges (en años)	Total	%
1 - 3	44	83.02
4 - 6	4	7.55
7 - 9	4	7.55
10 - 12	1	1.88
Totales	53	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos de un Hospital Privado.

CUADRO No. 4

ANTECEDENTES FAMILIARES DE EMBARAZO MULTIPLE DE
LAS PACIENTES ESTUDIADAS

Antecedentes Familiares de Embarazo Múltiple	Total	%
Negativo	52	98.11
Positivo	1	1.89
Totales	53	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos de un Hospital Privado.

CUADRO No. 5

CLASE DE INFERTILIDAD DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS

Clase de Infertilidad	Total	%
Primaria	32	60.38
Secundaria	21	39.62
Totales	53	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos de un Hospital Privado.

CUADRO No. 6

PACIENTES QUE PRESENTARON AMENORREA SECUNDARIA
DEL GRUPO ESTUDIADO

Amenorrea Secundaria	Total	%
Si	8	15.1
No	45	84.9
Totales	53	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos de un Hospital Privado

CUADRO No. 7

TIPO DE ENDOMETRIO QUE SE OBTUVO COMO RESULTADO DE LA BIOPSIA ENDOMETRIAL PRE-TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS

Tipo de Endometrio por Biopsia Endometrial	Total	%
Secretor pobremente estimulado	21	39.62
Proliferativo	23	43.40
Menstrual	9	16.98
Totales	53	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos en un Hospital Privado

CUADRO No. 8

RESULTADOS DE LAS DOSIS DE CITRATO DE CLOMIFENO EN CADA CICLO ADMINISTRADO EN LAS PA PACIENTES ESTUDIDAS

Dosis de Clomifeno	Total	%
50 mgs.	47	88.68
100 mgs.	6	11.32
Totales	53	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos de un Hospital Privado.

CUADRO No. 9

RESULTADOS EN RELACION A LOS CICLOS DE TRATAMIENTO DE CITRATO DE CLOMIFENO Y EMBARAZOS OBTENIDOS

Ciclos de Citrato de Clomifeno	Embarazo Total	%
1	8	15.10
2	16	30.20
3	13	24.51
4	8	15.10
5	2	3.77
6	1	1.89
7	2	3.77
8	2	3.77
9	1	1.89
Totales	53	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos de un Hospital Privado.

CUADRO No. 10

EMBARAZO MULTIPLE SECUNDARIO AL TRATAMIENTO DE CITRATO DE CLOMIFENO EN LAS PACIENTES ESTUDIADAS

Embarazos Múltiples	Total	%
Positivo	1	1.89
Negativo	53	98.11
Totales	53	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos de un Hospital Privado.

CUADRO No. 11

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN EL TERCER TRIMESTRE PARA
DETECTAR EMBARAZO MÚLTIPLE EN LAS PACIENTES
ESTUDIADAS

Método Diagnóstico	Total	%
Maniobras de Leopold	40	75.47
Ultrasonido	9	16.98
Pelvimetría	4	7.55
Totales	53	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos de un Hospital Privado.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Examinando detenidamente los resultados obtenidos en la investigación presente, podemos decir que el grupo etario más afectado es el de 23 a 27 años con (43.40%), seguidos de 18 a 22 años con (26.42%) y el de 28 a 32 años con (24.52%). Con lo cual se observa que fue la edad reproductiva la más afectada, como lo reporta la literatura (12,28).

El estado civil de las pacientes estudiadas correspondió a las casadas (94.34%) y a las unidas (5.66%). Como podemos notar que las casadas fueron las más afectadas, ya que en todo matrimonio por regla general se desea tener hijos. En la mayoría de los conyuges el tiempo de infertilidad correspondió 1 a 3 años el mayor porcentaje (83.02%), seguidos de 4 a 6 años y de 7 a 9 años con (7.55%), respectivamente. Lo que demuestra que los conyuges tomaron mayor interés en el problema en los primeros años de vida matrimonial, es de suponer por el afán de cada matrimonio de la procreación que viene a solidificar en parte a la mayoría de los hogares.

Podemos observar que los antecedentes familiares de embarazo múltiple de las pacientes estudiadas fué evidente bajo (1.89%). Por lo que podemos deducir que sí pudo haber influido en la gestación múltiple en las pacientes que se les ha administrado citrato de clomifeno. Se ha descrito que la herencia sí determina el embarazo múltiple (28).

La clase de infertilidad de las pacientes estudiadas le correspondió con mayor porcentaje a la primaria (60.38%), respectivamente, podemos decir que a la infertilidad primaria es la más afectada esto puede ser debido a que en pacientes jóvenes presentan períodos anovulatorios (18).

La amenorrea secundaria del grupo estudiado le correspondió en un bajo porcentaje (15.1%), en comparación con las que no presentaron amenorrea con (84.9%). Se ha descrito que la amenorrea secundaria es una de las causas de anovulación y por consiguiente infertilidad (18).

El tipo de endometrio que se obtuvo en la biopsia el grupo más afectado fue el proliferativo con (43.40%), seguido de secretor probablemente estimulado con (39.62%). Como podemos deducir que el tipo de endometrio corresponde al de anovulatorio, ya que se encuentra más que todo en la fase proliferativa o estrogénica (18,28).

Las dosis de citrato de clomifeno en cada ciclo le correspondió su mayor porcentaje a 50 mgs. con (88.68%) y de 100 mgs. con (11.32%). Por lo que podemos observar que respondieron al tratamiento con citrato de clomifeno a dosis iniciales del esquema de tratamiento, a pesar que la literatura dice que se puede administrar hasta 200 mgs. por dosis por día (2,3,4,5,7,12,13,17,18,22,27,30). Los ciclos de tratamiento de citrato de clomifeno y embarazos obtenidos que los que mayor porcentaje obtuvieron el 2o. ciclo con (30.20%), seguidos del 3o. con (24.51%), 1o y 4o. con (15.10%) respectivamente. Por lo que podemos deducir que las pacientes se embarazaron del 1ero. al 6to. ciclo, como está reportado en la literatura (3,12,13,17,22,27,30).

El embarazo múltiple secundario al tratamiento de citrato de clomifeno su porcentaje fue muy bajo en (1.89%), en comparación con lo que reporta la literatura (28). Aquí se puede pensar que la influyente fue la dosis baja que se les administró, porque actualmente se cree que a mayores dosis de clomifeno hay más estimulación de los folículos (4,7,12,12,17,22,27,28,30).

Pero también hay que tomar en cuenta que en los países que se han

preocupado de este estudio han tomado poblaciones más grandes para tal efecto (6,12,13,15,22,27,28), en nuestro caso la muestra es pequeña, esto puede ser debido al costo del medicamento. El método diagnóstico utilizado en el tercer trimestre de embarazo de las pacientes estudiadas le correspondió en su mayor porcentaje a las maniobras de Leopold en (75.47%), seguidos por ultrasonido en (16.98%) y pelvimetría (7.55%). Podemos notar que a pesar que el estudio se realizó en un hospital privado, se utilizó más de un método, el de la palpación, los otros dos son también de gran ayuda para el diagnóstico de embarazo múltiple (4,12,17).

CONCLUSIONES

- 1) De las pacientes investigadas el grupo etario más afectado es ta comprendido de 18 a 32 años, por ser el período más productivo en la mujer.
- 2) El tiempo de infertilidad de los conyuges está comprendido en tre 1 a 3 años de vida matrimonial, ya que la mayoría de los matrimonios ansían tener hijos en los primeros años de casados.
- 3) El antecedente de embarazo múltiple fué negativo en (98.38 %), se puede deber por una característica de la muestra estu- diada que fué pequeña.
- 4) Las dos clases de infertilidad se encontraron presentes corres- pondiendo a la primaria el (60.38%) y a la secundaria (39. 62%), tales porcentajes son considerados representativos; ya que han sido reportados en la literatura actual (3,5,10,12, - 18,30).
- 5) El tipo de endometrio en biopsias endometriales el que más predominó fué el proliferativo o estrogénico (43.40%), esto viene a demostrar que las pacientes estaban en períodos ano- vulatorios verdaderos.
- 6) Las dosis más usadas en los ciclos de tratamiento de citrato de clomifeno fué de 50 mgs./d. x 5 días (88.68%), con este esquema terapéutico las pacientes respondieron satisfactoria- mente.
- 7) Las pacientes estudiadas quedaron embarazadas en su mayo r parte del 1o. al 6o. ciclo de tratamiento, esto demuestra que el medicamento fué efectivo.

8) El embarazo múltiple secundario al tratamiento de citrato de clomifeno fué bajo de (1.89%), aquí se debe tomar en cuenta las bajas dosis administradas.

9) El método diagnóstico más utilizado, para determinar embarazo múltiple, en el 3er. trimestre le correspondió a las maniobras de Leopold (75.47%), en nuestro medio es lo que menos costos tiene y que económicamente favorece al paciente.

RECOMENDACIONES

1. Administrar dosis bajas en cada ciclo para evitar como efecto secundario embarazo múltiple.
2. Usar ultrasonido en el 3er. trimestre de embarazo cuando otros métodos son dudosos.
3. Que éste trabajo sirva de estímulo para personas que se dedican al estudio y tratamiento de Infertilidad, para que se investigue más a fondo y así tener en un futuro no muy lejano otro amanecer en este campo.

RESUMEN

El presente estudio fué diseñado con los principales objetivos de verificar el embarazo múltiple secundario al tratamiento del citrato de clomifeno, así como las dosis y ciclos utilizados. Para realizarlo, se hizo una revisión retrospectiva de 10 años en la maternidad de un Hospital Privado, encontrando 53 pacientes a quienes se les dió citrato de clomifeno y que resultaron embarazadas.

Los resultados, revelaron que el grupo etario más afectado está comprendido de 18 a 32 años, que en los 3 primeros años de infertilidad conyugal consultaron las pacientes. Que se encuentran presentes la infertilidad primaria y secundaria, por otro lado la biopsia endometrial fue de tipo proliferativo en su mayor porcentaje, que las dosis utilizadas de citrato de clomifeno fueron bajas (50 mgs diarios), - que las pacientes quedaron embarazadas en los primeros seis ciclos del tratamiento, también que el embarazo múltiple secundario a este medicamento fué relativamente bajo (1.89%), el método diagnóstico para determinar el embarazo múltiple, en el tercer trimestre fué las maniobras de Leopold en su mayor porcentaje.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Canales, E.D. et al. Análisis de los resultados en 133 pacientes con el uso del clomifeno. **Gynecol Obstet Méx** 1972 Jun; 31(188):663-673
2. Colston, A.W. et al. Effect of clomiphene citrate on gonadotropin responses to LRH administration in secondary amenorrhea and oligomenorrhea. **Obstet Gynecol** 1976 Jun; 47(6):677-683
3. Cook, C.L. et al. Induction of luteal phase defect with clomiphene citrate. **Am J Obstet Gynecol** 1984 Jul 15; 149(6):613-616
4. Decherney, A.H. and Laufer, N. The monitoring of ovulation induction using ultrasound and strogen. **Clin Obstet Gynecol** 1984 Dec; 27(4):993-1001
5. Goodman, L.S. y Gilman A.G. Estrogenos y progestina. **En su: Bases farmacológicas de la terapéutica**. 5a. ed. México, Interamericana, 1979. 1412p. (pp. 1208-1209)
6. Gorlitasky, G.A. et al. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. **Obstet Gynecol** 1978 Mar; 51(3):265-269
7. Hammond, M.G. et al. Clomiphene citrate therapy of infertile women with low luteal phase progesterone levels. **Obstet Gynecol** 1982 Mar; 59(3):275-279
8. Hanna, J. and Hill, J.M. Single intrauterine fetal demise in multiple gestation. **Obstet Gynecol** 1984 Jan; 63(1):126-129

9. Hernández, S. **et al.** La inducción de la ovulación con el clomifen en el Síndrome de Stein-Leventhal. **Gynecol - Obstet Méx** 1970 Jun; 27(164):727-731
10. Huch, G.R. **et al.** Heterotopic columnar epithelium and adenosis in the vagina of the mouse after neonatal treatment with clomiphene citrate. **Am J Obstet Gynecol** - 1982 Nov 1; 144(5):529-532
11. Indaíate, D.M. **et al.** Experiencia clínica con el citrato de clomifen. **Gynecol Obstet Méx** 1978 May; 43(259):359-365
12. Kempers, R.P. **Modern trends in infertility and conception - control.** Philadelphia, Harper and Row, 1982. v.2 (pp. 123-125, 129-131, 137-149)
13. Laufer, N. **et al.** The in vivo and in vitro effects of clomiphene citrate on ovulation, fertilization and development of cultured mouse oocytes. **Am J Obstet Gynecol** 1983 Nov 15; 147(5):633-638
14. Liu, J.H. and Yeen, S.C. The use of gonadatropin revasing hormone for the induction of ovation. **Clin Obstet Gynecol** 1984 Dec; 27(4):975-982
15. Lobo, R.A. **et al.** Clomiphene and dexamethasone in women unresponsive to clomiphene alone. **Obstet Gynecol** 1982 Oct; 60(4):497-501
16. March, C.M. The use of pergonal for the induction of ovulation. **Clin Obstet Gynecol** 1984 Dec; 27(4):966-974

17. Mueller, H.E. Complications of multiple gestation of multiple gestation. **Clin Obstet Gynecol** 1984 Dec; 27(4):1003-1012
18. Novak, E.R. **et al.** **Text book of gynecology** 10th. ed. - Baltimore, Williams Wilkins, 1981. 794p. (pp. 40-47, 739-742)
19. Perlasca, E. Experiencia clínica con citrato de clomifen. **Gynecol Obstet Méx** 1971 Jun; 29(176):591-595
20. Polansky, S. **et al.** The effect of L-Dopa and clomiphene citrate on peripheral plasma levels of luteinizing hormone releasing factor. **Obstet Gynecol** 1976 Jul; 48(1):79-83
21. Powella Phillips, W.D. Clomiphene citrate unduced concurrent ovarian and intrauterine pregnancy. **Obstet Gynecol** 1979 Mar; 53(3):37-39
22. Quigley, M.M. The use of ovulation-inducing agents in in vitro fertilization. **Clin Obstet Gynecol** 1984 Dec; 27(4):983-992
23. Rayburn, W.F. **et al.** Multiple gestation: Time interval between delivery of first and second twins. **Obstet - Gynecol** 1984 Apr; 63(4):502-506
24. Rowe, T.C. **et al.** The action of clomiphene in stress induced amenorrhea. **Am J Obstet Gynecol** 1984 Mar 1; 148(5):613-616
25. Ruiz Velazco, J. **et al.** Tratamiento con citrato de clomifeno. **Gynecol Obstet Méx** 1969 May; 25(151):521-529

26. Sowers, J. R. **et al.** Effect of dexamethasone on gonadotropin responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone and clomiphene in women with secondary amenorrhea. **Am J Obstet Gynecol** 1979 Jun 1; 134(3):325-327
27. Thorneycroft, I.H. **et al.** The effects of superovulatory doses of clomiphene citrate on spontaneous luteinising hormone peak in regularly ovulating women. **Am J Obstet Gynecol** 1984 Jun.15; 149(4):375-378
28. Williams, J.W. **Obstetrics.** 17th. ed. Eats Norwalk, Prentice Hall, 1985. 976p. (pp. 51-77, 503-524)
29. Willson, J. R. **Obstetrics gynecology** 6th. ed. St. Louis, Mosby, 1979. 667p. (pp. 85, 640-641)
30. Wu, C.H. An rational and practical approach to clomiphene therapy. **Clin Obstet Gynecol** 1984 Dec; 27(4):953-965

E. Sanguinetti

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

APENDICE

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

HOSPITAL BELLA AURORA

NOMBRE: _____ Reg. Med. _____

SERVICIO: _____ FECHA DE INGRESO: _____

ESTADO CIVIL: _____ EDAD: _____ AÑO: _____

TIEMPO DE INFERTILIDAD DE LOS CONYUGES: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE EMBARAZO MULTIPLE: _____

INFERTILIDAD PRIM. SEC. _____ AMENORREA SEC.: _____

BIOPSIA ENDOMETRIAL PRE-TRATAMIENTO: _____

DOSIS DE CLOMIFENO: _____

CICLOS DE TRATAMIENTO: _____

EMBARAZO MULTIPLE DESPUES DEL TRATAMIENTO: _____

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

Dr. Otto Brelo Hernández
ASESOR.

Dr. Otto Brelo Hernández
MEDICO Y CIRUJANO

Dr. Fernando Enriquez V.
ASESOR

Dr. Fernando Enriquez V.
MEDICO Y CIRUJANO

SATISFECHO:

Dr. Oscar Rodolfo Rosal C.

REVISOR
DR. OSCAR RODOLFO-ROSSAL CORONA
1303

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS



Dr. Mario René Moreno Cambará
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C.

Guatemala, 25 de septiembre de 1985

Los conceptos expresados en este trabajo
son responsabilidad únicamente del Autor.
(Reglamento de Tesis, Artículo 23).