

ESTIMULACION DE LA FUNCION OVARICA. TRATAMIENTO DE LA ESTERILIDAD ANOVULATORIA

*Dr. Arturo Zárate**

*Dr. Carlos MacGregor***

*Dr. Elías S. Canales****

Del Hospital de Gineco Obstetricia N° Uno, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D. F., México.

Introducción

Sin lugar a dudas la posibilidad de controlar el funcionamiento ovárico ha sido uno de los elementos que más han influido en el conocimiento de la endocrinología de la reproducción. En la actualidad es posible estimular de diferentes maneras al ovario y ello se ha aprovechado tanto para resolver problemas de esterilidad, como para el diagnóstico diferencial de entidades que cursan con deficiencia gonadal.

Aunque puede resultar esteroideogénesis ovárica y ovulación con el uso de glucocorticoides y medicación tiroidea, es necesario que previamente exista, en tales circunstancias, un padecimiento endocrino específico que origine secundariamente la deficiencia ovárica. Por tal motivo, en la actualidad se consideran como estimulantes del ovario únicamente a tres sustancias: 1) citrato de clomifén, 2) gonadotropinas hipofisarias exógenas y 3) hormonas hipofisiotróficas hipotálamicas.

Citrato de Clomifén

El clomifén es una sustancia con actividad antiestrogénica relacionada estructuralmente con algunos estrógenos (Fig. 1), que aunque en el animal mostró propiedades de antifertilidad, contrariamente en el humano demostró estimular la secreción de gonadotropinas y subsecuentemente desencadenar la ovulación (1-2).

La efectividad del compuesto en la inducción de la ovulación y por consiguiente del embarazo se encuentra ampliamente demostrada (Fig. 2) y su uso se ha difundido rápidamente (1-3). La única condición que se reclama para asegurar el éxito del tratamiento es que exista un eje hipotálamo-hipófisis-ovario íntegro funcionalmente, capaz de responder al estímulo y por lo tanto quedan excluidas aquellas condiciones con patología or-

* Profesor de Endocrinología.

** Profesor de Ginecología y Obstetricia.

*** Profesor Asistente de Ginecología y Obstetricia. Facultad Nacional de Medicina. U. N. A. M.

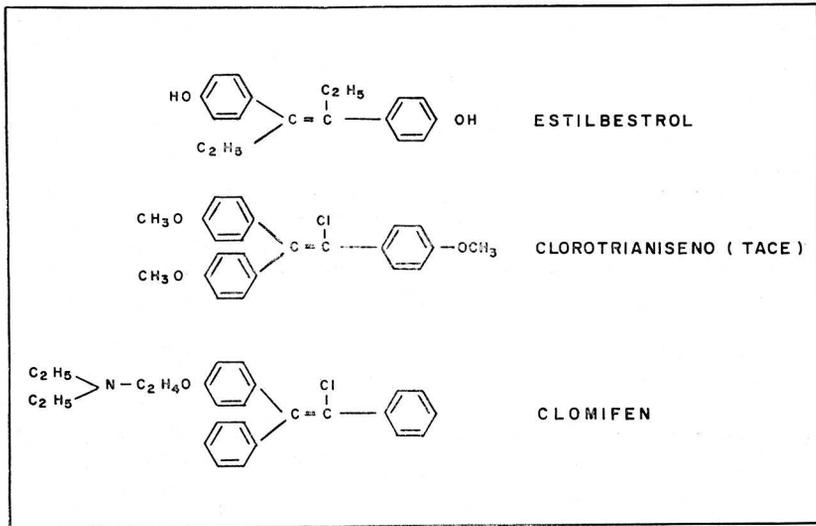


FIGURA Nº 1

RESULTADOS CON EL CLOMIFEN EN LA INDUCCION DE LA OVULACION

	PACIENTES	OVULACION	EMBARAZOS
GREENBLATT, ZARATE & MAHESH	257	200 (77%)	98
INFORME DE "WILLIAM S. MERRELL COMPANY"	2615	1809 (69%)	494

FIGURA Nº 2

gánica irreversible tanto de la hipófisis, síndrome de Sheehan, como del ovario, menopausia precoz y disgenesia gonadal. Los mejores resultados se obtienen cuando existe una disfunción hipotálamo-hipofisiaria como ocurre en los casos de síndrome de amenorrea-galactorrea no tumoral, en

el síndrome de ovarios poliquísticos llamado también de Stein-Leventhal, y en procesos de etiología difusa en que sólo se demuestra anovulación (1-).

La experiencia que se tiene con el uso de Clomifén (Laboratorios Me-

rell) en nuestro hospital se resume en la Tabla Nº 1. Resulta obvio la disparidad entre el porcentaje que se obtiene de supuesta ovulación y el porcentaje de embarazo; tal incongruencia se ha tratado de explicar mediante variadas teorías, de las cuales sólo resultan lógicas las que refieren que: 1) además de la ovulación, intervienen muchos otros factores para originar un embarazo y 2) se trata sólo de supuestas ovulaciones.

TABLA I

TRATAMIENTO CON CLOMIFEN EN LA INDUCCION DE LA OVULACION (78 Pacientes)

	Nº Casos	Por ciento
Embarazos	36	46
Presenta ovulación	62	77

En cuanto a la evolución y resolución de los embarazos conseguidos mediante el clomifén, los resultados se encuentran en la Tabla Nº 2. Se puede observar que la frecuencia de abortos y embarazos múltiples es mucho menor que la que se informó en los estudios preliminares (3) sin que podamos ofrecer una explicación al respecto excepto que ahora se ha establecido un mejor criterio de selección de las pacientes y además se

TABLA II

RESOLUCION DE LOS EMBARAZOS INDUCIDOS CON CLOMIFEN Y GONADOTROPINAS

	(86 Pacientes)	
	Clomifén	Pergonal
Total de embarazos	36	2
Partos	23	1
En evolución	10	1
Abortos	4	0
Productos con anomalías congénitas	0	0

* Un embarazo gemelar.

ha fijado la dosis óptima del medicamento así como el esquema terapéutico.

Después de haber ensayado diferentes modos de administración del compuesto, el que mejor resultado nos ha ofrecido es el que consiste en administrar por vía oral 50 mg. de clomifén al día, durante cinco días, a partir del quinto día de un sangrado menstrual inducido con progestágenos. En caso que no se logre ovulación, se puede repetir el tratamiento dos veces más. Cuando el clomifén haya producido un sangrado menstrual sin evidencia de ovulación, entonces se puede agregar en el siguiente ciclo gonadotropina coriónica, por vía intramuscular, a la dosis de 5.000 U.I. diarias por dos días, a partir de 10 días después de la última tableta de clomifén. Con este último esquema se han logrado algunos embarazos adicionales (4).

Con el tratamiento que se ha descrito arriba, prácticamente no se observan efectos indeseables y ésto puede ser explicado por la dosis tan baja de clomifén que se utiliza. En ningún caso se presentó síndrome de hiperestimulación ovárica y sólo excepcionalmente se anotó la presencia de "bochornos"; tampoco se refirieron fenómenos visuales.

Gonadotropinas Hipofisiarias

La primera vez que se demostró la posibilidad de inducir la ovulación con gonadotropinas humanas, fueron utilizados extractos hipofisiarios de cadáveres los cuales se administraron por vía parenteral (5). Sin embargo resulta obvio que esa fuente tenía sus limitaciones y por tal motivo se exploraron otros orígenes y así se pudieron purificar sustancias con actividad gonadotrópica de la orina de mujeres postmenopáusicas

(6). En la actualidad estas últimas son las que tienen un mayor empleo en la práctica; el Pergonal (Laboratorios Cutter) por ejemplo, tiene aproximadamente 75 UI. de actividad FSH y la misma cantidad de LH.

Esencialmente las indicaciones para el uso de gonadotropinas exógenas son más limitadas que las mencionadas para el clomifén, ya que sólo se consideran candidatos para el Pergonal, las pacientes que están desprovistas de una hipótesis funcional, así como aquellas mujeres que no han respondido a otro tipo de inductores de la ovulación (7-8).

Desafortunadamente aún no se ha podido establecer un régimen preciso de tratamiento ya que cada investigador trabaja con uno diferente y eso hace que en la práctica general se tengan dificultades para el empleo de las gonadotropinas (8). Además existe otro factor que influye en la diversidad de esquemas y éste se refiere a que cada paciente responde

en forma diferente e inclusive el mismo enfermo tiene una sensibilidad variable.

Tratando de simplificar el problema y con el fin de proporcionar un modelo práctico, nosotros hemos llegado a la conclusión que se pueden administrar dos ampollas de Pergonal, por vía intramuscular al día, durante 5 días a partir del quinto día de un sangrado uterino inducido con progesterona o progestágenos. Si al final del tratamiento el moco cervical no alcanza más de 15 cm. de filantez y su arborización es incompleta, se continuará el tratamiento a la misma dosis diaria, siempre y cuando la exploración no revele un crecimiento ovárico. Para tener una idea de la duración del tratamiento puede tenerse en mente que el esquema varía entre 5 y 10 días. El último día de la estimulación con Pergonal se administran 5.000 UI. de gonadotropina coriónica (Laboratorios Organon) en una sola dosis.

TABLA III

**INDUCCION DE LA OVULACION CON PERGONAL
(8 Pacientes)**

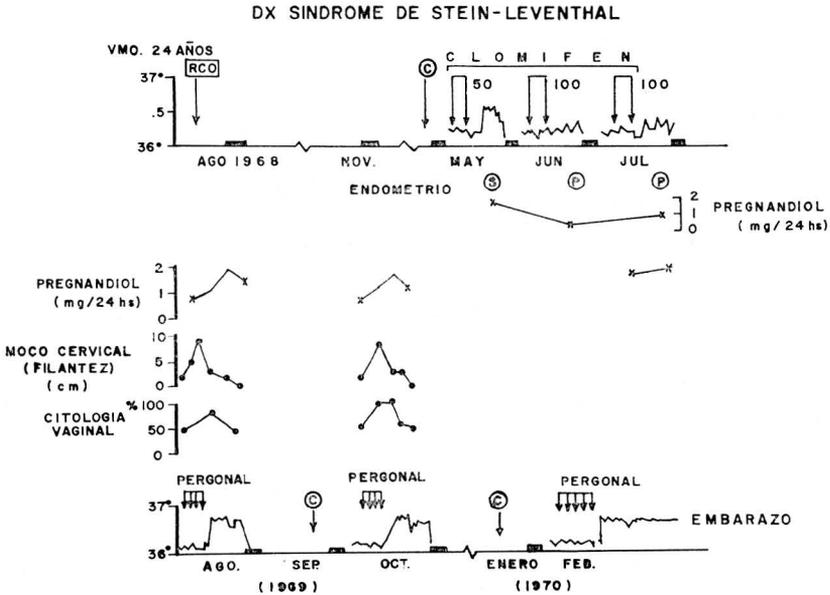
Nº de casos	Presunta ovulación	Embarazos	
		resuelto	en evolución
	6	1	1

Nota: los dos embarazos son únicos.

TABLA IV

ESTIMULACION OVARICA CON PERGONAL 500

Caso Nº	Terapéutica RCO	Previa Corticoides	Clomifén	Ovulación	Pergonal	Embarazo
1	Dic. 1966	Abril, 1966	Oct. 1968	sí		no
2			Junio, 1969	sí		no
3	Ago, 1968		Mayo, 1969	sí		sí
4	Mayo, 1969		Sep. 1968	sí		no
5			Nov. 1968	no		no
6			Dic. 1968	no		no
7			Abril, 1970	sí		sí



Nuestra experiencia con el Pergonal no es tan amplia como la que se tiene con el Clomifén y los resultados obtenidos se expresan en las Tablas Nos. 3 y 4. La baja frecuencia de embarazos se puede explicar aduciendo que las gonadotropinas humanas sólo se utilizaron en pacientes (Fig. 3) en las que habían fracasado otros métodos y por consiguiente, casos ya de por sí con mal pronóstico, de tal forma que los dos embarazos que obtuvimos se consideran de un gran éxito; por otro lado debe mencionarse que se obtuvo una frecuencia alta de supuesta ovulación (Fig. 4).

La vigilancia tan cuidadosa que se llevó a cabo en cada paciente posiblemente explique que sólo en un caso se desarrolló un síndrome de hiperestimulación ovárica que ameritó la hospitalización de la enferma, sin embargo se resolvió satis-

factoriamente con reposo en cama sin necesidad de recurrir a medidas enérgicas.

Lo anterior lleva a concluir que aunque el espectro de aplicación de las gonadotropinas es menos amplio que con el clomifén, existen pacientes en las que su indicación es precisa y altamente benéfica.

Desde hace algunos años se viene informando esporádicamente en la literatura médica un trastorno que se asocia con esterilidad (9). La entidad se conoce como "insuficiencia del cuerpo lúteo" o "cuerpo lúteo deficiente" o "fase lútea corta" debido a que aunque hay ovulación, el cuerpo amarillo tiene hormonalmente una actividad deficiente. El diagnóstico de esta entidad se puede realizar mediante determinaciones hormonales (pregnanediol urinario y 17-hidroxiprogesterona plasmática) y con la biopsia de endometrio. Hasta

DX. SINDROME DE STEIN-LEVENTHAL

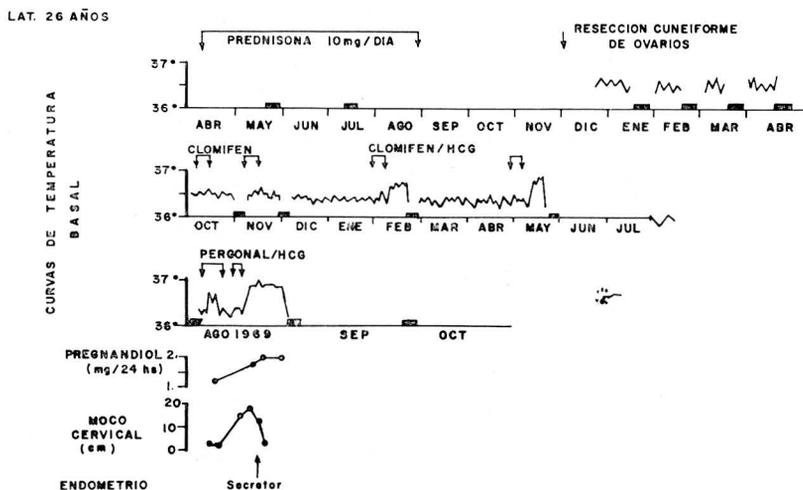


FIGURA N° 4

ahora el único tratamiento que ha resultado efectivo en este trastorno es la administración de gonadotropinas exógenas y en particular la hormona coriónica (10). El esquema terapéutico utilizado por nosotros consiste en administrar 5.000 U.I. de gonadotropina coriónica por vía intramuscular, los días 20, 21 y 22 del ciclo. En cuatro pacientes hemos obtenido embarazo recurriendo al modelo terapéutico que aquí se describe (Figs. 5 y 6). Recientemente iniciamos un esquema diferente que consiste en administrar Pergonal 500 i.m. en la fase preovulatoria (una ampolla los días 5, 7 y 9 del ciclo). Este tratamiento se basa en que se ha supuesto también una maduración incompleta del folículo en casos de insuficiencia del cuerpo lúteo.

Hormonas Hipofisiotróficas Hipotalámicas

La purificación de estas hormonas representa el avance más reciente

del desarrollo de la endocrinología de la reproducción. Utilizando hormonas hipofisiotróficas de LH (LH-RH) de origen animal se ha logrado producir experimentalmente una secreción inmediata de LH tanto en hombres como en mujeres lo cual demuestra la actividad biológica de la sustancia (11). Sin embargo, la dificultad para conseguir las hormonas hipotalámicas hace que en la actualidad su uso se encuentre restringido a la experimentación clínica en unos cuantos centros pero promete que en el futuro puede llegar a aprovecharse en la práctica médica general.

En una paciente que previamente había respondido con ovulación a la administración de clomifén, administramos una perfusión de LH-RH durante 24 horas y se logró tanto ovulación como embarazo, lo que incidentalmente constituye el primer caso en la literatura mundial que se consigue con este tipo de tratamiento.

INDUCCION DE LA OVULACION CON CLOMIFEN (C) Y CLOMIFEN MAS HORMONA
CORIONICA (HCG) EN UNA PACIENTE CON SINDROME DE STEIN-LEVENTHAL

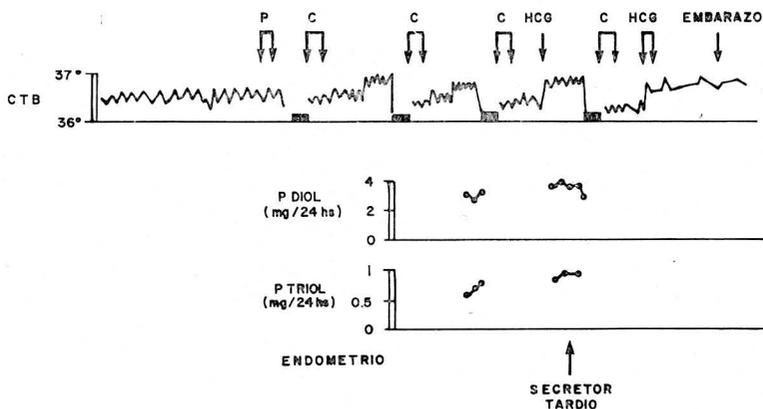


FIGURA Nº 5

ADMINISTRACION DE HORMONA CORIONICA (HCG) EN UNA
PACIENTE CON FASE LUTEA "INADECUADA"

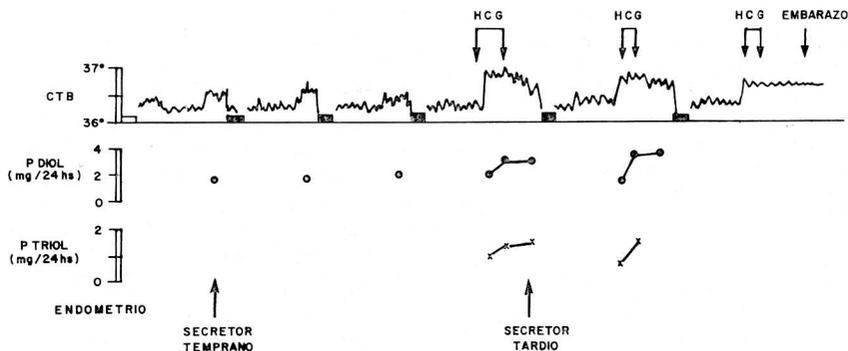


FIGURA Nº 6

Conclusiones

El adelanto tan impresionante que se ha alcanzado en el conocimiento de la fisiología ovárica se debe en gran parte a los estudios realizados con estimuladores de la función gonadal. Asimismo la administración

de estas sustancias ha rendido frutos en la terapéutica médica, en problemas de esterilidad de causa anovulatoria, así como en el diagnóstico diferencial de hipogonadismo.

Creemos que la difusión de estos conceptos y de los resultados obte-

nidos en nuestra experiencia, juzgada a la luz de lo informado por otros autores, será de indudable beneficio para aquellas personas dedicadas al estudio de los problemas clínicos de la reproducción humana.

Conclusions

The outstanding developments obtained through the knowledge of ovarian physiology is mainly due to the studies accomplished with stimulants of the gonadal function. Likewise, the application of these substances has yielded benefits in the medical therapeutics, in sterility problems due to anovulation causes, as well as the differential diagnosis of hypogonadism.

We believe that the diffusion of these concepts and of the results obtained from our experience, judged in the light of the reports of other authors, shall be undoubtful benefit to those persons devoted to the study of the clinical problems of human reproduction.

BIBLIOGRAFIA

- 1 GREENBLATT R. B., BARFIELD W. E., JUNGCK E. C., RAY A. W.: Induction of ovulation with MRL/41. *JAMA*. 178: 101, 1961.
- 2 ZARATE A., MAHESH V. B., GREENBLATT R. B.: Estimulación de la función ovárica con el Citrato de Clomifén. *Symposia*. 5: 48, 1968.
- 3 MacGREGOR A. H., JOHNSON J. E., BUNDE C. A.: Further clinical experience with Clomiphene Citrate. *Fertil Steril* 19: 616, 1968.
- 4 HERNANDEZ AYUP S. y ZARATE A.: La inducción de la ovulación con el Clomifén en el síndrome de Stein-Leventhal. *Ginec. Obstet. Mex.* 27: 727, 1970.
- 5 GEMZEL C. A., DICZFALUZY E., TILLINGER G.: Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH). *J. Clin. Endocr.* 18: 1333, 1958.
- 6 LUNENFELD B., DONINI P.: Historic aspects of gonadotropins in the induction of ovulation. In *Ovulation* (RB Greenblatt, Ed.) J. B. Lippincott, Philadelphia Pa. 1966.
- 7 ZARATE A., HERNANDEZ AYUP S., RIOS A.: Treatment of anovulation in the Stein-Leventhal syndrome. Analysis of 90 cases. *Fertil Steril* 22: 171, 1971.
- 8 THOMPSON C. R., HANSEN L. M.: Pergonal (Menotropins): A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy. *Fertil Steril* 21: 844, 1970.
- 9 SEEGAR-JONES G., WOODRUFF D. J., MOSZKOWSKI E.: The inadequate luteal phase. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 83: 363, 1962.
- 10 STROTT C. A., CARGILLE C. M., ROSS G. T., LIPSETT M. B.: The short luteal phase. *J. Clin. Endocr.* 30: 246, 1970.
- 11 KASTIN A. J., SCHALLY A. V., GUAL C., MIDGLEY A. R., ARIMURA A., MILLER M. C., CABEZA A.: Administration of LH-Releasing hormone of human origin to man. *J. Clin. Endocr.* 32: 287, 1971.