Gaceta Médica de México

Volumen 97 Julio de 1967 Número 7

CONTRIBUCIONES CIENTIFICAS

CONCEPTOS Y EXPERIENCIAS ACTUALES SOBRE INDUCCION DE LA OVULACION[1]

I

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Dr. Efraín Vázquez[2]

El ovario de los primates tiene dos papeles biológicos que, si bien están íntimamente unidos en la fisiología normal, cuando por circunstancias patológicas hay una deficiencia funcional, es posible suplir, estimular o suprimir una de ellas en forma hasta cierto punto independiente, con tal de que se llenen ciertos requisitos mínimos.

Una de esas funciones, estrictamente ligada a la propagación de la especie, es la gametogénica, misma que para el individuo como tal no reporta beneficios inmediatos y sí lo compromete en el proceso de la reproducción con sus cargas biológicas y con sus responsabilidades en el caso del ser humano. La otra función, la esteroidogénica, tiene como efecto muy aparente e inmediato el de preparar los órganos genitales para una posible gestación y en este aspecto se liga íntimamente con la anterior pero, además ésta si tiene repercusiones sobre el soma como tal y modifica múltiples procesos metabólicos, determina alteraciones en la constitución orgánica e influye hasta en la conducta individual y en el psiquismo.

La función esteroidogénica es muy bien conocida desde hace ya varios lustros y cuando su deficiencia hace aparecer procesos patológicos que es necesario corregir, se puede realizar esta corrección con las hormonas naturales que el ovario produce normalmente o con hormonoides sintéticos cuyas acciones pueden ser idénticas a los anteriores. También es factible obtener en la actualidad substancias que poseen en mayor grado algunas de las propiedades que

[1] Simposio presentado en la sesión ordinaria del 28 de septiembre de 1966.

[2] Académico numerario. Hospital Español de México.

se consideran útiles, al tiempo que se eliminan o disminuyen aquellas que son consideradas indeseables. Por lo tanto, podemos afirmar categóricamente que en el momento actual disponemos sin limitación de ninguna clase de los medios para suplir satisfactoriamente la función esteroidogénica del ovario, en ocasiones con ventaja sobre los procesos naturales.

Al ser la reproducción la única finalidad de la función gametogénica, encontraremos que la única indicación genuina para su estimulación o inducción es el deseo de lograr tal fin, que está siendo impedido por ausencia de ovulación. Esto puede ser de indicación inmediata en el caso de la mujer casada y estéril o a plazo mayor en la mujer soltera a quien conviene conservarle su función ovárica íntegra para cuando sea conveniente que se embarace. Ello mismo nos da la pauta de las contraindicaciones para efectuar la inducción de la ovulación que serán, a no dudarlo, todas aquellas circunstancias en que esté contraindicado o se considere inconveniente por cualquier razón el advenimiento del embarazo.

Hasta el momento actual sigue aceptándose como un hecho real el que la riqueza en folículos primordiales del ovario humano queda definitivamente determinada en el momento de constituirse la gonada embrionaria y que no es posible la formación ulterior de gametos. De aquí que la condición indispensable para que la inducción de la ovulación pueda tener éxito sea el contar con un ovario anatómicamente sano y susceptible de responder a los estímulos que normalmente lo hacen ovular. Cae también por su peso que, cuando lo que se pretende buscar es el embarazo, es indispensable cerciorarse antes de iniciar el tratamiento inductor de ovulación de que no existen otras causas que puedan hacer que, aún ovulando, la mujer no se embarace. Es pues, obvio, señalar que se habrán de excluir los factores tubo-peritoneal, uterino, cervical, vaginal y masculino de esterilidad o habrá de lograrse su corrección antes de intentar estimular el ovario.

Como en cualquier otro terreno de la Medicina, será necesario hacer un correcto diagnóstico de las causas primarias y contribuyentes que han impedido la ovulación, tomando en cuenta que el ovario puede ser influido por factores endócrinos pituitarios, tiroideos, suprarrenales, nutricionales y metabólicos, por padecimientos de orden general y local pélvico, por causas neuropsíquicas y, por último pero de no poca importancia, por factores genéticos cuyo conocimiento apenas se inicia. En la figura que se acompaña se esquematizan las relaciones más importantes que guarda el ovario con los demás componentes del sistema endócrino.

Los métodos para corregir la anovulación habrán de ser los apropiados para las circunstancias características de cada caso y serán de orden biológico, físico químico, y aun psicoterápico, según el caso. Su mecanismo de acción será etiológico, patogénico, fisiopatológico o farmacológico. De estos distintos métodos van a ocuparse a continuación los otros participantes en este simposio.

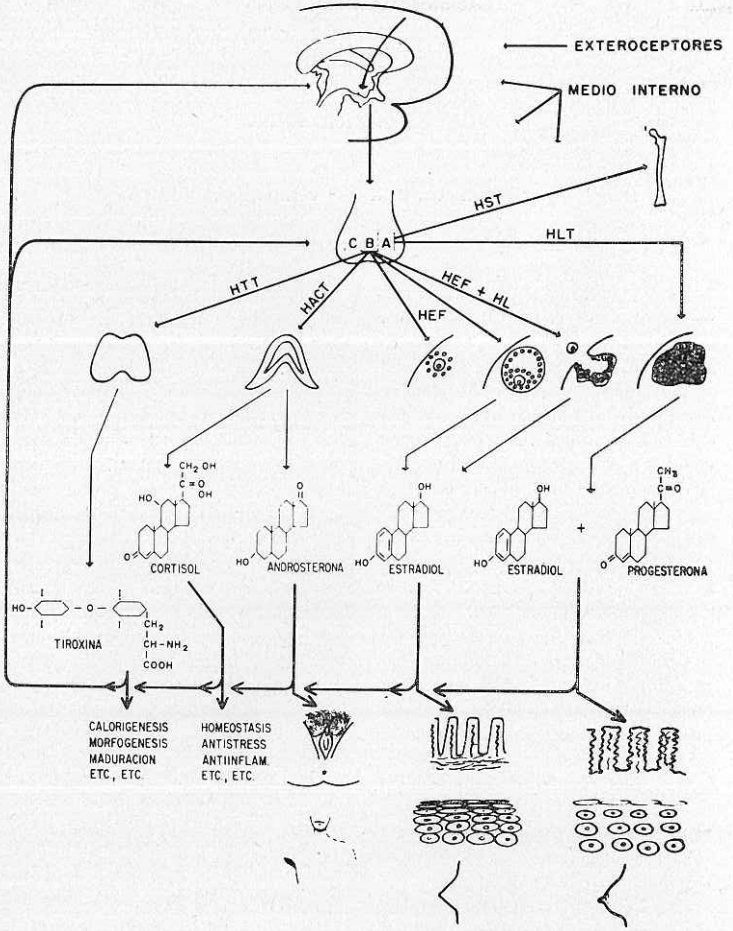

FIG. 1. *Relaciones que guarda el ovario con las otras glándulas endócrinas y con el medio interno.* HEF = Hormona estimulante del folículo. HL = Hormona luteinizante. HLT = Hormona luteotrópica. HST = ormona somatotrópica. HACT = Hormona adrenocorticotrópica. HTT = ormona tirotrópica. Las hormonas que producen las glándulas dependientes de la pituitaria ejercen acciones periféricas sobre los efectores específicos y efectos inhibidores o reguladores sobre el hipotálamo y la hipófisis, cuyas células se esquematizan con las letras CBA (C = Cromófobas; B = Basófilas; A = Acidófilas).

II

INDUCCION BIOLOGICA[1]

DRES. ALFONSO ALVAREZ BRAVO,[2, 3] Y LUIS RICAUD ROTHIOT[3]

Los casos en que se plantea con más frecuencia la necesidad de inducir la ovulación son los de amenorrea en mujeres jóvenes y los de esterilidad debida a insuficiencia ovárica anovulatoria. Aunque no en la población general, por carecer de datos al respecto, podemos tener idea de su frecuencia en mujeres aparentemente sanas gracias a los reportes de Morton y Hayden[1] y de Levan y Szanto,[2] quienes encontraron 4.9 y 5.3%, respectivamente, de casos de anovulación. Esta incidencia ha sido mejor precisada en mujeres estudiadas por esterilidad, aunque en grupos relativamente pequeños. Así Sharman[3] ha reportado 6.4%, Rock y col.[4] 1%, Bergman[5] 4%, Siegler[6] 5.7%. En la estadística de uno de nosotros, reportada en un trabajo anterior,[7] 37.7% de 586 mujeres tenían factor endócrino ovárico de esterilidad y el 39.3% de ellas eran casos de insuficiencia ovárica anovulatoria con amenorrea o con ciclos anovulatorios.

Uno de los recursos para promover la ovulación en estas enfermas es la inducción biológica por medio de hormonas naturales o sintéticas que actúan sobre las glándulas endócrinas. Es conveniente señalar que la inducción biológica de la ovulación es de dos tipos completamente distintos. En uno de ellos, la medicación hormonal trata de corregir el posible factor etiopatogénico presente, como es el caso de la medicación tiroidea, de la administración de corticosteroides o de ciclos artificiales de esteroides ováricos, con objeto de corregir la insuficiencia tiroidea las alteraciones córtico-suprarrenales o los desequilibrios del eje hipófisis-ovario que interfieren con el funcionamiento ovárico por mecanismos conocidos, acarreando anovulación.

El otro tipo de inducción biológica de la ovulación procura inducir el desarrollo y ruptura folicular, sea directamente por medio de hormonas que estimulan las estructuras ováricas como es el caso de las gonadotropinas, o bien indirectamente estimulando la hipófisis para obtener una mejor increción gonadotropa, como es el caso de la progesterona.

De acuerdo con la naturaleza de este simposio vamos a referirnos a continuación, concretamente, a los avances recientes en este campo de la tera-

---

[1] Trabajo presentado en el Simposio "Conceptos y experiencias actuales sobre inducción de la ovulación", en la sesión ordinaria del 28 de septiembre de 1966.

[2] Académico numerario.

[3] Hospital Español de México.

péutica endócrina y a algunos métodos que, aunque más o menos antiguos, tienen actualidad sea por los nuevos conceptos que se aplican o por las nuevas modalidades ideadas para administrarlos.

Tiroides. Las particularidades de la relación tiroide-ovárica son cada vez mejor conocidas[8-10] y a este conocimiento han contribuido las investigaciones mexicanas en forma importante.[11] En los casos de hipotiroidismo con anovulación, la administración de tiroides desecado o de hormona tiroidea dan magníficos resultados. En nuestra experiencia,[7] en el 80% de las enfermas tratadas puede inducirse la ovulación.

La medicación tiroidea, por otra parte, no solamente es útil en casos de hipotiroidismo, sino que como lo señaló Weinstein desde tiempo atrás, es útil como fármaco. Esta opinión ha sido recientemente compartida por Litzenberg,[12] Tyler,[13] Shauffler[14] y Greer.[15] Entre nosotros, Vázquez[11] ha demostrado que en casos en que no se puede comprobar hipotiroidismo por medio de laboratorio, parece que las cifras bajas del metabolismo basal son más frecuentes en las estériles que no ovulan. Una contraprueba de lo anterior es la ofrecida por Litzenberg,[12] quien encontró que el metabolismo basal normal es aparentemente necesario para que la concepción tenga lugar. Buxton y Herrmann[5] obtuvieron 10.7% de embarazos en casos de anovulación por medio de medicación tiroidea administrada a mujeres eutiroideas y 42.8% de ovulaciones en casos de amenorrea y de ciclos anovulatorios. Parece claro, pues, a la luz de nuestra experiencia y de la literatura reciente, que cada vez se afirma más la idea de que el uso empírico de la medicación tiroidea es útil sea porque se trate de hipotiroidismos latentes o subclínicos, de simples hipometabolismos de otro origen, o de acciones desconocidas de esta medicación.

Cortisona. Los trabajos ya clásicos de Wilkins y cols.,[16, 17, 18] acerca de la acción de la cortisona sobre los trastornos de la función ovárica asociados al síndrome adrenogenital, condujeron a Jones[15, 19] a usar este esteroide en ciertos casos de disfunción ovárica. Los trabajos de diversos autores[20, 21, 22, 23] demuestran que el exceso de esteroides suprarrenales (principalmente androgénicos) propios del hipercorticismo y del síndrome adrenogenital, alteran la función ovárica probablemente por inhibición de la secreción gonadotropa. El tratamiento con cortisona, a que venimos refiriéndonos, obraría inhibiendo la producción de ACTH y mejorando o normalizando la secreción de la corteza suprarrenal.

Por estas razones, se aconseja el empleo de la cortisona o sus derivados en casos de anovulación, particularmente asociados a hirsutismo y ovarios poliquísticos. Diversos trabajos[20, 21, 23, 24, 25] y nuestra propia experiencia, muestran buenos resultados en casos de este tipo. Inclusive, se aconseja en la actualidad ensayar este tratamiento antes de cualquier otra terapéutica, en el síndrome de Stein Leventhal, en otros síndromes que puedan considerarse como de hiperandrogenismo, e inclusive en casos de anovulación sin hirsutismo ni cifras altas de 17-cetosteroides.

Ciclos artificiales de esteroides ovári-

cos. Numerosos trabajos[26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37] han demostrado que los estrógenos estimulan o facilitan la liberación de la hormona luteinizante de la antehipófisis, favoreciendo el mecanismo determinante de la ovulación. Por otra parte, otros trabajos[38, 39, 40, 41, 42, 43] han podido demostrar que la progesterona tiene una acción estimulante sobre la secreción de la hormona foliculoestimulante del ciclo siguiente. Desde los estudios de Hitschmann y Adler[44] corroborados por numerosos trabajos experimentales y clínicos posteriores, se sabe firmemente que los estrógenos tienen acción proliferativa sobre el endometrio y que la progesterona determina su transformación secretora.

Estos hechos han conducido al diseño de diversos métodos, ya familiares en estos días, para tratar diversos desórdenes de la ovulación, métodos que, sin embargo, conviene enjuiciar a la luz de los conocimientos actuales y de la experiencia propia de ya largos años.

Los ciclos artificales de estrógenos y progesterona en casos de anovulación de origen hipofisiario, producen ciclos ovulatorios en el 10 a 20% de los casos. Porcentajes semejantes han sido reportados por Bognati,[45] García y col.[46] y Sweyer.[47] Esta medicación, que actúa muy probablemente favoreciendo los mecanismos de interrelación hipofisoovárica, tiene efecto progresivo y sus resultados se aprecian más que durante el tratamiento, en los ciclos siguientes, por lo que parece conveniente descontinuar el tratamiento cada 2 a 3 meses durante uno a dos meses.

Cuando se administran ciclos esteroides artificiales de tipo 3:2, es importante tomar en cuenta el interesante hecho señalado recientemente por Given[48] en el sentido de que la progesterona inhibe la ovulación que está a punto de producirse, por lo que nunca debe emplearse antes del 18º al 20º día del ciclo. Por esta razón pensamos que en los referidos ciclos 3:2 deben darse los estrógenos del 5º al 25º días del ciclo, y la progesterona o los progestágenos del 18º al 25º días del ciclo. Por otra parte, a propósito de los progestágenos sintéticos, cada día más usados como substitutos de la progesterona, es conveniente señalar que nuestra experiencia, de acuerdo con la reportada por Williams, es que los compuestos del tipo 19-nor no son útiles para inducir la ovulación, para estimular la función ovárica ni para mejorar la nidación del huevo. En cambio, la clormadinona, el megestrol, y la isopregnenona, han dado buenos resultados en nuestras manos y en las de otros autores.[49, 50] A propósito de los ciclos artificales de esteroides a que nos hemos referido en líneas anteriores, queremos hacer énfasis en su utilidad, pues la aparición de otras medicaciones, particularmente las gonadotropinas humanas y el clomifén, han desviado hacia ellas la atención del clínico, no obstante que la medicación esteroide cíclica, sencilla, poco onerosa y sin riesgos, sigue siendo de gran utilidad en muchos casos y, a nuestro parecer, es la primera que debe ensayarse.

Estimulación de la hipófisis con progesterona. La bien demostrada acción estimulante de la progesterona sobre la secreción de gonadotropina estimulante del folículo, en el ciclo siguiente a

TABLA 1

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON INYECCION UNICA DE PROGESTERONA EN 27 ESTERILES CON INSUFICIENCIA OVARICA ANOVULATORA, HIPOGONADOTROPA

	Edad de las pacientes	*Tiempo de esterilidad*	*Nº de ciclos de tratamiento*	*Ciclos ovulatorios*	*Casos de embarazo*
Datos Individuales	28-21-30	5-3-6	5-5-5	3-5-0	2º A término
	20-22-27	2-2-4	5-5-4	5-4-2	5º A término
	28-24-25	5-2-3	5-5-5	0-5-5	10º A término
	23-23-30	2-3-7	5-4-5	5-4-0	11º Aborto.
	29-27-21	5-3-2	4-3-5	3-0-5	13º Actual 8 m.
	28-32-20	3-4-2	5-5-3	0-0-3	18º Actual 5 m.
	26-22-23	4-3-3	4-5-5	0-5-4	21º Actual 3 m.
	29-20-21	6-2-2	4-3-3	0-3-0	
	26-23-25	5-4-3	3-3-3	3-2-0	
RESUMEN	20 a 32 años	2 a 7 años	116	66	7

Los datos individuales de cada columna están enlistados de acuerdo con el número ordinal de los casos.

su administración, fue utilizada por Holmstrom[51] para el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional. Este autor recomendó la inyección única de 25 a 100 mg. de esta hormona, el 24º día del ciclo. Sin embargo, Schwartz y Jones[52] no pudieron comprobar en sus casos que la regularización de los sangrados fuera debida a la inducción de ciclos ovulatorios. En cambio, Given[48] y García y col.[47] lograron inducir la ovulación en el ciclo siguiente al tratamiento, en un número elevado de enfermas. Nosotros hemos tratado a 27 enfermas con insuficiencia ovárica hipogonadotrópica por medio de la inyección de 50 mgs. de progesterona el 24º día del ciclo durante 3 a 5 ciclos, que suman en total 116 ciclos de tratamiento. De estas 27 enfermas, controladas con curvas de temperatura basal, 17 ovularon entre el 1º y el 5º ciclo de tratamiento y 7 de ellas se embarazaron (tabla 1). Consideramos que esta sencilla terapéutica es aceptablemente eficiente.

Inducción de la ovulación con gonadotropinas humanas. Desde los trabajos de Zondek y Ashheim[53, 54] y Smith y Engel[55, 56] sabemos que el estimulante natural del ovario son las gonadotropinas producidas en la adenohipófisis. Como hasta la fecha no han podido sintetizarse estas hormonas, se emplean las naturales extraídas de diversas fuentes.

Hasta hace pocos años contábamos para la terapéutica solamente con la gonadotropina sérica (PMS) extraída del suero de yeguas embarazadas y de efecto primordialmente folículo-estimulante, y la gonadotropina coriónica humana (HCG) extraída de la orina de mujeres embarazadas y de efecto principalmente luteinizante. La PMS es activa en la mujer pero tiene el grave inconveniente de formar anticuerpos por ser una proteína extraña. La HCG[28, 57, 58, 59, 60] si bien tiene un efecto luteinizante indudable, es incapaz de promover el desarrollo folicular y de inducir la ovulación por sí misma. Mo-

ricard y Lisboa[61] reportaron resultados aceptables con PMS administrada en forma discontinua pero, indudablemente, los mejores resultados se han obtenido con el uso combinado de PMS y HCG de acuerdo con el ciclo 1:1 sugerido por Hamblen. Los inconvenientes de esta terapéutica son los que ya hemos señalado para la PMS y los resultados no pasan de ser muy medianos.

Gemzell y col.[62] lograron en 1958 extraer una gonadotropina hipofisiaria humana (HPG) capaz de inducir el crecimiento poliquístico de los ovarios y que asociada a la HCG fue capaz de desencadenar la ovulación y la transformación secretora del endometrio. Esos trabajos han sido confirmados por otros posteriores.[63, 64, 65] Sin embargo, como el material obtenido de hipófisis de cadáveres humanos recientes es escaso, lo cual reduce en forma extraordinaria las posibilidades de aplicación clínica de esta terapéutica, se ideó obtener la hormona estimulante del folículo de la orina de mujeres menopáusicas, obteniéndose así la gonadotropina humana menopáusica (HMG), que según las investigaciones de diversos autores[66, 67 68, 69, 70, 71, 72] no muestra diferencias importantes en la potencia biológica de los distintos tipos de extracto de HMG entre sí, ni de éstos en relación con la HPG original de Gemzell.

Los métodos de aplicación de la HPG o de la HMG, asociadas a la HCG, varían con los diversos autores. En sus trabajos iniciales Gemzell y col.[62, 63] consideraron suficiente la dosis de 5 mlg. de HPG durante 8 a 10 días, asociada a 6,000 U. diarias de HCG durante los últimos 6 días de administración de aquélla. Más tarde, Johannisson y col.[64] sugirieron la inyección única de 50 mg. de HPG seguida de una inyección diaria de 6.000 U. de HCG durante 6 días, a partir de las 96 horas que siguen a la inyección de HPG, de preferencia a las 48 horas. La experiencia obtenida en la actualidad y reportada en diversos trabajos,[64, 65, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79] parece indicar que el método más efectivo es el reco-

TABLA 2

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON GONADOTROPINAS HUMANAS: HMG (Pergonal) y HCG EN 18 ESTERILES CON INSUFICIENCIA OVARICA ANOVULATORIA HIPOGONADOTROPA

	Edad de las pacientes	*Tiempo de esterilidad*	*Nº de ciclos de tratamiento*	*Ciclos ovulatorios*	*Casos de embarazo*
Individuales Datos	19-27-29	2- 4-3	2-1-2	2-0-1	1º A término
	20-26-27	3- 2-5	2-3-1	2-3-1	5º Aborto
	27-22-33	8- 4-6	3-1-2	2-1-1	10º A término
	32-30-30	2- 7-3	1-1-2	1-0-2	12º Actual 6 m.
	26-35-28	6-15-3	2-4-2	1-3-2	16º Actual 5 m.
	23-24-34	4- 3-3	1-1-1	1-1-0	
RESUMEN	19 a 35 años	2 a 15 años	32	24	5

Los datos individuales de cada columna están enlistados de acuerdo con el número ordinal de los casos.

mendado por Rosenberg y col.[78] que consiste en inyectar 20 mg. diarios de HPG o de HMG durante 11 días, asociados durante los últimos 5 días a 6,000 U. diarias de HCG.

La terapéutica con gonadotropinas humanas en ciclos secuenciales del tipo descrito, han dado buenos resultados en manos de diversos autores[62, 63, 64, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80] en casos de amenorrea, de esterilidad anovulatoria y de hemorragia uterina disfuncional anovulatorias, con gonadotropinas urinarias bajas y ovarios capaces, es decir en insuficiencias ováricas anovulatorias hipogonadotropas.

La gran ventaja de esta medicación, en la cual están de acuerdo todos los autores, es que su empleo repetido no disminuye su efectividad ni produce estados refractarios ni de sensibilización. Este hecho quizá se demuestra de manera objetiva y evidente en el caso reportado por Rosenberg y col.[79] en el que se administraron 10 cursos de tratamiento a lo largo de 2 años en una antigua amenorreica, y la respuesta obtenida siempre fue semejante y satisfactoria. En la experiencia personal de uno de nosotros[81] relacionada con el tratamiento de 18 casos de esterilidad anovulatoria hipogonadotropa (tabla 2) los resultados en embarazos, 5 en 18 casos, son inferiores a los reportados por otros autores.

Con frecuencia, por otra parte, se ve que los embarazos terminan por aborto. Nosotros participamos de la opinión vertida en la "Conference on Clinical Use of Pergonal" que tuvo lugar en Las Vegas, en octubre de 1965, en el sentido de que los resultados no son sorprendentes hasta ahora y que la terapéutica con gonadotropinas humanas iniciada por Gemzell, es una adquisición valiosa de la endocrinología ginecológica moderna que está aún en etapa experimental y debe ser empleada solamente por personas de amplia experiencia tanto para manejar estos agentes terapéuticos, como para descubrir y tratar oportunamente los problemas que pueden presentarse, como poliquistosis ovárica, cuadros abdominales por ruptura de quistes, etc.

Finalmente, creemos conveniente hacer hincapié en la necesidad de seleccionar cuidadosamente a las pacientes candidatos a esta terapéutica, ya que el empleo de las gonadotropinas humanas tiene indicaciones precisas que, como denominador común, se basan en la existencia de insuficiencia gonadotrópica.

REFERENCIAS

1. Morton, D. C. y Hayden, C. T.: *The incidence of ovulation as determined by endometrial biopsy.* West. J. Surg., *49:* 15, 1941.
2. Levan, A. B. y Szanto, P. B.: *The frequency of anovulatory menstruation as determined by endometrial biopsy.* Am. J. Obst. & Gynec., *48:* 75, 1944.
3. Sharman, A.: *Some recents studies and investigations in sterility.* J. Obst. & Gynec. Brit. Emp., *51:* 85, 1944.
4. Rock, J., Barlett, M. K. y Matson, D. D.: *The incidence of anovulatory menstruation among patients of low fertility.* Am. J. Obst. & Gynec., *37:* 3, 1939.
5. Buxton, C. L. y Herrmann, W. L.: *Effect of thyroid therapy of menstrual disorders and sterility.* J. A. M. A., *155:* 1035, 1954.
6. Siegler, S. L.: *Treatment of sterility resulting from anovulatory menstruation.* Fertil. & Steril., *3:* 480, 1952.
7. Alvarez Bravo, A.: *Esterilidad por insuficiencia ovárica anovulatoria.* Est. Esteril., *1:* 50, 1950.

8. Benson, R. C. y Dailey, N. E.: *The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism.* Surg. Gynec. & Obst. *100:* 19, 1955.
9. Chu. J. P. y You, S. S.: *The role of thyroid gland and estrogen in the regulation of gonadotrophic activity of the anterior pituitary.* J. Cl. Endocrinol., *4:* 114. 1944.
10. Gitsch, E.: *Los anticolinérgicos en la hemorragia uterina funcional.* Med, Alemana, *1:* 251, 1960.
11. Vázquez, E.: *Interrelación tiroide genital, En: Actualidades y Progresos en Medicina.* México, Ed. Academia Nacional de Medicina, 1963.
12. Litzenberg, J. C.: *The relation of basal metabolism to sterility.* Am. J. Obst. & Gynec., *10:* 706, 1926.
13. Tyler, E. T.: *The thyroid myth in infertility.* Fertil. & Steril., *4:* 218,1955.
14. Shauffler, G. C.: *Pediatric gynecology.* Chicago, Year Book Publ., 1953.
15. Jones, H. W., y Jones, G. E. S.: *The gynecological aspects of adrenal hyperplasia and allied disorders.* Am. J. Obst. & Gynec. *68:* 1330, 1954.
16. Wilkins, L., Lewis, L. A., Klein, R. y Rosenberg, E.: *The suppresion of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hiperplasia.* Bull. Jonhs Hopkins Hosp., *86:* 249. 1950.
17. Wilkins, L., Lewis. L. A., Klein, R., Gardner, L. I., Crigler, J. F., Rosenberg, E. y Migeon, C. J.: *Treatment of congenital adrenal hyperplasia with Cortisone.* J. Clin. Endocrinol., *12:* 277, 1952.
18. Wilkins, L., Crigler, J. F., Silverman, S. H., Gardner, L. I. y Migeon, C. J.: *Further Studies on the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia with Cortisone.* J. Clin. Endocrinol., *12:* 277, 1952.
19. Jones. G. E. S., Howard, J. E. y Langford, R.: *The use of cortisone in follicular phase disturbances.* Fertil. & Steril. *4:* 49, 1953.
20. Bongiovani, A. M., Eberlein, W. R. y Cara, J.: *Studies on the metabolism of adrenal steroids in the adrenogenital syndrome.* J. Clin. Endocrinol. & Metab., *14:* 409, 1954.
21. Eberlein, W. R. y Bongiovani, A. M.: *Partial characterization of urinary adrenocortical steroids in adrenal hyperplasia.* J. Clin. Invest., *34:* 1337, 1955.
22. Greenblatt, R. B.: *Cortisone in treatment of the hirsute woman.* Am. J. Obst. & Gynec., *66:* 700, 1953.
23. Greenblatt. R. B., Barfield, W. E. y Lampros, C. P: *Cortisone in the treatment of infertility.* Fertil. & Steril., *7:* 203, 1956.
24. Netter, A., Lambert, A. y Aschheim, P.: *Études sur l'insuffisance luteale et traitement de certaines de ces formes par la cortisone.* Gynec. et Obst., *54:* 574, 1955.
25. Taylor, E. S.: *Adrenal cortical hyperplasia and virilization in the female.* A.M.A. Arch. Surg., *70:* 701, 1955.
26. Albert, A.: *Human urinary gonadotropin.* J. Clin. Endocrinol & Metab., *18:* 600, 1958.
27. Barr. D. C., Bell, E. T., Brown, J. B., Fotherby, K. y Loraine, J. A.: *Clomiphene in the treatment of oligomenorrhea.*, Obst. & Gynec. Survey *19:* 144, 1964.
28. Brown, W. E. y Bradbury, J. T.: *A study of the physiologic action of human chorionic hormone.* Am. J. Obst. & Gynec., *53:* 749, 1947.
29. Brown, W. E., y Bradbury, J. T.: *The effec of estrogens and other steroids on the pituitary gonadotrophins in women.* Am. J. Obst. & Ginec., 65: 733, 1953.
30. Cole, H. H.: *Estrogen in late pregnancy; mare serum and ovarian inhibition.* Endocrinol., *39:* 177, 1946.
31. D'Amour, F. E.: *Further Studies on hormone excretion during the menstrual cycle.* Am. J. Obst. & Gynec., *40:* 958, 1940.
32. Fevold, H. L., Hisaw, F. L. y Greep, R. O.: *Comparative action of gonad stimulating hormones on the ovaries of rats.* Endocrinol., *21:* 343, 1937.
33. Frank, R. T., Goldberger, M. A., Salmon, U. J. y Felshing, G.: *Amenorrhea, its causation and treatment.* J.A.M.A. *109:* 1863, 1937.
34. Greer, R. O. y Jones, I. C.: *Steroid control of pituitary function.* Rec. Prog. Hormone Res., *5:* 97, 1950.
35. Leonard, S. L.: *Changes in the relative amount of follicle-stimulating and luteinizing hormones in the hypophysis of the female rat under variying experimental conditions.* Endocrinol., *21:* 330, 1937.
36. Rakoff, A. E.: *Hormonal changes following low-dosage irradiation of pituitary and ovaries in anovulatory women.* Fertil. & Steril., *4:* 263, 1953.
37. Sawyer, G. H. y Markee, J. E.: *Estrogen facilitation of release of pituitary ovulating hormone in the rabbit in*

response to vaginal stimulation. Endocrinol., *65:* 614, 1959.
38. Astwood, E. B. y Fevold, H. L.: *Action of progesterone on the gonadotropic activity of the pituitary.* Am. J. Phisiol., *127:* 192, 1939.
39. Everett. J. W.: *Further studies on the relationship of progesterone to ovulation and luteinization in the persistent estrus rat.* Endocrinol., *32:* 285, 1943.
40. Everett, J. W.: *Evidence in the normal albino rat that progesterone facilitates ovulation and corpus luteum formation.* Endocrinol., *34:* 136, 1944.
41. Greer, M. A.: *The effect of progesterone on persistent vaginal estrus produced by hypothalanic lesions in the rat.* Endocrinol., *53:* 380, 1953.
42. Hartman, C. G.: *Sex and internal secretions,* Baltimore, 1939.
43. Rothschild, L. y Fraps, R. M.: *The induction of ovulation hormone release from the pituitary of the domestic hen by means of progesterone.* Endocrinol. *44:* 141, 1949.
44. Hitschmann, F. y Adler, L.: *Citados por Hoffman: Female Endocrinology,* Philadelphia, Saunders, 1944.
45. Bognati, E. P.: *Tratamiento hormonal del ciclo anovulatorio.* Obst. y Gin. Lat. Amer. *16:* 196, 1948.
46. García, C. R., Harrigan, J. T., Mulligan, W. T. y Rock, J.: *The use of estrogens and gestogens to induce human ovulation.* Fertil. & Steril., *11:* 303, 1960.
47. Swyer, G. I. M.: *Some experiences in the treatment of disorders of ovulation.* J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp., *67:* 169, 1960.
48. Given, W. P.: *Fuctional menstrual disorders.* Fertil. & Steril., *12:* 282, 1961.
49. Backer, M. H.: *Isopregnenone (Duphaston). A new progestational agent.* Obst. & Gynec., *19:* 724, 1962.
50. Ostergaard, E.: *The oral progestational and anti-ovulatory properties of megestrol acetate and its therapeutic use in gynaecological disorders.* J. Obst. & Gynec. British Emp., *72:* 45, 1965.
51. Holmstrom, E. G.: *Progesterone treatment of anovulatory bleeding.* Am. J. Obst. & Gynec., *86:* 1321, 1954.
52. Schwartz, D. P. y Jones, G. E. S.: *Progesterone in anovulatory uterine bleeding.* Fertil & Steril. *8:* 103, 1957.
53. Zondek, B.: *Über die Funktion des Ovariums.* Ztschr. Geburtsh. u Gynäk., *90:* 372, 1926.
54. Zondek, B. y Ashheim, S.: *Das Hormon des Hypophysenvorderlappens.* Klin. Wchnschr. *6:* 248, 1927.
55. Smith, P. E.: *Ablation and transplantation of the hypothysis in the rat.* Anat. Rec. *32:* 221. 1926.
56. Smith, P.E. y Eagle, E.T.: *Experimental evidence regarding the role of the anterior pituitary in the development and regulation of the genital system.* Am. J. Anat., *40:* 159, 1927.
57. Geist, S. H.: *Reactions of the mature human ovary to antuitrens-S.* Am. J. Obst. & Ginec., *26:* 588, 1933.
58. Geist, S. H. Gaines, J. A. y Salmon, U. J.: *The effect of gonadotropins upon the human ovary.* Am. J. Obst. & Gynec., *42:* 619, 1941.
59. Hamblen, E. C.: *Observations on the Clinical employment of pituitary-like gonadotropic principles in certain conditions characterized by failure of ovulation.* Am. J. Surg., *41:* 35, 1938.
60. Westman, A.: *Untersuchungen über die Wirkung des gonadotropen hypophysenvorder lappen hormones Antex (Leo), auf die ovarien der frau.* Acta Obst. et Ginec. Scandinav., *17:* 492, 1937.
61. Moricard, R. y Lisboa, L.: *Gestations obtences aprés traitment discontinu par la gonadotrophine serique dans des stérilités fonctionelles.* III World Congress of Fertility & Sterility, Amsterdam. Ed. Excerpta Médica, 1959. p. 385.
62. Gemzell, C. A., Diczfalusy, E. y Tillinger, G.: *Clinical effect of human pituitary follicle-stimulatting hormone (FSH).* J. Clin. Endocrinol. & Metab. *18:* 1333, 1958.
63. Gemzell, C. A.: *Induction of ovulation with human pituitary gonadotrophins.* Fertil & Steril., *13:* 153, 1962.
64. Johannisson, E., Gemzell, C. A., y Diczfalusy, E.: *Effect of a single injection of human pituitary follicle-stimulating hormone on urinary estrogens and the vaginal smear in amenorrheic women.* J. Clin. Endocrinol. & Metab. *21:* 1068, 1961.
65. Lunenfeld, B.: *Treatment of anovulation by human gonadotrophins.* J. Internat. Fed. Gynec., & Obst., *1:* 153, 1963.
66. Albert, A., Kelly, S., Silver, L. y Kobi.: *Extraction and purification of human pituitary gonadotropins.* J. Clin. Endocrinol. & Metab., *18:* 600, 1958.
67. Albert, A. y Kelly, S.: *Studies on the biologic characterization of human gonadotropins. II. Comparison of human*

pituitary gonadotropin (Urine) and human chorionic gonadotropin (Urine). J. Cl. Endocrinol. & Metab. *18:* 1067, 1958.

68. Albert, A., Kelly, S. y Kobi. J.: *Studies on the biologic characterization of human gonadotropins. I. Human pituitary gonadotropin from urine of normal men, and postmenopausal and castrated women.* J. Clin. Endocrinol. & Metab., *18:* 843, 1958.
69. Albert, A., Kelly, S., Silver, L. y Kobi, J.: *Day-to-day fluctuation in excretion of human pituitary gonadotropins.* J. Clin. Endocrinol. & Metab., *18:* 453, 1958.
70. Albert, A., Borh, R., Diczfalusy, E., Loraine, J. A., Lunenfeld, B., Mc. Arthur, J. W. y Rosenberg. E.: *Collaborative assays of two urinary preparations of human pituitary gonadotropin.* J. Clin, Endocrinol. & Metab., *18:* 117, 1958.
71. Albert, A. y Derner, I.: *Studies on the biologic characterization of human gonadotropins. IV. Comparison with two new preparations of HPG from the urine of postmenopausal women.* J. Clin. Endocrinol. & Metab., *20:* 858, 1960.
72. Rosenberg, E. y Egel. T.: *Comparative activities of two gonadotropin preparations from the urine of postmenopausal women.* J. Clin. Endocrinol. & Metab., *21:* 1063, 1961.
73. Crooke, A. C., Butt, W. R., Carrington, S. P., Morris, R., Palmer, R. F. y Logan, R.: *Pregnancy in women with secondary amenorrhea treated with human gonadotrophins.* Lancet. *1:* 184, 1964.
74. Crooke, A. C., Butt, W. R., Palmer, R. F., Bertrand, P. V., Carrington, S. P., Edwards, R. L. y Anson, C. J.: *Clinical trial of human gonadotrophins.* J. Obst. & Gynec. Brit. Comm., *71:* 571, 1964.
75. Gemzell, C. A. y Kiessler, B.: *Furthen studies with human pituitary gonadotrophins.* Lancet. *1:* 644, 1964.
76. Goth, A. y Nebenführer. L.: *Treatment of acne and menstrual disorders with small doses of prednisolone.* Clin. Endocrinol. & Metab., *24:* 1226, 1964.
77. Passetto, N. y Montanino, G.: *Induction of ovulation by human gonadotrophins.* Acta Endocrinol. *47:* 165, 1964.
78. Rosenberg, E., Coleman, J., Demay, M. y García, C. R.: *Clinical effect of human urinary postmenopausal gonadotropin.* J. Clin. Endocrinol. & Metab., *23:* 181, 1963.
79. Rosenberg, E., Maher. R., Stern, A. y Demany M.: *Clinical effect of gonadotropins of human origin. Case report with a two-year follow-up.* J. Clin. Endocrinol. & Metab. *24:* 105, 1964.
80. Buxton, C. L., Kase, N. y Vanorden, D.: *The effect of human FSH and HCC on the anovulatory ovary.* Am. J. Obst. & Gynec., *87:* 773, 1963.
81. Alvarez Bravo, A. y Rovalo Jiménez, J.: *Avances recientes en el tratamiento de la insuficiencia ovárica de origen hipófiso-ovárico.* Est. de Esteril. (En prensa).

III

INDUCCION DE LA OVULACION CON RAYOS X[1]

DR. JOSÉ NORIEGA LIMÓN[2]

LA IRRADIACIÓN de la hipófisis y los ovarios como tratamiento de algunas disfunciones ováricas y de la esterilidad anovulatoria no es un método nuevo. Desde 1905 Halberstaeder la usó en Alemania para influir sobre la ovulación.[1] En la actualidad a pesar de que muchos centros radiológicos, influidos por los posibles riesgos genéticos, proscriben su uso, este procedimiento se usa ocasionalmente en el tratamiento de la esterilidad anovulatoria cuando otros métodos terapéuticos han fracasado. Desde su iniciación, el uso de este tipo de irradiación ha sido empírico, ya que todavía se desconoce su mecanismo de acción y continúa como tal hasta la fecha.

Es interesante hacer notar que a pesar de este empirismo, del poco entusiasmo que en usarlo tienen los radioterapeutas, de la proscripción absoluta que de él hacen los genetistas y de la existencia actual de inductores químicos hormonales y biológicos, el tratamiento por radiación persiste debido principalmente al interés que los ginecólogos tienen en el procedimiento, aparentemente satisfechos de los resultados hasta ahora obtenidos.

Entre nosotros este método es usado desde hace varios años moderada y ocasionalmente, sobre todo cuando otras medidas terapéuticas han fracasado. Son de mencionarse los trabajos sobre el tema hechos por Fierro del Río y Farías Rodríguez en 1947,[2] el de Sánchez Cordero en 1950[3] y la reciente revisión de Giménez Miranda y Farías Rodríguez en este año.[4] Nuestra experiencia se limita a 42 casos referidos en Servicio Privado, para tratamiento exclusivamente de esterilidad anovulatoria.

TÉCNICA

Seguimos una modificación a la técnica descrita por Kaplan[1, 5] utilizando radioterapia profunda con 200 Kv, 20 Ma. 50 cms. D.F.P. y 1.5 mm. de Cu, como capa hemirreductora. Se radia la hipófisis con dos campos temporales opuestos de 6 cms. de diámetro y los ovarios con dos campos pélvicos anteriores 10 × 10 ó 15 × 10 cms.; según el tamaño de la paciente. La dosis total al nivel de la hipófisis es de 100 rads en tres semanas y en los ovarios de 30

[1] Trabajo presentado en el simposio "Conceptos y experiencias sobre inducción de la ovulación", en la sesión ordinaria del 28 de septiembre de 1966.

[2] Académico numerario. Instituto Nacional de Cancerología.

a 50 rads en el mismo periodo. Se radian un campo temporal y pélvico homolateral el mismo día a dosis de 60 y 35 r. respectivamente, al día siguiente se hace lo mismo del lado opuesto. Se repite esta serie a la semana durante tres semanas. Las dosis totales por campo en la superficie son entre 150 a 180 r. en los temporales y 90 a 100 r. en los pélvicos.

Debe estarse seguro de que no haya embarazo antes y durante el tratamiento. Largos períodos de amenorrea pueden ocultar un embarazo incipiente. También con objeto de no irradiar un óvulo fecundado, lo que fatalmente ocasionaría la muerte del mismo o la producción de monstruosidades,[6, 7, 8, 9] se inicia la irradiación dentro de los primeros cinco días después de una menstruación, ya sea ésta espontánea o provocada. Se recomienda a las pacientes abstenerse de tener relaciones sexuales desde la iniciación del tratamiento hasta el tercer ciclo menstrual después de terminada la irradiación.

INDICACIONES Y RIESGOS DE MÉTODO

Consideramos que la única indicación actual, aunque discutida, de este tipo de irradiación, es en el tratamiento de la esterilidad anovulatoria, siempre y cuando que se hayan eliminado otras posibles causas de la misma y agotado todos los procedimientos terapéuticos. La posibilidad de daño genético transmisible, aunque teórica para el hombre, no justifica en nuestro concepto su uso en simples trastornos funcionales ováricos.

Se desconoce el mecanismo de acción de las radiaciones para inducir la ovulación. Se especula sobre si hay una liberación de gonadotrofinas al radiar la hipófisis y zonas adyacentes del diencéfalo, si hay una acción directa "estimulante" en el ovario favoreciendo el metabolismo correcto del estradiol, si hay ruptura de quistes, etc.

Las radiaciones tienen una acción somática y otra genética sobre el ovario. La primera, no heredable, se puede manifestar según la cantidad de radiación administrada, por amenorrea o por castración transitoria o permanente. Las dosis empleadas para la inducción de la ovulación están muy debajo de las necesarias para producir estos efectos. La dosis de castración para las mujeres en plena actividad sexual entre los 20 y los 30 años, oscila entre 1000 y 1500 r. Con una buena dosimetría y una correcta técnica, usando las dosis mencionadas no debe presentarse ninguna de estas alteraciones. Por otra parte, en casi todas las series de casos publicados hay ocasionales amenorreas debidas no a la acción de la irradiación sino a las condiciones mismas que estaban determinando la esterilidad, como hipogonadismo, hipotiroidismo, etc., que de todas maneras llevarían a la enferma a la amenorrea.[15] En otros casos ha coincidido con la suspensión de tratamiento hormonal que mantenía menstruaciones provocadas.

El riesgo más importante y trascendente es, sin duda, la posibilidad de daño genético al epitelio germinal y a todos los folículos existentes en el ovario al tiempo de la irradiación.[4, 6, 7, 8, 9, 10] Esta posibilidad, aunque hasta

la fecha teórica en el ser humano, es la razón por la cual el uso de este tipo de tratamiento es violentamente discutido.[6]

Las alteraciones consistirían en mutaciones puntiformes transmitidas a la descendencia con carácter acumulativo y aunque predominantemente recesivas pueden ser dominantes desde la primera generación. Serían del orden de 4 a 7% si el gene afectado no es compensado con uno similar aportado por el espermatozoide y baja al 2% si lo es.[7] Estas mutaciones son nocivas en la mayor parte de los casos.[6, 7, 8] Se manifestarían por un incremento en la incidencia de ciertas malformaciones, en alteraciones funcionales, baja de la resistencia a enfermedades, etc., frecuentemente subclínicas con una disminución general de la vitalidad, que eventualmente después de varias generaciones, dependiendo de la dosis y el daño genético inicial llevarían a la "muerte genética" o sea a la muerte del individuo antes de la reproducción en un número grande de casos, mecanismo por el cual se hace la selección natural al desaparecer así los genes nocivos de una especie.[7, 8]

Se desconoce si hay o no una dosis de radiación umbral para que se produzcan estas alteraciones genéticas. Parece existir una relación lineal entre la cantidad de radiación y la magnitud de la alteración. Todas estas consideraciones se han demostrado en insectos, en los trabajos originales de Muller sobre las moscas de la fruta y más reciente por los estudios de otros investigadores en roedores y algunos mamíferos.[6, 7, 8, 9, 10] En realidad el mecanismo de estas alteraciones y sus manifestaciones son complejos y en ocasiones muy vagos. A la fecha no se ha demostrado ninguna alteración similar en el género humano, en los casos radiados por esta técnica. Ya se han reportado series hasta de la tercera y cuarta generación sin anomalías. De todas maneras, no hay razón para pensar a priori que los cromosomas humanos tendrán un comportamiento distinto ante la acción de radiación que los estudios en otros seres. Por otra parte, a las dosis bajas usadas, las alteraciones en las primeras generaciones pueden ser predominante recesivas y tan sutiles y subclínicas que por ahora no han sido detectadas, pero que teóricamente pueden manifestarse en generaciones posteriores, involucrando cada vez mayor número de individuos.

RESULTADOS

La mayor parte de los autores están de acuerdo que hay un alto porcentaje de embarazos en las pacientes tratadas.[5, 6] Entre nosotros la experiencia de Giménez Miranda y Farías,[7] sobre 168 pacientes irradiadas y 43 estudiadas estadísticamente, reveló que se embarazaron un 70%. En tres pacientes se repitió el tratamiento, en una de ellas en cuatro ocasiones seguidas de embarazo; en otra en dos ocasiones, seguida también de embarazo y en la última en dos ocasiones, con éxito únicamente en la primera. Nuestra experiencia se reduce únicamente a 42 casos tratados por esterilidad primaria anovulatoria, con los resultados expresados en la tabla I. Una paciente ha sido tratada

en dos ocasiones con dos embarazos y otra después de una primera radiación con embarazo ha sido radiada recientemente sin saber todavía si ha habido resultado. Una paciente presentó amenorrea, se trataba de una enferma hipogonadale hipotiroidea. No se ha podido saber la evolución en 18 de las pacientes. En los casos seguidos no ha habido ninguna anormalidad en los descendientes.

TABLA I

RADIACION HIPOFISIOVARICA

Casos radiados	42
Se embarazaron	15
No se embarazaron	9
Perdidos	18

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La radiación de la hipófisis y los ovarios a las bajas dosis mencionadas produce en un número alto de pacientes la inducción de la ovulación, juzgada por el número de mujeres embarazadas después del tratamiento. La posibilidad de daño genético demostrada en insectos, roedores y algunos mamíferos, existe como una real posibilidad en el hombre, aunque a la fecha no ha sido demostrada en ninguno de los descendientes hasta la cuarta generación de mujeres tratadas.[5, 6] La posibilidad de mutaciones hace que la indicación para el uso de esta terapéutica sea discutible y aun repudiada por los genetistas. Está indicada en las esterilidades primarias o secundarias por anovulación, cuando ya se hayan agotado todos los otros tratamientos. Tanto el médico como la paciente deben estar conscientes de la posibilidad teórica de un daño genético de efectos imprecisos y no demostrados hasta ahora en los descendientes de las personas radiadas, pero siempre posible. Debe estarse seguro de que no existe embarazo antes de iniciar el tratamiento y tratar de que no haya relaciones sexuales durante tres ciclos después de la última radiación.

Su uso ha sido ya descartada en muchos centros radioterápicos, sobre la base de posible daño genético y probablemente su indicación desaparezca totalmente cuando se encuentre un inductor ovular de constante y efectiva acción, sin los posibles efectos genéticos de la radiación.

REFERENCIAS

1. Kaplan I.: *Treatment of diseases of the ovary. En: Portman clinical therapeutic radiology.* New York, Thomas Nelson & Son. p. 335, 1950.
2. Fierro del Río, L., Farías R. J.: *Dosis estimulantes de rayos X en amenorrea.* Rev. Méd. Hospital General, IX: 5, 1947.
3. Sánchez Cordero, R.: *Roentgenestimulación hipofiso-ovárica como tratamiento en los casos de esterilidad por ginecopatías funcionales primitivas.* Cirugía y Cirujanos *18:* 215, 1950.
4. Giménez Miranda, M., y Farías Rodríguez, J. M.: *Inducción de la ovulación con rayos X.* Trabajo leído en la A.M.G.O. el 14 de julio de 1966.
5. Kaplan I. I.: *Radiation in gynecological conditions. Sterility. En: clinical radiation therapy.* New York, Paul Hoeber, p. 603. 1949.
6. Ellinger, F.: *Medical radiation biology. Effects of ionizing radiation upon the progeny.* Springfield, Charles C. Thomas. p. 440. 1957.
7. Herskowitz, I.: *Damage to offspring of irradiated women. En: Progress in gynecology.* Ed. Meigs y Sturgis. New York. Grune & Stratton. p. 374. 1957.

8. Hicks, P. y Damato, C. J.: *Effects of radiation on the developing embryo and fetus. En: progress in gynecology.* Vol. IV. Ed. Meigs y Sturgis, New York, Grune & Stratton. p. 58, 1957.
9. Rugh, R.: *Ionizing radiations and mammalian embryo.* Acta. radiol. (Therapy). *1:* 101. 1963.
10. Moss, T. W.: *Therapeutic radiology.* St. Louis C. V. Mosby. p. 370, 1965.

IV

USO DEL CITRATO DE CLOMIPHENE[1]

DRES. J. MARTÍN GIMÉNEZ MIRANDA[2] y EDUARDO LOWENBERG FAVELA[3]

DENTRO DE las sustancias químicas recientemente sintetizadas para inducir la ovulación se encuentra el citrato de Clomiphene, sustancia no esteroide que tiene sus antecedentes en el grupo del trianriletileno.

El Clomiphene no es estrógeno, no causa modificación en la mucosa vaginal atrófica de la mujer menopáusica, no es progestacional porque no induce sangrado después de tratamiento estrogénico en amenorreas primarias, ni es glucocorticoide, porque no interfiere la función suprarrenal.[1, 2]

Algunos de estos compuestos han demostrado potente acción estrogénica, como el clorotianisene (Tace) y el triparanol (Mer 29) como inhibidor de la síntesis del colesterol; este último está actualmente en desuso por sus efectos tóxicos.[3, 4]

Se desconoce el mecanismo exacto de su acción, pero se supone que actúa, bien sea por vía hipotalámica[5, 6] o por acción directa sobre la hipófisis anterior,[6, 7] produciendo aumento de las gonadotrofinas HEF o HL, que a su vez ejercen su efecto sobre la maduración de los folículos primarios del ovario.

Esta hipótesis está basada en los estudios hechos en pacientes anovulatorias a quienes se les administró clomiphene, encontrándose aumento de la gonadotrofina y estrógenos urinarios, así como del pregnadiol, temperatura basal bifásica, desaparición del fenómeno de arborización del moco cervical, presencia de endometrio secretor y transformación de fase progestacional en el epitelio vaginal.[8, 9]

Se supone también que actúa sobre hipófisis e hipotálamo, por no haberse obtenido respuesta en una paciente con síndrome de Sheehan, y en otra con tumor del 4º ventrículo.[10, 11] Sin embargo, Payne[12] obtuvo un embarazo en

---

1 Trabajo presentado en el Simposio "Conceptos y experiencias actuales sobre inducción de la ovulación en la sesión ordinaria del 28 de septiembre de 1966.

2 Hospital Central Militar.
3 Hospital 20 de Noviembre. I.S.S.S.T.E.

una enferma con el mismo síndrome, y Whitelaw[13] mejoría en un hombre con infantilismo hipofisiario.

Su acción indirecta lo hace a través de los ovarios, por intermedio de las gonadotrofinas, y por eso sus mejores resultados se obtienen en aquellas pacientes cuya función ovárica-estrogénica se encuentra en buenas condiciones.[3, 5, 10, 11] En las menopáusicas sus efectos son en general malos, y nulos en aquellos casos de agenesia ovárica o en ooforectomizadas.[8, 14]

Cuando después de varios ciclos no se obtiene un ciclo ovulatorio, algunos autores[5] recomiendan usar estrógenos uno o dos meses antes de reiniciar el tratamiento, o bien usarlo simultáneamente.

Debe vigilarse a las pacientes que tomen Clomiphene con curvas de temperatura basal[1, 2] para suspender la medicación cuando se sospeche que hay embarazo, pues aunque algunos autores no han encontrado efectos tóxicos sobre el feto y placenta humanos,[5] los estudios hechos en ratas por Prasad, Kalra, Scheldon y Segal[15, 16] revelan que el blastocisto no se implanta y se reabsorbe cuando se les da clomiphene a estos animales.

El Clomiphene tiene, además, efecto antiestrogénico.[17, 18, 19, 20] Este efecto antagónico a los estrógenos ha sido demostrado por los siguientes hechos: las células cornificadas de los frotis vaginales de mujeres con producción endógena de estrógenos disminuyen cuando se administra Clomiphene; las mastopatías quísticas crónicas disminuyen de tamaño y mejoran las molestias; el endometrio hiperplásico de las menopáusicas se transforma en atrófico o en proliferativo.[10, 11, 21]

La ginecomastia mejora o no aparece en hombres, a pesar de que se encuentra una elevación en los estrógenos urinarios, y aunque se dé el Clomiphene durante mucho tiempo.

Otro hecho paradójico, en relación con los estrógenos, es el señalado por todos los autores:[2, 4, 7, 9, 13, 22, 23, 24] la aparición de bochornos en un 15-20% durante todo el tiempo del tratamiento, aun cuando los estrógenos aumentan considerablemente, excediendo los valores normales,[10, 25] disminuyendo según otros autores.[2, 6] Este mismo fenómeno se ha encontrado en hombres, pero sin la aparición de bochornos.

Uno de nosotros piensa, igual que otros autores, que no existe propiamente efecto antiestrogénico; creemos que el Clomiphene bloquea la acción de los sistemas enzimáticos de los efectores y por eso no hay respuesta en los órganos.[9, 25, 26, 27]

EFECTO DEL CLOMIPHENE SOBRE LA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

Los datos presuntivos de ovulación en las pacientes estudiadas por Naville y cols.[5] aparecieron entre el 7º y 11º día del ciclo y el 66% de sus pacientes ovularon. Alvarez Bravo y cols.[22] lograron inducir la ovulación en 69% de sus pacientes; Barr y cols.[28] en 62% Beck y cols.[3] en 68%; Culdmore y cols.[29] en 72%; Charles y cols.[8] en el 84%; Greenblatt[4] en el 74%; Pildes y cols.[30] en el 50%; Roy y cols.[7] en 73%; Vorys y cols.[24] en el 62% y Whitelaw[13] en el 79%, lo que da un porcentaje de

69% de pacientes anovulatorias a quienes se provocó la ovulación. Kistner ha encontrado casos en los que el Clomiphene produjo luteinización de los folículos quísticos sin ovulación y con formación de progesterona por las células luteinizadas.[31]

Como las pacientes de estos autores eran de diferentes edades y, por lo tanto, de distinto tenor estrogénico endógeno, y además, en estas series se incluyen anovulaciones de orígenes diversos, estos grupos no pueden ser comparables, ya que son heterogéneos; pero sin embargo, los promedios totales obtenidos se acercaron a lo señalado en particular por los autores.

La duración del efecto del Clomiphene es variable entre los 6 y 23 meses,[28] hecho que hemos confirmado.

Por lo que respecta a la prueba más definitiva sobre la ovulación, o sea el embarazo, los resultados constan en la Tabla 1.

Como se observa en este cuadro, el porcentaje global de embarazos fue de 20.33%.

Wal y cols.[10, 11] en un grupo de 1,000 pacientes tratadas con Clomiphene por anovulación de diversas causas, encontró que el 15% de los embarazos fueron múltiples, lo que da una idea del buen efecto estimulativo del Clomiphene sobre los ovarios. Este efecto es también manifiesto en el síndrome de Chiari Frommel; Greenblatt[14] trató dos pacientes logrando el embarazo en una de ellas, y sangrado sin ovulación en la otra. Otros autores[6] trataron 43 pacientes con el mismo síndrome: 29 de ellas presentaron ovulación y 11 se embarazaron. La secreción láctea no disminuyó en ninguna. No se ha podido encontrar el modo como actúa esta nueva droga en el síndrome de Chiari-Frommel. También ha sido empleado en el síndrome de Stein-Leventhal, incluyendo pacientes a quienes el tratamiento de resección en cuña no había dado resultados, y con el Clomiphene

TABLA 1

Autores	*Nº de pacientes*	*Nº de pacientes que ovularon*		*Embarazos*
Alvarez Bravo y cols.[22]	26	18	69%	4 15.3%
Barr y cols.[28]	28	20	62%	? *
Beck y cols.[3]	129	88	68%	22 17 %
Culdmore y cols.[29]	22	16	72%	
Charles y cols.[8]	25	21	84%	5 21 %
Fuentes Aguilar[23]	20		**	7 35 %
Greenblatt[4]	96	71	74%	11 11 %
Naville y cols.[5]	21	14	66%	2 9 %
Pildes y cols.[30]	36	18	50%	4 12 %
Roy y cols.[7]	179	132	73%	28 15 %
Vorys y cols.[24]	32	20	62%	9 28 %
Whitelaw[13]	5		79%	2 40 %
Totales:	619	418	69%	94, 20.33%

* El autor no señala el número de embarazos.
** El autor no señala el número de pacientes que ovularon.

se obtuvieron ovulaciones.[3, 2, 8] Tampoco hay una explicación satisfactoria acerca de la manera como obra el Clomiphene en este síndrome.

Como es de esperarse, la respuesta en el endometrio, o sea su transformación en secretor, alcanza porcentajes cercanos al de ovulación, o sea 74%.

Un hecho importante de señalar es el referido por Wall y cols.[10, 11] quien al administrar el citrato de Clomiphene en una paciente con adenocarcinoma endometrial bien diferenciado, se produjo regresión del crecimento tumoral, y al suspender el tratamiento volvió a evolucionar el endometrio atípico, y hubo nueva regresión al reiniciar la droga. Los autores no tienen una respuesta satisfactoria para este fenómeno; piensan que el Clomiphene tiene algún efecto sobre el mecanismo de la hipófisis, que actúa sobre el desarrollo del carcinoma de endometrio. Esta acción del Clomiphene sobre el adenocarcinoma endometrial lo hemos observado en un caso.

Debido al intenso efecto estimulante indirecto del Clomiphene sobre los ovarios, éstos responden en algunas ocasiones, sobre todo cuando las dosis son altas, a un crecimiento exagerado, volviéndose quísticos,[4, 23, 24] hecho que ha sido corroborado por uno de nosotros.

Los estudios histológicos demuestran múltiples quistes hemorrágicos, proliferación de la granulosa y luteinización de la teca interna,[30] es decir, una acción semejante a la provocada por la acción de las gonadotrofinas. Estas modificaciones histológicas explican también la prolongación de la fase lútea por más de 14 días,[4] en uno de nuestros casos por 45 días. También se ha observado la formación de quistes luteínicos, que se manifiestan clínicamente por dolor en el bajo vientre. El volumen de los ovarios disminuye cuando se suspende la droga en 3 ó 4 semanas[2]

La formación de quistes en los ovarios se presenta con más frecuencia en las mujeres jóvenes, pues en esta edad hay una respuesta exagerada que no se presenta en las menopáusicas.[10]

Además de estos efectos indeseables y los bochornos señalados, se ha encontrado que las dosis altas o las medianas, pero usadas durante largo tiempo, son capaces de producir, como los compuestos de que deriva el Clomiphene, alopecias y trastornos visuales, (manchas, luces).[9] En ocasiones pueden presentarse con cualquier dosis, reacciones alérgicas, como urticaria y dermatitis. Debido a que este medicamento es metabolizado por el hígado,[31] antes de administrarlo debe comprobarse que la paciente no tenga padecimiento hepático.

No se han encontrado efectos en el sistema hematopoyético, hepático o renal, ni tampoco efectos aparentes sobre el feto y la placenta[5] en los humanos, aunque en la rata sí, como ya fue señalado.[15, 16] También en las ratas se ha encontrado inhibición de las gonadotrofinas en machos y hembras y cataratas en el 14%. Esta inhibición se presenta también en perros.

Los efectos teratogénicos se observaron en ratas y conejos con dosis altas, y no aparecieron cuando se usaron dosis pequeñas.

No se aumentó la incidencia de abor-

tos o de malformaciones congénitas, aun en madres que tomaron el Clomiphene ignorando que ya estaban embarazadas.[31] Tampoco se aumentó la incidencia de abortos en mujeres que concibieron después de la terapia con Clomiphene.[31]

Jungck[32] usó el Clomiphene en pacientes con oligospermia y observó en 2/3 partes aumento en la espermatogénesis, permaneciendo ésta, sensiblemente igual en un grupo testigo de hombres normales.

Las dosis en que se recomiendan actualmente son de 100 mgs. diarios, tomados en dos dosis de 50 mgs. por cinco días consecutivos, entre el 5º y 10º día del ciclo, tomando como punto de referencia el primer día del sangrado natural o inducido; si hay amenorrea, en cualquier fecha y durante los mismos días y dosis.[11, 33]

Si no hay respuesta, aumentar a 200 mgs. por día, sin excederse de 1000 mgs. como dosis total en un ciclo.

Se recomienda vigilancia estrecha de la paciente para observar las reacciones indeseables y estudiar los datos de ovulación y embarazo, para suspender oportunamente el medicamento.

El Clomiphene es una sustancia química que debe considerarse a la fecha como un buen producto estimulante de la ovulación todavía en experimentación, cuyos efectos nocivos, aunque al parecer mínimos, están presentes, y por eso debe manejarse con reserva.

No parece ser superior a los efectos de los inductores de la ovulación, como los ciclos asteroides las gonadotrofinas humanas, o la terapia estimulante a los ovarios e hipófisis con rayos X. Tiene la ventaja de su adminstración oral y su bajo costo, en relación con los anteriores.

REFERENCIAS

1. Greenblatt, R. B.: *Chemical induction of ovulation.* Fertil & Steril. *12:* 402, 1961.
2. Puebla, R. S., y Greenblatt, R. B.: *Clomiphene citrate in the management of anovulatory uterine bleeding.* J. Clin. Endocr. Metab. *24:* 863, 1964.
3. Beck, P., Grazyzel, E. F., Young, I. S.: *Induction of ovulation with Clomiphene.* Obst. & Gynec. *27:* 54, 1966.
4. Greenblatt, R. B.: *Induction of ovulation.* Am. J. Obst. & Gynec. *84:* 900, 1962.
5. Naville, A. H., Kistner, R. W., Wheatly, R. E., v Roock, J.: *Induction of ovulation with clomiphene citrate.* Obst. & Gynec. Surv. *19:* 850, 1964.
6. Riley, G. M., y Evans, T. N.: *Effects of clomiphene citrate on anovulatory ovarian function.* Am. J. Obst. & Gynec. *89:* 97, 1964.
7. Roy, S., Greenblatt, R. B., Mahesh, V.B., y Jungck, E. C.: *Clomiphene citrate: Further observation on its use in induction of ovulation in the human and on its mode of action.* Fertil & Steril. *14:* 575, 1963.
8. Charles, D., Barr, W., Bell, E. T., Brown, J. B. Fotherby, K., Loraine, J.A.: *Clomiphene in the treatment of oligomenorrhea and amenorrhea.* Am. J. Obst. & Gynec. *86:* 913, 1963.
9. Charles, D., Loraine, J.A., Bell, E. T.: *Further observations on the induction of ovulation with clomiphene.* Fertil & Steril *17:* 351, 1966.
10. Wall, J. A., Franklin, R., Kaufman, R. H.: *Reversal of benign and malignant endometrial changes with clomiphene.* Am. J. Obst. & Gynec. *88:* 1072, 1964.
11. Wall, J. A., Franklin, R., Kaufman, R. H., Kaplan, A. L.: *The effects of clomiphene citrate on the endometrium.* Am. J. Obst. & Gynec. *93:* 842, 1965.
12. Payne, S., y Karow, W.G.: *The use of clomiphene in the treatment of infertility due to ovarian dysfunction.* West. J. Surg. Obst. Gynec. *71:* 262, 1963.
13. Whitelaw, M. J., Grams, L. R., Stamm, W. J.: *Clomiphene citrate: its uses and observation on its proba-*

ble action. Am. J. Obst. & Gynec. *90:* 355, 1964.
14. Smith, W. O., Smith, W. G., Kistner, W. R.: *Action of Mer-25 and of Clomiphene on human ovary.* J. A. M. A. *184:* 878, 1963.
15. Davidson, O. W., Wada, K., Segal, S. J.: *Effects of Clomiphene at different stages of pregnancy in the rat.* Fertil & Steril *16:* 195, 1965.
16. Prasad, M.R.N., Kalra, M., Shaldon, J., Segal, S. J.: *Effect of Clomiphene on blastocysts during delayed implantation in the rat.* Fertil. & Steril. *16:* 101, 1965.
17. Marcus, S. L.: *Biologic effects of Clomiphene citrate in the castrated rhesus monkey.* Am. J. Obst. & Gynec. *93:* 990, 1965.
18. Roy, S., Mahesh, V.B., Greenblatt, R. B.: *Effects of Clomiphene on the physiology of reproduction in the rat.* (II) Acta Endocr. *47:* 657, 1964.
19. Roy, S., Mahesh, V.B., Greenblatt, R. B.: *Effects of Clomiphene on the physiology of reproduction in the rat.* (III) Acta Endocr. *47:* 669, 1964.
20. Schlough, J.S., Meyer, R.K.: *Supression of the decidual response with estrogen antagonists.* Fertil & Steril. *16:* 596, 1965.
21. Cohen, M.R., Pérez-Peláez, M.: *The effect of norethindrone acetate, ethinylestradiol, Clomiphene citrate, and dydrogesterone on spinnbarkeit.* Fertil & Steril. *16:* 141, 1965.
22. Alvarez Bravo, A., Rovalo Jiménez, J.: *Avances recientes en el tratamiento de la insuficiencia gonadal femenina de origen hipófiso-ovárica.* Trabajo presentado en la III Reunión Anual de la Asociación Mexicana para Estudio de la Fertildad y Reproducción Humana. 29 de julio 1966.
23. Fuentes Aguilar. González O. Ruiz Moreno, M.: *Aplicaciones clínicas del citrato de Clomiphene.* Rev. Asoc. Mex. Ginec. y Obst. (en prensa), 1966.
24. Vorys, M., Gantt, C.L., Hamwi, G.J., Copeland W.E., Ullery, J. G.: *Clinical utility of chemical induction of ovulation.* Am. J. Obst. & Ginec. *88:* 425, 1964.
25. Smith, O.W.: *The effect of clomid on estrogen secretion and metabolism.* Am. J. Obst. & Gynec. *94:* 440, 1966.
26. Dickey, R.P., Voreys, N.: *Observation on the mechanism of action of Clomiphene.* (MRL-41). Fertil & Steril *16:* 485, 1965.
27. Cushman, P., Alter, S.: *Effects of Clomiphene on estradiol alterations in thyroxine and cortisol transport in man.* Acta Endocr. *50:* 329, 1965.
28. Barr, D.Ch., Bell, E.T., Brown, J.B., Fotherby, K., Loraine, J. A.: *Clomiphene in the treatment of oligomenorrhea and amenorrhea.* Obst. & Gynec. Survey *19:* 144, 1964.
29. Cudmore, D.W., Tupper, W.R.C.: *Induction of ovulation with Clomiphene citrate.* Fertil & Steril. *17:* 363, 1966.
30. Pildes, R.B.: *Ovulation induction with Clomiphene.* Am. J. Obst. & Gynec. *91:* 466, 1965.
31. Kistner, R.: *Further observation on the affects of Clomiphene citrate in ovulatory female.* Am. J. Obst. & Gynec. *92:* 381, 1965.
32. Jungck, E.C., Roy, S., Greenblatt, R. B., y Mahest, V.: *Effect of Clomiphene citrate on spermatogenesis in the human: a preliminary report.* Fertil & Steril *15:* 40, 1964. Obst. & Gynec. Surv. *19:* 520, 1964.
33. Beeguer, J., Geisendorf, W., Riotton, G., Vogeil, H.: *Clomiphene et ovulation.* Bull. Fed. Gynec. Obst. *16:* 455, 1964.

V

RESUMEN Y CONCLUSIONES[1]

DR. LUIS CASTELAZO AYALA[2]

DENTRO DE LOS problemas que inquietan actualmente al mundo en torno a la reproducción humana, el fenómeno de la ovulación ocupa un sitio trascendente. Sus características biológicas lo han convertido en el blanco de la atención de numerosas inquietudes científicas y a su través han pretendido solucionarse cuestiones sociales, demográficas, económicas, culturales, etc., de alcance universal.

Resulta interesante que en momentos en los que recursos cuantiosos de todo orden están siendo empleados para inhibir la ovulación a grandes masas de mujeres, la Sección de Ginecología y Obstetricia de esta Academia y la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia unan su esfuerzo para ocuparse científicamente del tema opuesto. Es que la medicina mantiene vigentes sus principios de acudir al enfermo cuando éste la requiere aunque con ello en apariencia contravengan corrientes de interés colectivo. Mientras que la supresión de la ovulación es buscada, con interés individual o de grupo, en función de beneficios extramédicos, la anovulación es una condición patológica de carácter siempre individual que exige la intervención científica del médico para ser subsanada. Ningún fenómeno socioeconómico podría impedirnos intentar resolver el problema de una pareja que es estéril por poseer alguna anormalidad de los mecanismos de la reproducción, que anhela la procreación como un legítimo derecho y que no recibiría de ella sino beneficios.

Por ello ha quedado correctamente puntualizado en el primer subtema del simposio que cualquier método para inducir la ovulación requiere la intención consciente de la pareja estéril para procrear, la comprobación absoluta de que la esterilidad es por ausencia real de ovulación, el preciso diagnóstico de que el ovario es sano y susceptible de responder a la estimulación de su función gametogénica, el conocimiento concreto de la causa primordial de la anovulación y de las secundarias, si las hay y la ausencia de otras causas de esterilidad en la pareja. Las contraindicaciones surgen del hecho de que el embarazo no sea deseable por razones médicas y, evidentemente, de que no se satisfagan las condiciones o indicaciones señaladas.

[1] Trabajo presentado en el Simposio "Conceptos y experiencias sobre inducción de la ovulación" en la sesión ordinaria del 28 de septiembre de 1966.

[2] Académico Numerario. Hospital de Ginecología y Obstetricia No. uno. Instituto Mexicano del Seguro Social.

De entre los procedimentos para corregir la falta de ovulación, se han señalado sus propiedades, dosis y resultados, ofreciendo al clínico un panorama que permita no sólo inclinarse hacia el más adecuado para cada caso, sino escalonar con propiedad el empleo de varios de ellos cuando los resultados no son satisfactorios.

La anovulación por insuficiencia ovárica primaria requiere la investigación exhaustiva para captar problemas orgánicos que la estén determinando (ptosis ovárica, varicocele pélvico, adherencias peritoneales, etc.) y cuya corrección es tributaria de la cirugía.

De entre los métodos inductores de tipo biológico, se han señalado resultados aceptables en la insuficiencia hipofisiaria con el uso de ciclos esteroides artificiales, primera terapéutica a emplear en esa condición. Si el resultado no es satisfactorio, recurrir a la administración de dosis única (50 mg.) de progesterona el 24º día del ciclo durante varios ciclos. Es aconsejable acompañar en estos dos métodos a la terapéutica básica de la administración de tiroide y de cortisona o derivados, por supuesto cuando se ha demostrado hipotiroidismo o alguna forma de sobreactividad corticoadrenal respectivamente, pero también en ausencia de ellos.

Cuando estos tratamientos fracasan, siempre dentro del campo de la insuficiencia hipofisiaria o hipotalámica, puede recurrirse a la administración de HMG asociada a HCG o bien a la inducción con citrato de Clomifén. En el primer caso, se han señalado la necesidad de indicaciones precisas y las dosis y secuencias convenientes, puntualizando que el empleo de estos recursos hormonales dista mucho de ofrecer los espectaculares resultados finales que en un principio se esperaban, pues si bien son eficientes para inducir la ovulación, frecuentemente no se produce el embarazo y en los casos en que sí se presenta no es raro que termine en aborto. El procedimiento está aún en fase experimental.

En cuanto al citrato de Clomifén, compuesto no hormonal que estimula la ovulación por acción sobre hipófisis o hipotálamo, es un recurso también en fase experimental, que depara igualmente una alta incidencia de ovulaciones (70 por ciento) y una proporción bastante menor de embarazos (20 por ciento). Las dosis empleadas en la actualidad (100 mg. al día del 5º al 10º día del ciclo) no producen efectos secundarios indeseables.

La anovulación de origen psíquico ha sido demostrada. Son tributarias de tratamiento psiquiátrico específico las pacientes psicópatas en las que todo otro factor de esterilidad ha sido previamente corregido y aquellas en las que tratamientos inductores han fracasado, aun cuando no manifiesten ninguna anormalidad psíquica.

La aplicación de dosis débiles de radiaciones sobre ovarios e hipófisis, recurso inductor de la ovulación que depara excelentes resultados en general, ha sido relegada por el temor de mutaciones genéticas en las células gonadales. Aun cuando no existen demostraciones de que este tratamiento haya resultado agresivo, se le deja para los casos bien indicados en los que todos los demás recursos han fracasado.