

LA INDUCCION DEL PERIODO OVULATORIO*

GEORGEANNA SEEGAR JONES M. D. - J. M. LOPEZ M. D.,
Dept. of Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins Hospital University

LA inducción del período ovulatorio sigue siendo el problema más difícil que el ginecólogo ha tenido que enfrentarse durante este siglo. Actualmente existen dos métodos nuevos de terapia —la gonadotropina humana y la droga antiestrogénica (MRL-41) citrato de clomiphene—. Los trabajos de investigación han establecido que estos métodos son efectivos. Para el uso y no el abuso de esta terapia es muy importante: 1) llegar a un diagnóstico etiológico seleccionando los pacientes apropiados; 2) desarrollar un programa empleando la debida dosis y; 3) familiarizarse con las complicaciones.

Las dos drogas mencionadas en las cuales estamos interesados, son útiles en casos de amenorrea de origen central. Esto incluye factores psicogénicos, neurogénicos e hipofisarios. Es evidente que la gonadotropina hipofisaria actúa sobrepasando por completo este campo de acción, limitándose directamente al nivel ovárico. Presumiblemente el clomiphene actúa por medio de los centros hipotalámicos bloqueando la inhibición estrogénica y por consecuencia liberando el factor estimulante hipotalámico y éste por sí mismo actúa estimulando la hipófisis.

Es obvio que el clomiphene solamente ha de usarse en ciertos casos psicogénicos y neurogénicos. La indicación clásica del clomiphene es hipogonadotropismo hipotalámico. La inclusión del síndrome de Stein-Leventhal como una entidad hipotalámica se justifico baja la base del trabajo experimental y la analogía que ésta posee a ciertos estados metabólicos de origen hormonal, o sea el síndrome de Cushing y la enfermedad de Graves. Estos estados patológicos se caracterizan por una actividad pronunciada de la hipófisis paradójicamente en la presencia de valores elevados de las hormonas de origen periférico, o una sensibilidad acentuada al estímulo hipofisario o a una falla a la supresión hipofisaria en la ausencia de un tumor.

* Trabajo presentado al Segundo Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecalogía.

Dosis

Si uno elige emplear la gonadotropina humana, es importante determinar que el nivel de la hormona en la orina sea menos de 6.6 mu. por cada veinticuatro horas, o sea un valor menor de lo que uno encuentra normalmente. Si lo paciente demuestra una función normal hipofisaria, esto invalidaría la dosis y causaría complicaciones secundarias a un estímulo excesivo, o sea ovarios poliquísticos y embarazos múltiples. Consecuentemente, el síndrome de Stein-Leventhal se excluye de este tratamiento, ya que el ovario poliquístico es particularmente susceptible al estímulo de la gonadotropina humana.

El programa que se ha desarrollado satisfactoriamente para la dosis del "Pergonal-25" (una preparación de gonadotropina humana extraída de la orina de menopáusicas) es el siguiente: de 1,500 a 2,000 mg. equivalente a la hormona folículo estimulante estandarizada con la preparación europea IRP-HMG, o sea de tres a cuatro ampollas diarias por diez a catorce días.

Cuando no es posible un análisis rápido de los estrógenos en la orina, uno puede regirse satisfactoriamente por una valoración clínica sugerida por Igarashi y Matsumoto. Por medio del frotis vaginal diario, observando el índice de cornificación, la dilatación del cuello uterino y el moco estrogénico uno puede juzgar cuando el efecto máximo estragénico se ha conseguido. Esto generalmente se observa entre el décimo y el decimocuarto día. Si al final de este día no se ha logrado un efecto estrogénico adecuado, el tratamiento es discontinuado. Si se logra un efecto máximo y después de un día de reposo, uno procede al estímulo del período ovulatorio mediante la hipófisis, o sea la administración diaria de 2,500 unidades internacionales de gonadotropina coriánica por un intervalo de cuatro días. Ha sido nuestra experiencia que ésta es una dosis adecuada para la inducción del período ovulatorio en la amenorrea secundaria al hipogonadotropismo y además representa una dosis la suficientemente baja que no causa complicaciones.

Dosis del Clomiphene

Aunque a juzgar por la literatura uno encuentra que se han desarrollado muchos programas para la dosis del clamiphene, la administración de 50 mg. por cinco a diez días, repitiendo el tratamiento al cabo de treinta días, representa una base muy razonable de cómo uno ha de iniciar el tratamiento, desde luego usando la dosis mínima en casos de Stein-Leventhal. Si no se demuestra un efecto adecuado al cabo de tres ciclos, la dosis se puede aumentar a 100 mg. diarios por un intervalo de seis días. Aunque es

cierto que en varios casos hemos empleado mayores dosis, los datos actuales indican que los resultados clínicos que hemos obtenido han sido descorazonadores y además se han observado que con esta dosis la incidencia de complicaciones ha ido en aumento.

Complicaciones

Las complicaciones más importantes que estos dos tratamientos han ocasionado han sido ovulaciones muy pronunciadas, ovarios poliquísticos y embarazos múltiples. En algunos casos estas complicaciones han causado la muerte debido a la ruptura de los quistes o a la ruptura uterina causada por el embarazo múltiple. Por lo tanto, es muy importante que antes de iniciar cualquiera de los dos tratamientos ha de establecerse el diagnóstico etiológico logrando seleccionar adecuadamente los pacientes que han de estudiarse. Se han de hacer con frecuencia exámenes pélvicos llevando en cuenta que el tamaño máximo ovárico se obtiene entre el sétimo y el décimo día después de la iniciación del tratamiento con la gonadotropina coriónica que estimula el mecanismo ovulatorio. Con el clomiphene el ovario adquiere su tamaño máximo tres semanas después de la terminación del tratamiento. Complicaciones adicionales que son transitorias y de menos importancia, son trastornos visuales como la visión nublada, oleajes de calor en la cara y la pérdida del pelo de la cabeza. Se recomienda estudios del funcionamiento del hígado, si existe historia de alguna enfermedad de este órgano, ya que el clomiphene se elimina por vía de los conductos biliares. Aunque no se han reportado efectos adversos en el feto humano, la droga ha causado anomalías fetales en animales. Por lo tanto, no se recomienda el uso del clomiphene durante el embarazo.

Si se toman las precauciones debidas, utilizando la dosis mínima sobre un intervalo breve y la paciente es debidamente vigilada, observando signos de un estímulo excesivo ovárico y como también no tratándola hasta la disminución de la reacción inicial, uno puede prevenir u obviar las complicaciones.

En la presente hemos tratado a trece pacientes con la gonadotropina humana en un total de veinticinco ciclos. Diez de los trece respondieron con una ovulación normal, a juzgar por la temperatura basal, el frotis vaginal diario, el moco cervical, valores del pregnanediol y biopsia del endometrio. Dos de las nueve pacientes han sido embarazadas. Hemos tratado a ocho pacientes con clomiphene, seis de las cuales presumiblemente han ovulado y una paciente ha sido embarazada. Todas las veintiún pacientes han estado bajo un régimen distinto por lo menos tres años antes de la iniciación de este tratamiento. Ninguno de estos embarazos han sido múltiples.

Sumario

Dos instrumentos potentes —la gonadotropina humana y el citrato del clomiphene— están a nuestra disposición para la inducción del período ovulatorio en todos las pacientes que demuestran un período anovulatorio de origen central: psicogénico, neurogénico e hipofisario. Estas drogas no han de emplearse sin un previo estudio sobre el diagnóstico etiológico excluyendo no solamente el fallo periférico ovórico sino también el fallo de los órganos terminales. No han de emplearse en casos de amenorrea debida a causas intermediarias como enfermedades crónicas, enfermedades del metabolismo —tiroides, adrenal, páncreas y factores nutricionales—. Para obviar complicaciones que son (1) ovarios poliquísticos y (2) embarazos múltiples, uno ha de emplear la dosis mínima y efectiva. Esta dosis es, hasta cierto punto, a base de un criterio individual. Si estas precauciones son debidamente llevadas, uno puede esperar mejorar el pronóstico de los casos difíciles como la amenorrea causada por factores neurogénicos e hipofisarios, la amenorrea hipotalámica y quizás erradicar el tratamiento quirúrgico del síndrome de Stein-Leventhal.