



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

**“COMPARACIÓN DE CITRATO DE CLOMIFENO Y LETROZOL PARA LA
INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN Y SU EFICACIA PARA EL EMBARAZO EN
PACIENTES CON INFERTILIDAD”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DULCE YAZMIN SALAZAR ORTIZ

ASESOR:

DR. MIRANDA RODRIGUEZ ANTONIO

MTRO. NILSON AGUSTIN CONTRERAS CARRETO

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. MARIA DE LOURDES MARTÍNEZ ZÚÑIGA
DIRECTORA

DR. JOSÉ JESÚS PRADO ALCÁZAR
JEFE DE DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. MIRANDA RODRIGUEZ ANTONIO
ASESOR

MTRO. NILSON AGUSTIN CONTRERAS CARRETO
ASESOR

Dedicatoria.

Te doy gracias, Señor, de todo corazón, pues oíste las palabras de mi boca. Canto para ti en presencia de los ángeles, y me postro ante tu Templo santo. Doy gracias a tu nombre por tu amor y tu verdad, pues tu palabra ha superado a tu renombre. El día en que clamé, me respondiste y aumentaste la fuerza en mi alma. Te darán gracias, Señor, todos los reyes de la tierra, cuando oigan las palabras de tu boca, celebrarán los caminos del Señor: "¡Es muy grande la gloria del Señor!" .Desde arriba el Señor ve a los humildes y de lejos distingue al orgulloso. Si en medio de angustias caminaré tú me harías vivir; con tu mano paras al enemigo y tu diestra me salva. El Señor lo hará todo por mí, Señor, tu amor perdura para siempre, no abandones la obra de tus manos.

I.	Marco Teórico.	5
	1. Introducción.	5
	2. Antecedentes históricos.	12
II.	Justificación.	15
III.	Planteamiento del Problema.	16
IV.	Hipótesis	18
V.	Objetivos.	19
VI.	Material y Métodos.	20
VII.	Resultados.	22
VIII.	Discusión.	25
IX.	Conclusiones.	30
X.	Bibliografía.	31
XI.	Anexos.	33

I. MARCO TEORICO

1. Introducción

La anovulación es uno de los factores absolutos de infertilidad con mejor pronóstico debido a la disponibilidad de más y mejores inductores de ovulación, aunada a un conocimiento más profundo de la foliculogénesis y su regulación, lo que permite diseñar regímenes terapéuticos más fisiológicos y eficaces.

La droga más popular utilizada en la inducción de la ovulación es citrato de clomifeno (CC) seguido de gonadotropinas o una combinación de ambos. Las gonadotropinas se asocian con múltiples desarrollo folicular, que a veces termina en la conversión de una inseminación intrauterina a un fertilización invitro (FIV).¹²

El citrato de clomifeno ha sido el fármaco más utilizado para la inducción de la ovulación en las últimas décadas es un estrógeno selectivo no esteroideo modulador del receptor, que actúa principalmente mediante la unión con los receptores de estrógenos en el hipotálamo. Esta competitiva inhibición da como resultado una caída percibida de estrógeno circulante al hipotálamo, que finalmente llevan a una mayor secreción de gonadotropina y la posterior inducción de la ovulación. Aumento de hormona folículo estimulante (FSH) endógena con el tratamiento CC se asocia con un riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y gestaciones múltiples (Fisher et al., 2002). Aunque clomifeno da buena oovulación, los embarazos obtenidos son mucho menores, también hay una mayor incidencia de aborto involuntario de lo esperado esto se ha atribuido a su efecto antiestrogénico periférico, sobre todo en la calidad o cantidad de moco cervical, y el crecimiento y la maduración del endometrio (Fritz et al, 1991.) El agotamiento de los receptores de estrógenos de larga duración se ha involucrado en el mecanismo antiestrogénico de acción del CC. Existe un grupo de pacientes

resistente a esta terapia. Se considera como resistencia al tratamiento con citrato de clomífero a aquellas pacientes que no han presentado ovulación ni fase lútea normal luego de 6 ciclos de tratamiento con citrato de clomifeno.⁴ También parece CC se acumula en el cuerpo debido a su larga vida media. Los efectos colaterales más comunes y el porcentaje de pacientes que los presentan incluyen los siguientes: sonrojos vasomotores (11%), malestar abdominal (7,4%), sangrado uterino anormal (0,5%), agrandamiento ovárico (14%), dolor a la presión de las mamas (2,1%), y síntomas visuales (1,6%). Los síntomas vasomotores semejan los “sofocos” de la menopausia, y habitualmente no son severos. Desaparecen rápidamente después de interrumpir el tratamiento. El malestar abdominal puede semejar los fenómenos ovulatorios (mittelschmerz) o premenstruales, o aquellos debidos a agrandamiento de los ovarios. Además, se han descrito náusea y vómitos (2,1%), nerviosismo e insomnio (1,9%), cefaleas (1%), mareos y aturdimiento (1%), aumento de las micciones (0,9%), depresión y fatiga (0,8%), urticaria y dermatitis alérgica (0,6%), ganancia de peso (0,4%), caída reversible de cabello (0,3%). Debido a estos problemas, el concepto de inhibición de la aromatasas (IA) fue propuesta como un nuevo método de inducción de la ovulación que pudo evitar muchos de los efectos adversos de CC (Mitwally y Casper, 2000).⁷ La aromatasas es un miembro de la citocromo microsomal P450-hemoproteína que contiene superfamilia complejo enzimático (P450arom, el producto del gen CYP19) que sintetiza estrógenos catalizando tres reacciones de hidroxilación consecutivas de conversión C19 andrógenos a esteroides estrogénicos C18 aromáticos. Las dos primeras dan lugar a la formación de 19-hidroxi y 19-aldehído; consumen 2 NADPH y crean dos moléculas de agua. La tercera hidroxilación implica la pérdida del metilo 19, desprendimiento de ácido fórmico y aromatización del anillo A, utilizando NADH+H.⁵

En el ovario, las células de la granulosa constituyen la fuente más rica en aromatasas en la mujer durante la vida reproductiva y, por consiguiente, son el principal origen de los estrógenos. La hormona luteinizante (LH) modula la producción de andrógenos por las células foliculares de la teca, mientras que la

hormona folículo estimulante (FSH) regula la aromatización en las células de la granulosa. Ambas hormonas actúan de manera sincrónica, de modo que la teca produce los andrógenos que constituyen el sustrato de la aromatasa, mientras que la granulosa convierte el sustrato en estrógeno. La actividad concertada de ambos tipos celulares incrementa hasta 10 veces la concentración del estradiol circulante justo antes de la ovulación. La aromatasa en tejidos periféricos como los adipocitos, la mama y el hígado, entre otros, convierte los andrógenos en estrona, y a través de la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa, transforma la estrona en estradiol. La mayor parte de la estrona es conjugada por sulfotransferasas en sulfato de estrona, la cual constituye el estrógeno circulante más abundante en la mujer posmenopáusicas. El sulfato de estrona, a su vez puede ser convertido a estrona a través de la sulfatasa. La estrona puede ser transformada a estradiol por la enzima 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa.⁶

Cuando se inhibe la aromatización de los andrógenos a estrógenos, una reducción de los estrógenos circulantes provoca modificaciones en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, incluyendo:

1. La liberación del eje hipotálamo-hipófisis de estrógenos se incrementa la retroalimentación negativa y la secreción de FSH, con el resultante efecto estimulante sobre el crecimiento de los folículos ováricos.
2. Aumento de andrógenos en ovario secundario a la inhibición de la aromatasa. Un entorno androgénico transitorio debido a la vida media relativamente corta (45h) parece aumentar la sensibilidad a la FSH.
3. La inhibición de la aromatización bloquea la producción de estrógenos y se libera el eje hipotálamo / hipófisis por retroalimentación negativa. El consiguiente aumento de la secreción de gonadotropinas estimulará el crecimiento de los folículos ováricos. Debido a que los IA no agotan los receptores de estrógeno, como CC, ya que los mecanismos de retroalimentación centrales permanecen normales. El folículo dominante crece y los niveles de estrógeno aumentan (retroalimentación negativa normal), lo que resulta en la supresión de FSH y la atresia de los folículos

en crecimiento más pequeños. La presencia de un único folículo dominante ocurre en la mayoría de los casos (Casper y Mitwally, 2006).⁶

Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación incluyen dos inhibidores no esteroideos, anastrozol y letrozol, y un agente esteroideo, exemestano.

anastrozol y letrozol son selectivos inhibidores de la aromatasa. Son reversibles y muy potentes.

Estudios de farmacodinámica humana demostraron que el letrozol reducida específicamente y marcadamente las concentraciones plasmáticas de estradiol, estrona y sulfato de estrona. La administración de este fármaco, sin embargo, no tuvo ningún efecto sobre los niveles plasmáticos de otras hormonas esteroideas, por lo que el tratamiento concomitante con corticosteroides o mineralocorticoides no es necesario. En ninguno de los estudios, el tratamiento con letrozol causa acumulación de andrógenos, precursores e andrógenos, la hormona luteinizante (LH), FSH, tiroides-estimulante hormonal (TSH) o de renina. letrozol mostró una potencia mayor en la inhibición de la aromatización y la distribución de los estrógenos los niveles plasmáticos que anastrozol (Bhatnagar et al., 1990). Los efectos secundarios de letrozol son poco comunes y en relación con la supresión de la producción de estrógenos como resultado de la aromatasa la inhibición inducida por la droga.⁴ Estos efectos adversos pueden afectar de 1 a 10 de cada 100 pacientes: Erupción en la piel, Dolor de cabeza, Mareo, Malestar general, Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, indigestión, estreñimiento, diarrea, Aumento o disminución del apetito, Dolor muscular, osteoporosis, que provoca fracturas en los huesos en algunos casos, edema, Depresión, Aumento de peso, Pérdida de cabello, hipertensión, Dolor abdominal, Sequedad de la piel, Hemorragia vaginal.

Estos efectos adversos pueden afectar de 1 a 10 de cada 1.000 pacientes: Trastornos nerviosos como ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, adormecimiento, problemas de memoria, somnolencia, insomnio, Problemas de sensibilidad, Especialmente en el tacto, Alteraciones de los ojos como visión borrosa, irritación de los ojos, Palpitaciones, taquicardia, urticaria, Descargas o sequedad vaginal,

artritis, Dolor en los pechos, Fiebre, Sed, trastorno del gusto, sequedad de la boca, ligera deshidratación, Disminución del peso, Infección del tracto urinario, poliuria, Tos.⁷

Este tratamiento puede ser refutado por el argumento de que la inhibición selectiva de la aromatasa podría resultar en la acumulación temporal de andrógenos intraovario porque la conversión de andrógenos sustrato de estrógenos está bloqueada por la inhibición de la aromatasa, que a su vez puede ser especialmente perjudicial para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico Sin embargo, los estudios de desarrollo folicular ovárico en primates apoyar un papel estimulante para los andrógenos en el crecimiento folicular temprana. Se encontró que la testosterona aumenta la expresión del receptor de FSH folicular, lo que sugiere que los andrógenos promover el crecimiento folicular y la biosíntesis de estrógenos indirectamente mediante la amplificación de los efectos de FSH.

Los andrógenos también pueden aumentar los receptores de FSH. Como resultado de los mecanismos de acción descrito anteriormente, los inhibidores de la aromatasa aparecen como nuevos medicamentos para inducir la ovulación.

La falta de efecto antiestrogénico es otra característica interesante del mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasa, evitando así alteraciones en la morfología del moco cervical y endometrio. Los Inhibidores de la aromatasa no tienen efecto androgénico, progestagénico. El uso de inhibidores de la aromatasa representa un importante cambio conceptual en el área de la medicina reproductiva y ofrece una interesante estrategia terapéutica basada en la fisiología de la ovulatorio normal de ciclo, que siempre ha sido un objetivo primordial para los investigadores Algunos estudios además, indican que para la estimulación ovárica en la FIV han demostrado que inhibidores de la aromatasa podría ser una alternativa de bajo costo para la FIV-ciclo natural en los pacientes que son respuesta deficiente a la FSH.⁸

Aunque IA ofrecen una razonablemente prometedor, eficaz y seguro opción para inducción de la ovulación como agente único o en combinación con FSH para

procedimientos de reproducción asistida, presenta limitaciones relacionadas a los pequeños tamaños de las muestras y pocos estudios sobre este tema.¹³

Se postula que puede ser posible para imitar la acción de CC sin el agotamiento de los receptores de estrógenos mediante la administración de una IA en la primera parte del ciclo menstrual. Este estudio trata de comparar el letrozol, un inhibidor de aromatasas, y citrato de clomifeno para la inducción de la ovulación y comparar los resultados con pacientes que resulten en embarazo. Se pretende en este estudio abrir una nueva ventana de tratamiento de la infertilidad en la medicina reproductiva en el hospital de la mujer.¹⁴

El desarrollo de técnicas avanzadas de reproducción asistida y de fármacos inductores de la ovulación ha incrementado las posibilidades de lograr el embarazo; sin embargo, ha ocasionado algunas complicaciones que hay que tomar en cuenta.

Embarazos múltiples (10%): debido al desarrollo folicular múltiple secundario a niveles elevados de gonadotropinas en la fase folicular temprana. También se puede provocar de estimulación ovárica. Este es un síndrome que se distingue por el aumento por el aumento en el volumen ovárico, acumulación del volumen extravascular y, en consecuencia, disminución del volumen intravascular, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal y fenómenos tromboembólicos que pueden poner en riesgo la vida. Los casos graves requieren atención especializada en la unidad de cuidados intensivos para evitar complicaciones. Este síndrome es de alivio espontáneo, sobre todo si no hay gestación; por el contrario, los casos más frecuentes y graves se observan en las mujeres embarazadas. La forma severa del síndrome es rara; la incidencia, como antes se menciona, es de aproximadamente 0.5-5% entre las pacientes con terapias de inducción ovárica.⁹

La intensidad del síndrome se relaciona con el grado de respuesta ovárica. Los estrógenos, producidos por los folículos en desarrollo, pueden alcanzar niveles muy altos y servir como marcadores del grado de hiperestimulación ovárica. El Síndrome no se desarrolla sino hasta el final de la maduración folicular y la

luteinización ocurre en respuesta a la gonadotropina coriónica humana o bien por la hormona luteinizante. En este momento inicia la secreción de sustancias vasoactivas que causan incremento en la permeabilidad capilar, disparando la aparición del síndrome. La producción de gonadotropina coriónica típicamente alcanza su pico más alto alrededor del noveno día de la gestación y disminuye después. De forma paralela a este curso, al síndrome usualmente es más severo durante el primer trimestre del embarazo.¹⁰

Se cree que existe un reclutamiento folicular excesivo, en asociación con la luteinización mediada por los receptores de la hormona luteinizante, resultando en una hiperestimulación ovárica. El síndrome se caracteriza por una fuga capilar importante, con presencia de hemoconcentración e hipovolemia, además de una dilatación arterial severa, ya que el hallazgo cardinal es la fuga capilar. La formación de un tercer espacio es la consecuencia y el desarrollo de ascitis la primera manifestación de esta fuga capilar y finalmente, casi todas las cavidades virtuales se comprometen, llegando incluso a la anasarca y falla renal por hipovolemia. Los síntomas varían, pero los que indican gravedad son: intensa náusea con vómitos, gran molestia abdominal (secundaria a la ascitis), compromiso ventilatorio y o oligoanuria, iniciados habitualmente luego del día 7, indicando un cuadro grave del síndrome.¹⁰

El síndrome de hiperestimulación ovárica se clasifica en Grado 1 (Leve) cuando presenta dolor abdominal, Grado 2: Dolor abdominal más náusea, vómitos y diarrea. Crecimiento ovárico de 5 a 12 cm, Grado 3 (moderado) Lo referido en el síndrome mínimo más la evidencia ultrasonográfica de ascitis, Grado 4 (severo) Lo encontrado en síndrome moderado más la evidencia clínica de ascitis, hidrotórax o dificultad respiratoria, Grado 5 Todo lo anterior más cambios en el volumen sanguíneo, hemoconcentración, alteraciones en la coagulación, alteraciones electrolíticas y disminución de la perfusión y función renal.¹¹

2. Antecedentes históricos

La anovulación participa como factor único, o asociado a otros, en 30-40% de los casos de infertilidad, por lo que constituye la causa más frecuente de la misma.

La incidencia de la anovulación es mayor ahora, entre otras cosas, por la complejidad del mundo actual, por el mayor estrés para las mujeres que ahora se desempeñan en áreas que antes eran exclusivas de los hombres. A esto se agregan las tendencias de la vida moderna como embarazos más tardíos, ejercicios extenuantes, dietas muy restrictivas, tabaquismo, automedicación, drogadicción, etc., así como la patología metabólica, endocrina y psicológica diversa como obesidad, hiperprolactinemia, hiperandrogenismo, diabetes, anorexia nerviosa, depresión, y tantas otras.¹

Los inductores de ovulación se destinan a pacientes anovulatorias que deseen embarazarse y cuya etiología sea falla o disfunción hipotalámica-hipofisaria con ovarios normales. La Organización Mundial de la Salud dividió los casos de anovulación en tres tipos²:

Clase 1 de la OMS: Anovulación hipogonádica hipogonadotrófica. Representa el 10% a 15% de las pacientes anovulatorias. Se manifiestan clínicamente con amenorrea y a nivel sérico presenta niveles bajos de estrógenos con valores de FSH bajos o normales. Las causas más frecuentes se asocian con alteraciones de la alimentación, ejercicio intenso y estrés. La modificación de estilos de vida que afecten la ovulación en este grupo de pacientes debe ser una conducta prioritaria.

Clase 2 de la OMS: Anovulación normoestrogénica normogonadotrófica. Representando el 70%-85% de los casos. Se caracteriza por una disfunción del eje hipotálamohipófisis-ovario con una producción asincrónica entre las gonadotropinas y los estrógenos.

La mayoría de las mujeres que pertenecen a este grupo tienen síndrome de ovario poliquístico (SOP). Algunas de estas pacientes ovulan ocasionalmente, principalmente aquellas con oligomenorrea. En ellas, los niveles de FSH y

estrógenos séricos son normales, mientras que la LH puede estar normal o aumentada.

Clase 3 de la OMS: Anovulación hipogonádica hipergonadotrófica. Representa el 10% a 30% de los casos de anovulación. Clínicamente se presenta con irregularidad menstrual seguido de oligo o amenorrea junto a síntomas y signos de déficit estrogénico. Los niveles hormonales revelan una disminución del estradiol plasmático y FSH elevada. La causa más frecuente es una insuficiencia ovárica prematura (IOP), que se define como una depleción de folículos ováricos antes de los 40 años. Las pacientes que pertenecen a este grupo usualmente no responden a inducción de ovulación. Existen también condiciones o patologías endocrinas que producen anovulación y es imperativo estudiarlas en forma concomitante pues el tratamiento específico de ellas permite restablecer una ciclicidad menstrual sin necesidad de terapias de mayor complejidad².

Anovulación por hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia está presente entre 5% y 10% de las mujeres anovulatorias. La mayoría de las pacientes presentan oligomenorrea o amenorrea. Los niveles de gonadotropinas séricas están normales o disminuidos y la prolactina está aumentada, medición que siempre debe confirmarse.¹

El citrato de clomifeno (CC) es un modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM) y es la medicación utilizada con más frecuencia para tratar la anovulación. Se introdujo por primera vez en 1960 para el tratamiento de la anovulación tipo II de la OMS. El CC se administra por vía oral y es relativamente seguro y de bajo costo, pero también se han encontrado efectos adversos del CC, como cambios negativos en el endometrio y el moco cervical debido a la disminución del número de receptores estrogénicos, lo que podría afectar la implantación después de la inducción exitosa de la ovulación. Los inhibidores de la aromatasa (IA) son una clase más nueva de fármacos que se introdujeron en 2001 para la inducción de la ovulación por Mitwally y Casper (Mitwally 2001). Durante los últimos diez años, se han obtenido datos de muchos ensayos clínicos y hay pruebas de que el IA letrozol podría ser tan eficaz como el CC, pero los datos de resultado varían. Los

IA se administran por vía oral como el CC, pero debido a su vida media y al tiempo de eliminación de 48 horas, hay menos efectos adversos sobre los tejidos diana de los estrógenos como el endometrio y el cuello uterino, en comparación con el CC. Las gonadotropinas menopáusicas humanas (hMG) se introdujeron en la práctica clínica en 1961 para la inducción de la ovulación.³

Finalmente, otra opción posible para la inducción de la ovulación en los casos de resistencia al CC es la diatermia ovárica laparoscópica (o perforación), durante la cual el daño de áreas localizadas en la corteza ovárica y el estroma parece tener tasas similares de éxito en comparación con el tratamiento con gonadotropina. Sin embargo, no se ha aclarado completamente cómo la destrucción parcial del ovario da lugar al desarrollo de folículos y a la inducción de la ovulación, y hay inquietudes sobre los efectos a largo plazo de la técnica sobre la función ovárica.²

II. JUSTIFICACIÓN

En el Hospital de la Mujer, en el Servicio de Infertilidad la anovulación se presenta como el factor más frecuente en la mujer infértil, sobretodo pacientes con anovulación Clase 2 de la OMS: Anovulación normoestrogénica normogonadotrófica, utilizándose como primera línea de tratamiento citrato de clomífero que es el agente tradicional para inducir la ovulación, en la actualidad no se cuenta en el hospital con ningún estudio relacionado con el manejo de pacientes con anovulación y mucho menos estudios que pretendan comparar fármacos para uso en primera línea de manejo. Debido a la frecuencia de esta patología, a que nos encontramos en un hospital de concentración y a la cantidad de pacientes que maneja el servicio de infertilidad, existe la necesidad de brindarles un mejor servicio ofreciéndoles los mejores y más actuales tratamientos al alcance de las pacientes por esta razón hemos decidido realizar un estudio de investigación comparando como primera línea de manejo en pacientes con anovulación clase 2 OMS, citrato de clomifeno y letrozol.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Inducción de la ovulación es considerada constantemente como un procedimiento de tratamiento esencial para los pacientes con infertilidad. Aunque el citrato de clomífero es el fármaco más utilizado actualmente se presenta resistencia de citrato de clomífero, que se refiere a la persistencia de la anovulación después de la terapia estándar de citrato de clomífero, se produce en el 20-25% de los pacientes. Los inhibidores de la aromatasa son agentes que inhiben la biosíntesis de estrógenos y, por lo tanto, reducen el efecto de retroalimentación negativa sobre el sistema hipotálamo-hipofisario. Esto se traduce en un aumento de la secreción de FSH que pueden conducir a la selección y la maduración folicular. El compuesto de tercera generación, letrozol, se ha utilizado recientemente para la inducción de la ovulación en mujeres con anovulación resistentes al citrato de clomífero o con insuficiente espesor del endometrio durante el tratamiento con citrato de clomífero. Muchos estudios clínicos han indicado que el tratamiento con letrozol da mejores tasas de ovulación y el embarazo en comparación con citrato de clomífero en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de letrozol es importante.

Se han realizado algunos meta-análisis sin embargo la evidencia actual no es suficiente para apoyar cualquiera de letrozol o citrato de clomífero como superior en términos de la tasa de ovulación.

Debido a que el letrozol no tiene efectos similares al estrógeno, se esperaba mono-ovulación en la mayoría de los casos, como resultado de esto se puede esperar una menor tasa de embarazos múltiples y síndrome de hiperestimulación ovárica.

Se necesita más estudios de investigación adicional para comparar el letrozol con el citrato de clomifeno específicamente en las pacientes que no han recibido tratamiento previo para la inducción de la ovulación, con el objetivo de ayudar a

determinar si el letrozol o el citrato de clomifeno debe ser el agente médico de primera línea para la inducción de la ovulación en las pacientes con anovulatorio.

IV. HIPOTESIS

Se postula que el tratamiento de la anovulación tipo 2 según la OMSS puede ser posible con fármacos que imiten la acción de citrato de clomifeno pero sin el agotamiento de los receptores de estrógenos y sin su efecto antiestrogenico periférico, sobre todo en la calidad o cantidad de moco cervical, y el crecimiento y la maduración del endometrio mediante la administración de una inhibidores de aromatasa en la primera parte del ciclo menstrual. Ya que el letrozol, es un inhibición de la aromatiza que estimula el crecimiento de los folículos ováricos estos no agotan los receptores de estrógeno y solamente crece el folículo dominante sin tener efectos antiestrogenicos por lo que el tratamiento para la anovulación en paciente infértiles tendrá mejores resultados, presentando mayor número de embarazos y menos complicaciones.

V. OBJETIVOS

Comparar la eficacia de letrozol y citrato de clomifeno en pacientes con infertilidad por anovulación tipo 2 de la OMS en pacientes que acuden atención al servicio de infertilidad en el Hospital de la Mujer.

a) General:

- Comparar la eficacia de letrozol y citrato de clomífero en pacientes con infertilidad por anovulación tipo 2 de la OMS en pacientes que acuden atención al servicio de infertilidad en el Hospital de la Mujer.

b) Específicos:

- Determinar del crecimiento folicular en los días 6, 9 y 12 de ciclo menstrual por medio de ultrasonografía en las pacientes en estudio.
- Determinar el crecimiento endometrial en el día 12 de ciclo menstrual en las pacientes en estudio.
- Determinar la tasa de embarazo para las pacientes con citrato de clomífero y letrozol.
- Determinar los efectos secundarias más frecuentes que presentar las pacientes con citrato de clomífero y letrozol así como su frecuencia.

VI. MATERIAL Y METODOS

Tipo de Estudio: Prospectivo aleatorizado simple.

Población en estudio: Pacientes usuarias con infertilidad por anovulación.

Lugar y tiempo: Servicio de Infertilidad del Hospital de la Mujer. El tiempo de recolección de la Información será del 1 Octubre 2014 al 31 Marzo 2015.

Grupos: Pacientes que cumplan con criterios de inclusión, los grupos se definirán al azar, pacientes nones se trataran con citrato de clomífero, pacientes pares se trataran con letrozol.

Selección de las pacientes: Se enumerar a las paciente en forma cronologica, a las pacientes nones se les dará tratamiento con citrato de clomífero y a la pacientes pares se les dará tratamiento con letrozol (muestreo aleatorio simple).

Criterios de inclusión:

1. Pacientes pertenecientes al servicio de infertilidad del Hospital de la Mujer con infertilidad por anovulación clase 2 OMSS
 - a. Anovulación Hipotalámica Funcional: Con deficiencia estrogénica leve, valores niveles normales o bajos de gonadotrofinas, sin tener una causa genética o anatomía identificable. Su diagnostico es de exclusión, con presencia de características sexuales secundarias normales.
 - b. Síndrome de Ovario Poliquístico: Diagnosticado por criterios del consenso de Rotterdam 2003: 1.- Oligo-Ovulación, 2.- Signos clínicos o bioquímicos de Hiperandrogenismo, 3.- Ovarios poliquísticos a la ecografía transvagina.
2. Edad: entre 18 a 39 años.
3. Período de infertilidad > 2 años.
4. Nivel de FSH <12 U / L y niveles de prolactina sérica dentro de los límites normales en la fase folicular temprana.

5. Pacientes examinadas por Ultrasonido, laparoscopia e histeroscopia para descartar alteraciones anatómicas antes del tratamiento.

Los criterios de exclusión fueron infertilidad de factor distinto de anovulación, además de presentar un folículo residual al momento de realizar USG endovaginal el día 3 del ciclo menstrual.

Un período sin tratamiento de dos meses antes de iniciar el ciclo con letrozol se utiliza para eliminar cualquier efecto post-tratamiento de la CC.

En todos los pacientes, letrozol se administra por vía oral en una dosis de 2.5 mg / día durante 5 días a partir del tercer día del ciclo menstrual ya sea espontáneo o inducida por progesterona y en caso de citrato de clomifeno 100 mg / día durante 5 días a partir del tercer día del ciclo menstrual.

Se continuara supervisando por ecografía transvaginal de acuerdo con el crecimiento de los folículos (día 6, 9 y 12 del ciclo menstrual). Se considero buena respuesta cuando al menos un folículo maduro alcanzo > 18 mm de diámetro.

Cuando alcanza el folículo dominante >18 mm, entre el día 12-14 de ciclo a las pacientes se les administra hCG 10.000 UI. A las pacientes, a continuación se les realiza inseminación intrauterina 36 hrs posteriores a la administración de hCG.

Dos semanas después de la ovulación se realizo HGC para corroborar embarazo y el Embarazo clínico se definió como la detección de al menos un saco gestacional en ecografía transvaginal comenzando seis semana después de la Inseminación.

Análisis Estadístico. Se compara las variables de resultado de ambos grupos, para lo cual se aplicará una prueba de hipótesis para muestras independientes, con la t de Student pareada. Si se obtuviera una diferencia estadísticamente significativa se expresa la superioridad de un tratamiento sobre otro.

VII. RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 24 pacientes; con una media de edad de 31.75 ± 5.7 años, con un rango de 25 a 34 años.

Con respecto al tipo de infertilidad de las pacientes que se estudiaron, en un 41% (n=9) presentaban infertilidad primaria y un 59% (n=13) infertilidad secundaria.

De acuerdo al número de gestaciones un 45.4% (n=10) fueron nuligestas, y un 54.6 % multigestas. La media de aborto fue de 0.5 ± 0.51 abortos con un rango de 0-1 abortos, para parto la media fue de 0.12 ± 0.33 partos con un rango de 0-1 partos, para cesárea la media fue de 0.08 ± 0.28 cesáreas con un rango de 0-1 cesáreas, para embarazo ectópico ninguna paciente tenía este antecedente.

El grupo estuvo conformado por un 45.8%(n=11) de pacientes tratadas con letrozol y 54.2% (n=13) tratadas con citrato de clomifeno. Fueron eliminadas 2 pacientes para el tratamiento con letrozol debido a que el rango de edad sobrepasaba lo indicado en los criterios de inclusión. Quedando 12 pacientes para tratamiento con letrozol y 12 para citrato de clomifeno.

Para el número de ciclos administrados en las pacientes en tratamiento con letrozol la media fue de 1.364 ± 0.5045 y para citrato de clomifeno de 1.182 ± 0.4045 ; con un rango mínimo de 1 y máximo de 2 ciclos. De estos un 72.72% con para solo 1 ciclo 27.27% (n=16) para 2 ciclos 4.2% (n=6).

En este estudio algunas pacientes recibieron dos ciclos del mismo fármaco del total de pacientes el 22.72% recibió 2 ciclos consecutivos (n=5); para letrozol con una media de 1.273 ± 0.4671 y para citrato de clomifeno de 1.182 ± 0.4045 .

Del crecimiento folicular se midió el crecimiento de los folículos los días 6,9 y 12 de ciclo encontrando que para el día 6, el 100% de los folículos tenían un diámetro de 6 a 10 mm; para el día 9, un 21.8% (n=7) midieron de 6 a 10 mm, un 50% (n=11) midieron de 11-17mm, y un 18.2% (n=4) midieron más de 18 mm de

diámetro; para el día 12 del ciclo 50% (n=11) midieron de 11-17mm y un 50% (n=11) midieron más de 18 mm.

Para el tamaño máximo que los folículos desarrollaron se encontró para letrozol una media de 15.091 ± 3.9863 y para citrato de clomifeno de 19.182 ± 4.9964 .

Se encontró que para el número de folículos producidos un 22.72% (n=5) solo presentaron crecimiento de un folículo, un 63.63%(n=14) para dos folículos, y 13.63% (n=3) para 3 folículos. Con una media para letrozol de 2.000 ± 0.7746 y para citrato de clomifeno de 1.818 ± 0.4045 .

Para el tamaño del endometrio un 81.81% (n=18) presento un crecimiento endometrial menor a 10 mm y un 18.18%(n=4) con un crecimiento endometrial mayor a 10 mm. Con una media para letrozol de 8.727 ± 1.8488 y para citrato de clomifeno de 8.273 ± 0.9045 .

La media de las gestaciones fue para citrato de clomifeno de 0.182, con 2 pacientes que tuvieron éxito con embarazo y para letrozol de las 12 pacientes ninguna paciente logro el embarazo.

Para los efectos secundarios se encontró que del total de la pacientes el 40.9 % (n=9) presentó bochornos y distensión abdominal. Para las pacientes en tratamiento con letrozol el 41.66% (n=5) presento bochornos y distensión abdominal, y para las pacientes con clomífero un 33.3%(n=4) presentaron esta sintomatología. Con una media para letrozol de 2.636 y para citrato de clomifeno de 2.545 de efectos secundarios.

Ninguna de nuestras pacientes presento síndrome de hiperestimulación ovárica ni embarazos múltiples.

Se realizó prueba de T de Student para comparar el uso de letrozol y citrato de clomífero con las siguientes variables: Número mayor de ciclos para lograr el embarazo sin significancia estadística ($p=0.07$); Necesidad de Mayor número de esquemas para lograr embarazo sin significancia estadística ($p=0.33$); Crecimiento folicular sin significancia estadística ($p=0.28$); Número mayor de folículos producidos en el ciclo sin significancia estadística($p=0.46$); se advirtió significancia

estadística en la variable crecimiento endometrial ($p=0.03$) y para éxito del embarazo ($p=0.01$).

Estadísticas de grupo

	Tratamiento 1= letrozol 2= clomífero	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
No. de ciclos	1.0	11	1.364	.5045	.1521
	2.0	11	1.182	.4045	.1220
No. Esquemas	1.0	11	1.273	.4671	.1408
	2.0	11	1.182	.4045	.1220
Tamaño máximo de foliculo	1.0	11	15.091	3.9863	1.2019
	2.0	11	19.182	4.9964	1.5065
No. mayor de Foliculos	1.0	11	2.000	.7746	.2335
	2.0	11	1.818	.4045	.1220
Tamaño de endometrio	1.0	11	8.727	1.8488	.5574
	2.0	11	8.273	.9045	.2727
Éxito de embarazo	1.0	11	.000	.0000	.0000
	2.0	11	.182	.4045	.1220
Efectos Secundarios	1.0	11	2.636	.5045	.1521
	2.0	11	2.545	.5222	.1575

VIII. DISCUSION

Para este estudio se obtuvo una muestra de 24 pacientes dos de ellas fueron eliminadas debido a que el rango de edad sobrepasaba lo indicado en los criterios de inclusión. Quedando 12 pacientes para tratamiento con letrozol y 12 para citrato de clomifeno.

La inducción de la ovulación usando citrato de clomifero es actualmente la de primera línea en mujeres con anovulación tipo II de la OMS ¹⁵. El mecanismo de acción de citrato de clomifeno es relacionado con una retroalimentación negativa para el estrógeno endógeno, lo que resulta en una mayor amplitud de gonadotropina, es decir la LH y FSH. Aunque la terapia de citrato de clomifeno se asocia con una alta ovulación tasa (60-80% de los pacientes), menos de la mitad de las mujeres quedan embarazadas, con una tasa de fecundación por ciclo de 15% en aquellas en las que la ovulación se ha logrado¹⁵. Por otra parte, el porcentaje de síndrome de hiperestimulación ovárica y gestaciones múltiples es bajo. Las discrepancias entre las tasas de ovulación y embarazo, así como la alta tasa de aborto involuntario se han atribuido al efecto negativo de citrato de clomifero en el ovocito, el endometrio y el moco cervical.

Los inhibidores de la aromatasa (IA) son una clase nueva de fármacos que se introdujeron en 2001 para la inducción de la ovulación. Durante los últimos años, los ensayos clínicos han establecido conclusiones dispares sobre si el letrozol es al menos tan eficaz como el tratamiento de primera línea con citrato de clomifero. El concepto de usar inhibidores de la aromatasa para la inducción de la ovulación como una nueva método que podría evitar muchos de los efectos adversos de citrato de clomifeno, tiene especial énfasis en el mecanismo de acción; entre el grupo de AI, letrozol es el medicamento que se usa con mayor frecuencia en todos los estudios publicados hasta el momento. Además de la falta del efecto antiestrogénico sobre el endometrio y el moco cervical, limitado por FSH respuesta que puede ser un factor protector para la ovulación múltiple y el

síndrome de hiperestimulación, y la acumulación de andrógenos intraovarios, así como la regulación de los receptores de estrógeno que aumentan la sensibilidad folicular y favorecer el rápido crecimiento del endometrio.

Según meta análisis cochrane se revisaron 25 ensayos controlados aleatorios que refieren el letrozol parece mejorar las tasas de nacidos vivos y de embarazo en las pacientes subfértiles con anovulación. Sin embargo ellos mismos comentan que la calidad de estas pruebas es baja y los resultados se deben considerar con cierta precaución.⁴

Los resultados que nosotros obtuvimos con una muestra de 22 pacientes; fueron una media de edad de 31.76 ± 5.7 años, no hubo diferencias significativas en la edad.

Encontramos que para el crecimiento folicular ($p=0.28$), número de folículos producidos en el ciclo ($p=0.46$), número de ciclos de tratamiento ($p=0.07$) y número de esquemas con el mismo tratamiento para lograr el embarazo ($p=0.33$) no hubo diferencia significativa con respecto a letrozol y citrato de clomifeno. No así para crecimiento endometrial ($p=0.03$) y para éxito de embarazo ($p=0.01$), en donde se encontró un mejor crecimiento endometrial para las pacientes que usaron letrozol, sin embargo a pesar de esto solo las pacientes con citrato de clomifeno lograron el embarazo ($n=2$).

Las técnicas de fertilización in vitro incluyen el uso de antagonistas o bien de agonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y gonadotropinas, para estimular los ovarios y la producción de hGC con el fin de iniciar la ovulación y algunas veces mantener la fase lútea. Estos cambios permiten un incremento en el número de oocitos recuperados y embriones obtenidos, además de mejorar los índices de embarazos. Sin embargo hay que recordar que la estimulación de los ovarios en estas circunstancias puede resultar en una respuesta ovárica excesiva, que culmina en el desarrollo del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica. En este estudio se encontró una media de 2 folículos para tratamiento con letrozol y de 1.818 para pacientes con citrato de clomifeno.

En la mayoría de los estudios aleatorizados con ambos fármacos el síndrome de hiperestimulación ovárica fue un evento muy poco frecuente y no ocurrió en la mayoría de los estudios.¹⁷ En nuestro estudio ninguna paciente presentó esta complicación.

Múltiples estudios resaltan el papel del epitelio endometrial en la implantación embrionaria, pues debe proporcionar protección contra los patógenos que logran acceder a la cavidad endometrial, así como permitir y facilitar la implantación. Es deseable un endometrio mayor a 10 mm, estos factores determinarán el éxito. En nuestro estudio ninguna de las pacientes que se encontraban con tratamiento a base de citrato de clomífero presentó un crecimiento endometrial mayor a 10mm, a diferencia de las pacientes bajo tratamiento con letrozol quienes en un 33.3 % (n=4) presentaron crecimiento mayor a 10 mm.

Para efectos secundarios como ya se menciona no hubo diferencia significativa con respecto al citrato de clomífero (media de 2.636) y letrozol (media 2.545) ya que la media para ambos fue muy parecida; los únicos síntomas que refirieron fueron bochornos y distensión abdominal. Se ha comentado en algunos estudios la corta vida media del letrozol en comparación con el citrato de clomifeno que evita la larga duración de sus efectos secundarios, se puede esperar que el uso clínico de los inhibidores de la aromatasas disminuya la sintomatología indeseada en estas pacientes.¹⁷ Esta corta vida media también ha dado pie a desarrollar estudios que desmientan la teratogenicidad que pueden provocar el letrozol. En 2005, un estudio publicado por Biljan y cols. que incluyó a 150 recién nacidos planteó algunas inquietudes acerca de la teratogenicidad del letrozol, pero este estudio tuvo deficiencias metodológicas importantes como que el grupo de intervención no fue bien controlado (Biljan 2005). Además, otros dos estudios grandes que incluyeron a 911 y 470 lactantes compararon la administración de letrozol con CC en pacientes que concibieron espontáneamente. Ninguno informó niveles más altos de malformaciones congénitas leves o graves ni anomalías cardíacas en los recién nacidos después de la administración del letrozol para la inducción de la ovulación (Tulandi 2006; Forman 2007). Además, debido a su vida media y al

tiempo de eliminación, el letrozol se debe eliminar completamente del sistema antes de que tenga lugar la implantación. Algunos autores recomiendan examinar los niveles en sangre de β -hCG antes del tratamiento con letrozol para excluir el embarazo (Casper 2011). Habitualmente, el CC y los IA se administran durante cinco días a partir del día tres del ciclo. Las dosis de CC y de letrozol varían de 50 mg a 150 mg por día y de 2,5 mg a 7,5 mg por día, respectivamente (Lee 2011).¹⁷ De acuerdo con los resultados de los análisis de quince ensayos que compararon letrozol con citrato de clomifeno seguidos de coito programado indican que el letrozol mejora la tasa de nacidos vivos y la tasa de embarazo en comparación con el citrato de clomífero sin embargo en nuestro estudio la tasa de embarazo fue mejor en las pacientes con citrato de clomífero, a pesar de que la única diferencia significativa la tuvo el letrozol con respecto al crecimiento endometrial. Cinco de los 15 estudios en este análisis incluyeron pacientes resistentes al citrato de clomífero (Abu Hashim Sept 2010; Begum 2009; Davar 2011; Foroozanfard 2011; Sohrabvand 2006), los otros diez estudios incluyeron pacientes que no fueron resistentes al citrato de clomífero (Badawy Sept 2009; Bayar 2006; Dehbashi 2009; Legro 2013; Nazik 2012; Sh-El- rab ElsedEEK 2011) o no se mencionó (Atay 2006; Selim 2012; Ray 2012; Roy 2012).⁴ En nuestro estudio de las pacientes con letrozol un 63.3% (n=7) usaron el fármaco como tratamiento de primera línea, se decidió dar un segundo ciclo de letrozol a 3 pacientes, en estas tres se encontró una mejor respuesta para el crecimiento folicular aún que así para el crecimiento endometrial. Con respecto a citrato de clomífero el 81.8% (n=9) se usó el fármaco como de primera línea, y a 2 pacientes se les administró un segundo ciclo del fármaco, no encontrando diferencias significativas entre estos dos ciclos de tratamiento.

Es relevante comentar el costo de los fármacos ya que a pesar de que aún no se determina con exactitud la efectividad del letrozol el costo del tratamiento para las pacientes que lo usaron fue de 2791 pesos y para las pacientes que usaron citrato de clomifeno fue de 514 pesos.

COMPARACION ENTRE LETROZOL Y clomifeno		letrozol
CITRATO DE CLOMIFENO		
NO DE PACIENTES	11	11
NUMERO DE FOLICULOS- RANGO (MEDIA)	1.818	2.000
TAMAÑO DE FOLICULOS- RANGO (MEDIA)	19.182	15.091
ENDOMETRIO (MEDIA)	8.273	8.727
TOTAL DE PACIENTES EMBARAZADAS	0	2

La evidencia disponible actualmente impide sacar conclusiones definitivas sobre el resultado de la utilización de inhibidores de la aromatasasa para la inducción de la ovulación; se necesita investigación adicional que incluya estudios grandes para comparar el letrozol con el citrato de clomífero específicamente en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que no han recibido tratamiento previo para la inducción de la ovulación, con el objetivo de ayudar a determinar si el letrozol o el citrato de clomifeno debe ser el agente de primera línea para la inducción de la ovulación en las pacientes con anovulatorio.

IX. CONCLUSIONES

El citrato de clomífero (CC) es un modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM) y es la medicación utilizada con más frecuencia para tratar la afección. Se introdujo por primera vez en 1960 para el tratamiento de la anovulación tipo II de la OMS (Organización Mundial de la Salud) en pacientes subfértiles y ha sido el tratamiento de primera línea desde entonces.

El citrato de clomifeno se administra por vía oral y es relativamente seguro y de bajo costo, pero también se han encontrado efectos adversos del citrato de clomifeno, como cambios negativos en el endometrio y el moco cervical debido a la disminución del número de receptores estrogénicos, lo que podría afectar la implantación después de la inducción exitosa de la ovulación.

Los inhibidores de la aromatasa (IA) son una clase más nueva de fármacos que se introdujeron en 2001 para la inducción de la ovulación por Mitwally y Casper (Mitwally 2001). Durante los últimos diez años, se han obtenido datos de muchos ensayos clínicos y hay pruebas de que el IA letrozol podría ser tan eficaz como el CC, pero los datos de resultado varían.

En este estudio se encontró que el letrozol si mejora el crecimiento endometrial, sin embargo esto no fue suficiente para presentar éxito con embarazo, a diferencia del citrato de clomifeno quien a pesar de haber presentado un menor crecimiento endometrial obtuvo éxito con embarazo.

Debido a que las pruebas a favor y en contra de la eficacia y la seguridad de estos agentes han fluctuado durante la última década y han estado disponibles nuevos datos provenientes de ensayos controlados aleatorios recientes, es necesaria una revisión sistemática para proporcionar información actualizada para la práctica diaria.

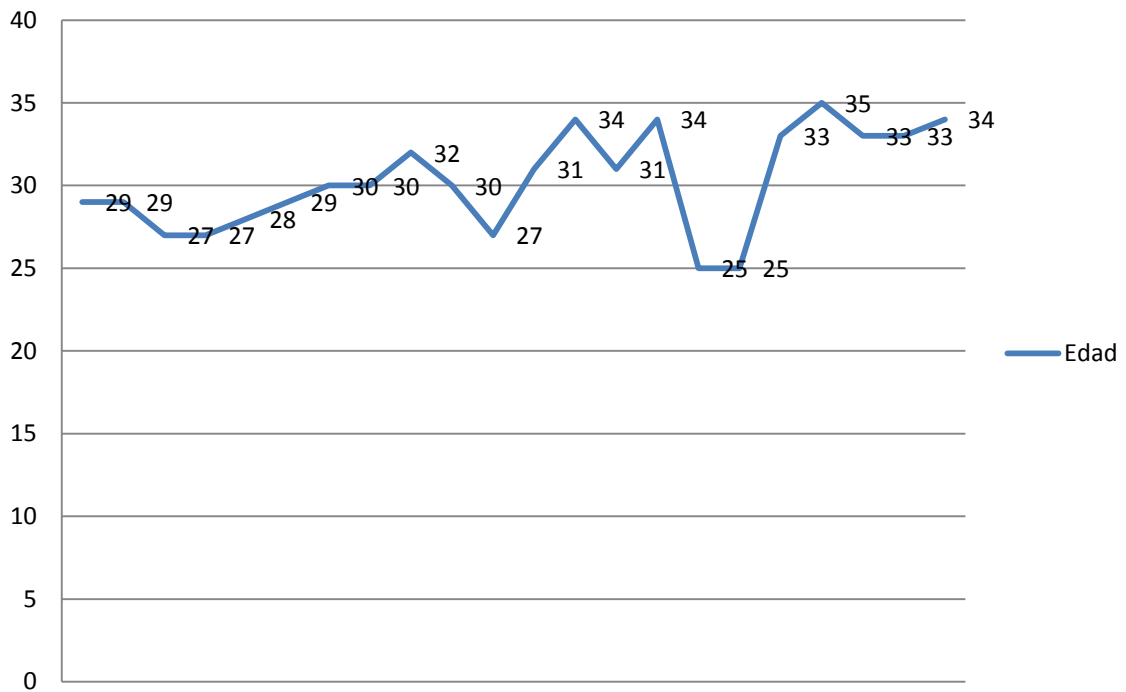
X. BIBIOGRAFIA

1. Magendzo A, Anovulación y Disfuncion Ovulatoria e Infertilidad. Rev.Med.Clin Condes.2010;21(3):377-386.
2. Pardo L, Scarella A, Fuentes A. Inducción de ovulación. Rev Obstet. Ginecol. 2012;7 (1): 63-68.
3. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update, 2008;14(6):571–582.
4. Inhibidores de la aromatasa para pacientes subfértiles con síndrome de ovario poliquístico (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 2. Art. No.: CD010287. DOI: 10.1002/14651858.CD010287
5. Hinojosa C, Rosa A, Vital V. Inhibidores de la aromatasa. Aplicaciones potenciales en medicina de la reproducción. Rev Mexicana de Medicina de la Reproducción 2010;3(2):63-68.
6. Sakhavar N, Kaveh M, Sadegi K. The Impact of Letrozole Versus Clomiphene Citrate on Uterine Blood Flow in Patients with Unexplained Infertility. Journal of Family and Reproductive Health 2014;8(1): 1-5.
7. Musoles B, Dolz, Moreno. Raga.Reproducción Asistida. Primera Edición. Madrid: Editorial Panamericana; 2010.
8. Pritts E, Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. 2010: 22(4):289-294.
9. Gaoma R, Cejudo E, Hernandez G. Síndrome de Hiperestimulación Ovárica. Rev. Mexicana de Med de la Reproducción 2010;2(3):67-73.

10. Duarte J, Mijangos J, Barragan J, Diaz S, Castro V. Síndrome de hiperestimulación ovárica. Rev de la Asociación Mexicana de Med Critica y Terapia Intensiva. 2007;21(3):135-142.
11. Donoso P, Sanhueza P. Riesgos y Complicaciones de los Tratamientos de Infertilidad. Rev. Med. Clin. Condes 2010;21(3):457-462.
12. Gaona R, Cejudo E, Hernandez L, Síndrome de Hiperestimulación ovárica. Rev. Mex. De Med de la Reproducción 2010;2(3):67-73.
13. Wallace K, Johnson V, Sopelak V, Hines R. Clomiphene citrate versus letrozole: molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility 2011;96(4):1051-1056.
14. Meta-análisis de letrozol frente al citrato de clomífero en el síndrome de ovario poliquístico. Biomedicina Reproductiva Online. 2011;23(1):91-96.
15. Fisher S, Robert L, Reid MD, Dead A, Van Vugt P, Robert F, Carper MD. A Randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. 2002;78(2): 280-285.
16. Batiza R, Carmona I, Campos J. Diagnóstico y tratamiento de la anovulación. Ginecol Obstet Mex, 2011;79(11):683-696
17. Góngora Alfredo, El endometrio es determinante para lograr mejores tasas de embarazo en inseminación intrauterina, Rev Fac Med UNAM 2007;2(1):15-22.

XI. ANEXOS

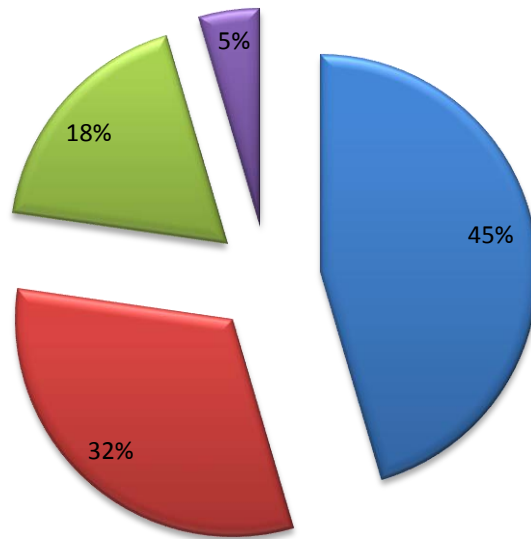
Edad de las pacientes en estudio



En esta grafica se muestra la diferencia de pacientes por edad.

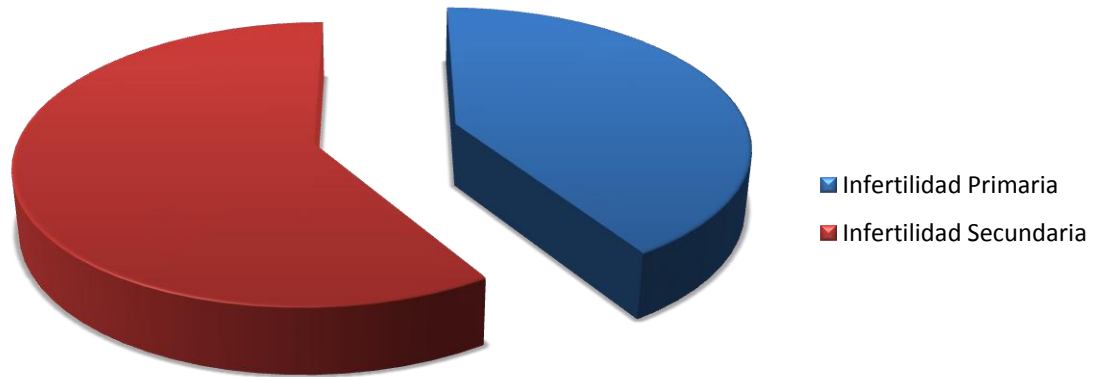
ANTECEDENTES DE GESTACIONES

■ GESTA 0 ■ GESTA 1 ■ GESTA 2 ■ GESTA 3



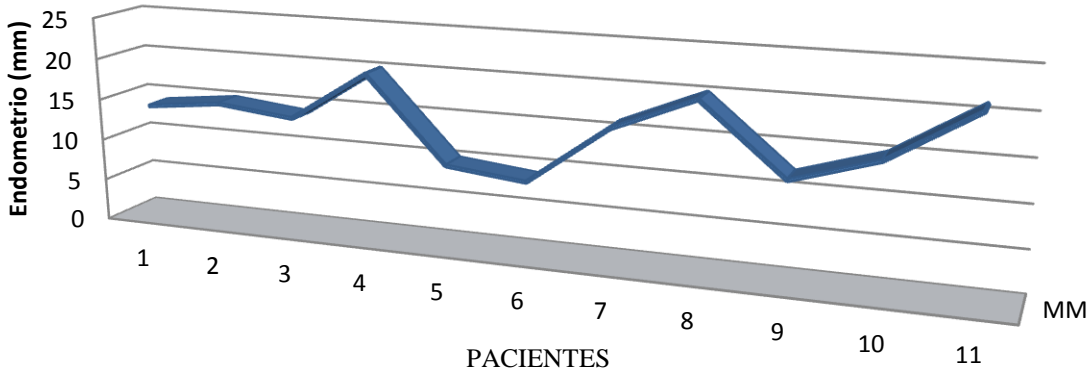
Esta grafica de pastel muestra los antecedentes obstétricos de las pacientes que se estudiaron.

Pacientes con Infertilidad Primaria y Secundaria



La grafica muestra el tipo de infertilidad que presentaron las pacientes.

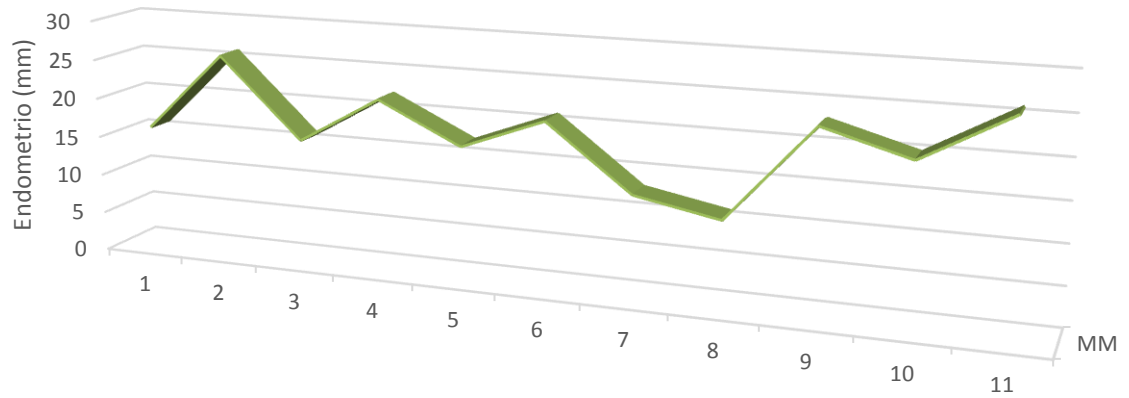
MAXIMO CRECIMIENTO FOLICULAR EN PACIENTES CON CITRATO DE CLOMIFENO



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
■ MM	14	15	14	20	10	9	16	20	12	15	21

Esta grafica representa el crecimiento folicular máximo que tuvieron las pacientes bajo tratamiento con citrato de clomifeno.

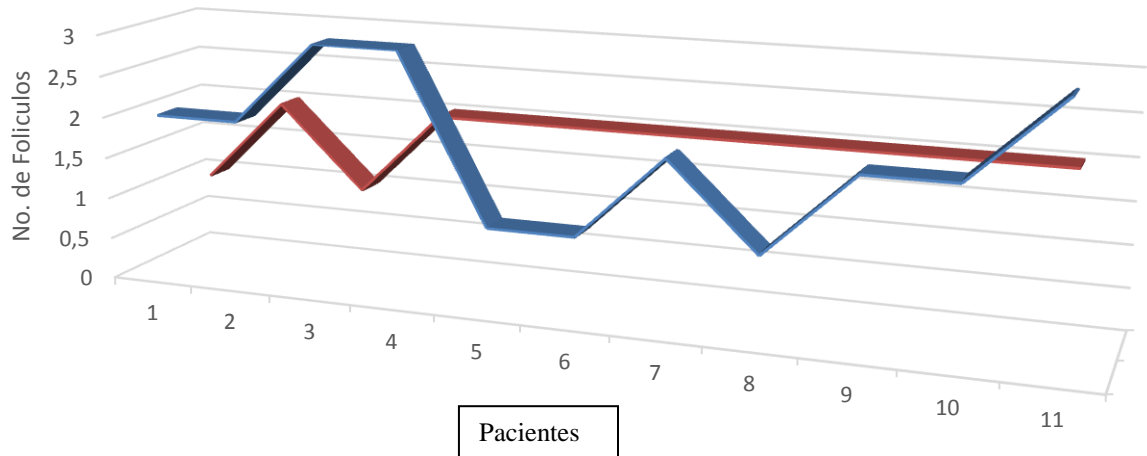
MAXIMO CRECIMIENTO FOLICULAR EN PACIENTES CON LETROZOL



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
■ MM	16	26	16	22	17	21	13	11	23	20	26

Máximo crecimiento folicular que desarrollaron las pacientes bajo tratamiento con letrozol.

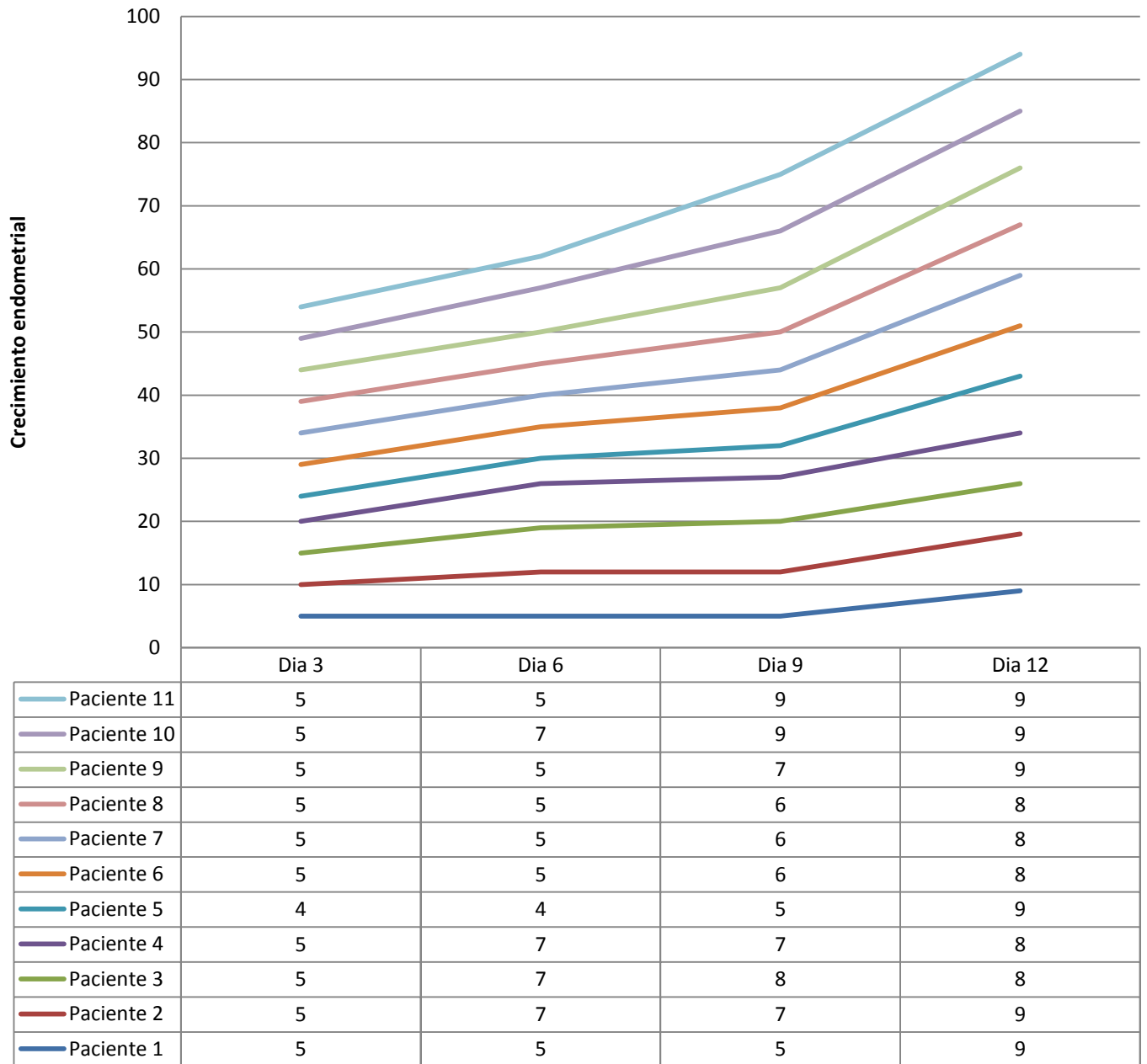
Número de folículos Producidos en el Ciclo con citrato de clomifeno y letrozol



Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
■ letrozol	2	2	3	3	1	1	2	1	2	2	3
■ Clomifeno	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2

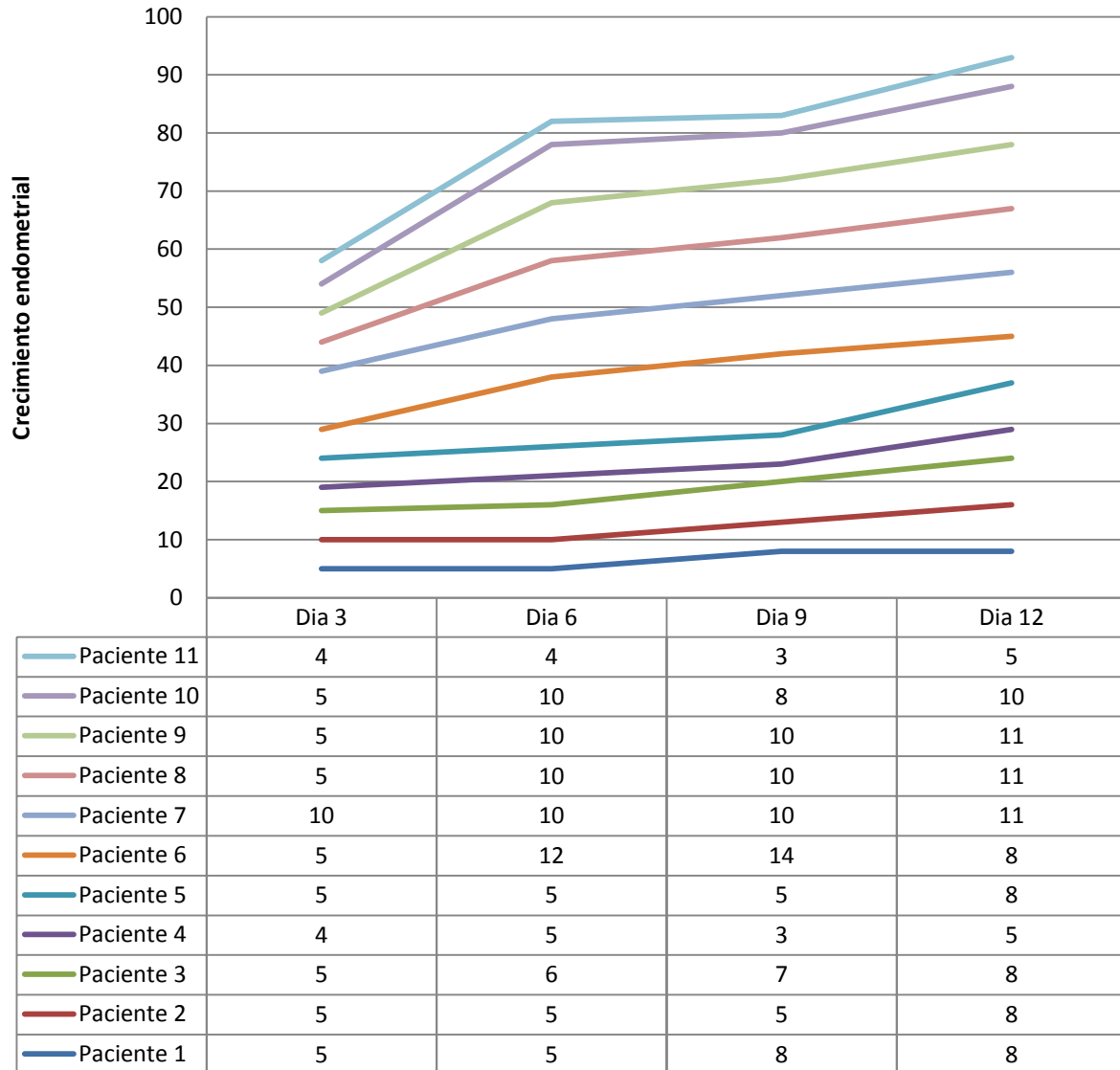
Grafica representativa del número máximo de folículos producidos en el ciclo en las pacientes con citrato de clomifeno y letrozol.

Crecimiento endometrial en las pacientes que se trataron con citrato de clomifeno



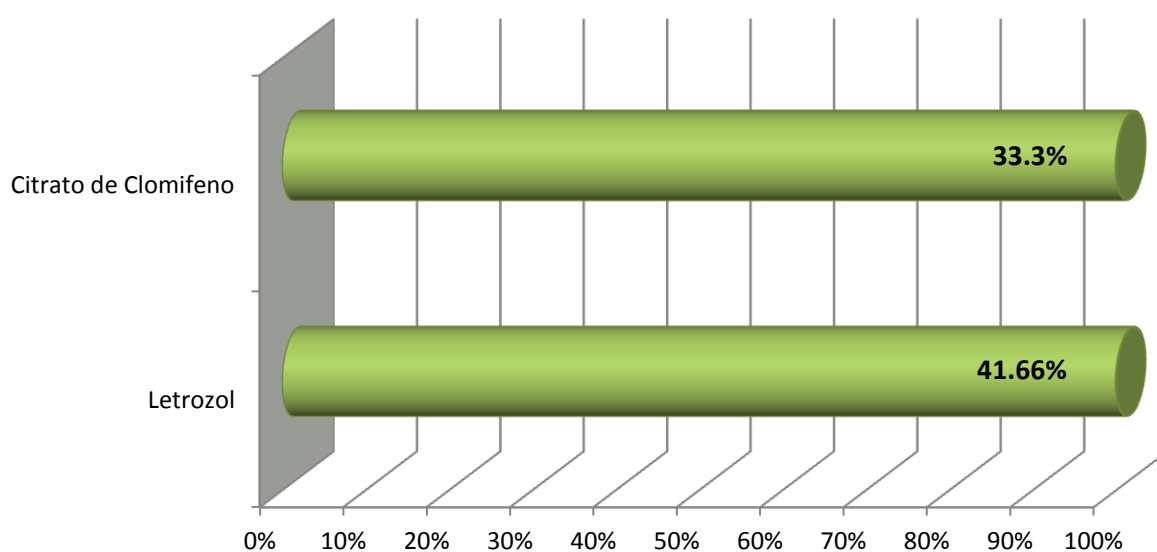
Grafica que muestra el crecimiento endometrial en las pacientes que se trataron con citrato de clomifeno.

Crecimiento endometrial en las pacientes que se trataron con letrozol



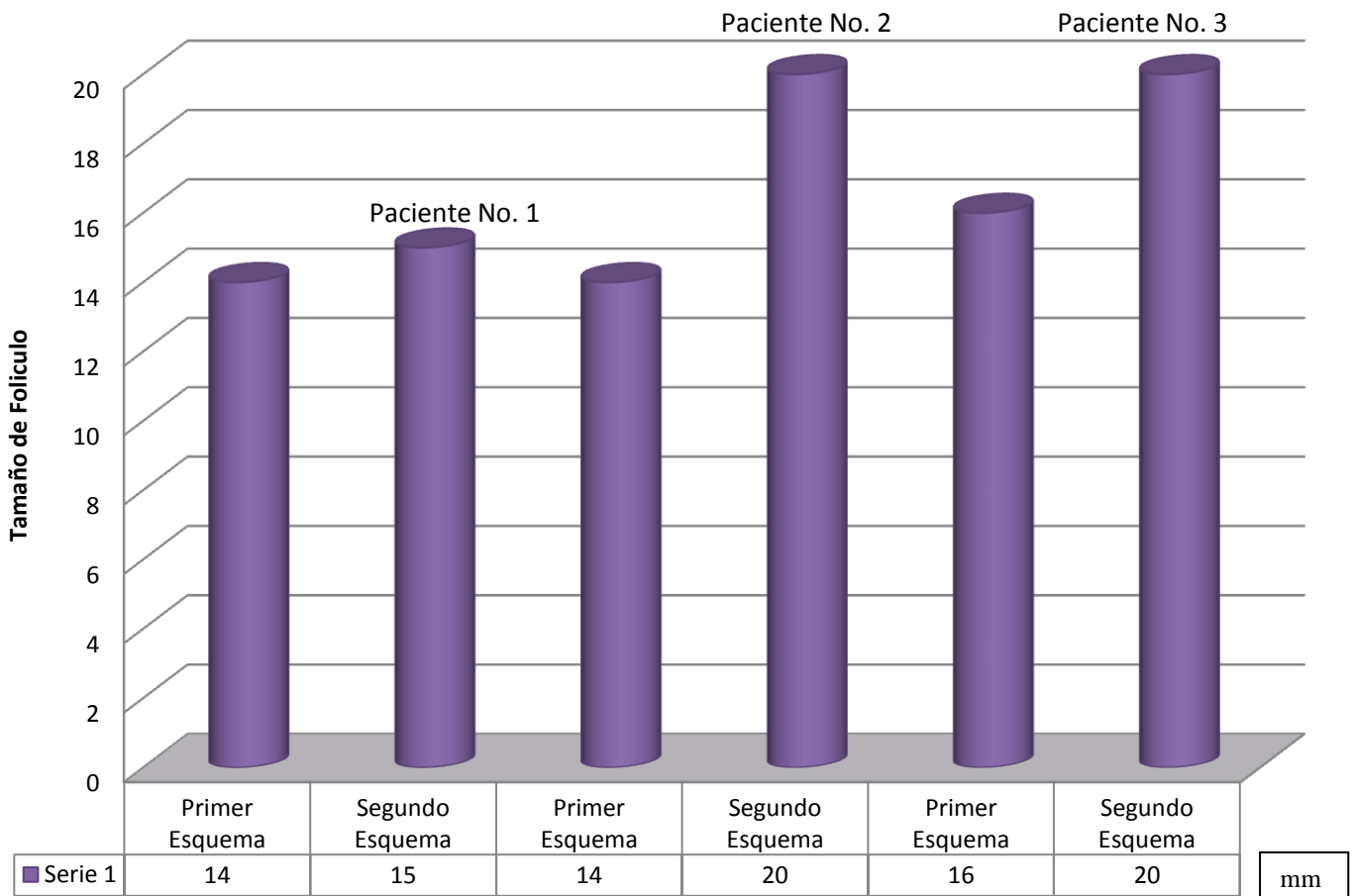
Grafica que muestra el crecimiento endometrial en las pacientes que se trataron con citrato de letrozol.

Efectos Secundarios para citrato de clomifeno y letrozol



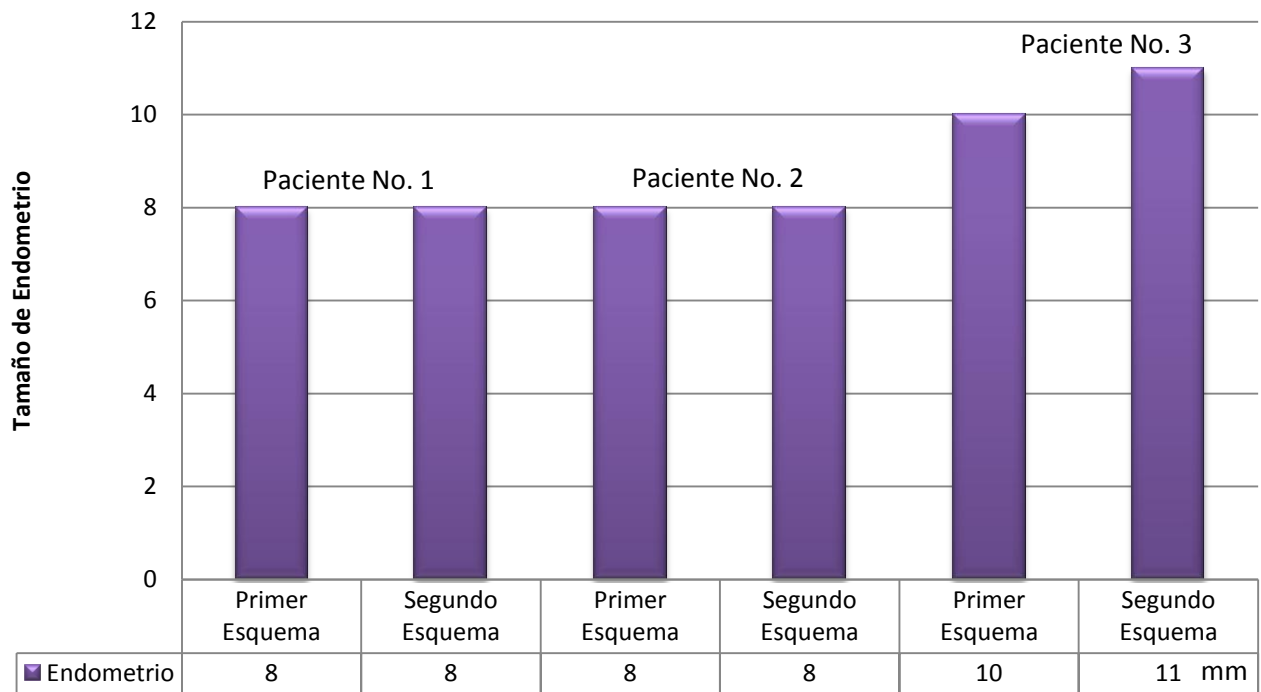
Porcentaje de efectos secundarios que presentaron las paciente tanto con citrato de clomifeno como pacientes que usaron letrozol.

Tamaño máximo folicular en pacientes que recibieron primer y segundo esquema de Letrozol



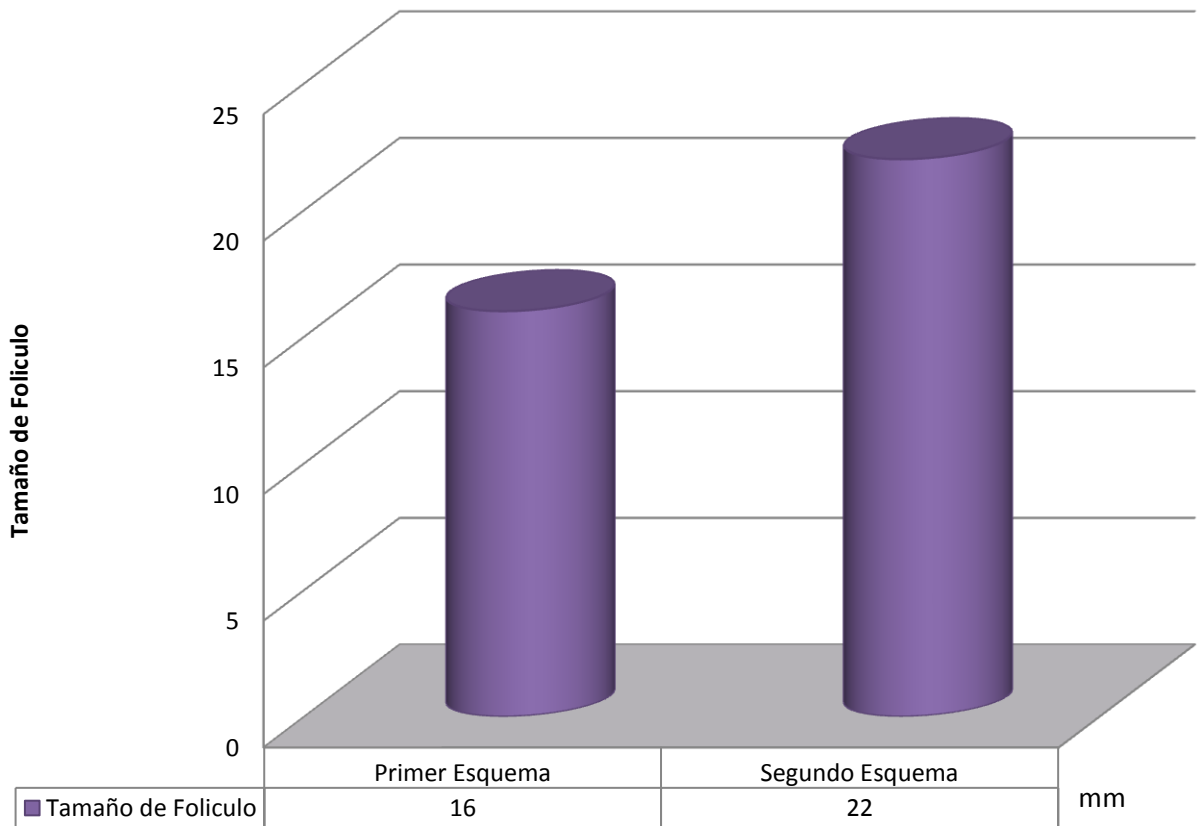
Grafica que muestra el tamaño máximo que obtuvo el folículo en un primer y un segundo esquema de tratamiento con letrozol.

Crecimiento endometrial en pacientes que recibieron primer y segundo esquema de Letrozol



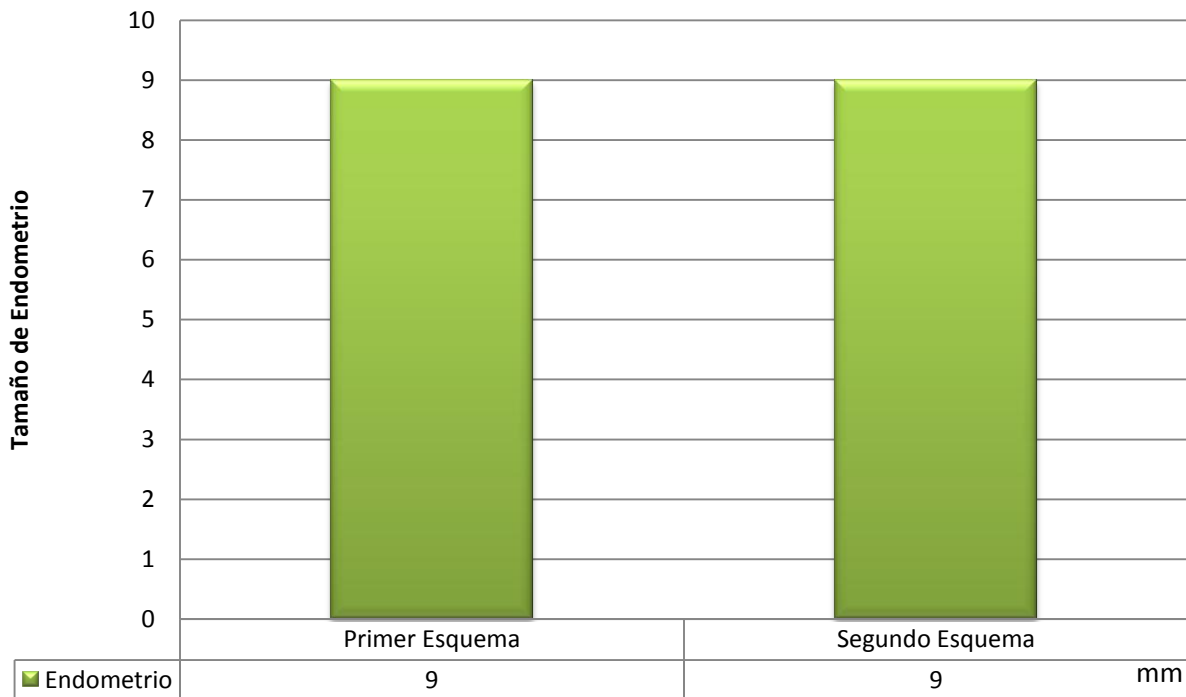
Grafica que muestra el tamaño crecimiento endometrial en un primer y un segundo esquema de tratamiento con letrozol.

Tamaño máximo folicular en pacientes que recibieron primer y segundo esquema de citrato de clomifeno



Tamaño máximo que obtuvo el folículo en un primer y un segundo esquema de tratamiento con citrato de clomifeno.

Crecimiento endometrial en pacientes que recibieron primer y segundo esquema de citrato de clomifeno



Grafica que muestra el tamaño máximo que obtuvo el endometrio en un primer y un segundo esquema de tratamiento con citrato de clomifeno.

Pacientes incluidas en el estudio

Expediente	Edad	GESTAS	Aborto	Parto	CESAREA	Tipo de Infertilidad	Tratamiento 1= letrozol 2= clomifeno	No. de ciclos	No. Esquemas	Motivo de Cancelación	Tamaño maximo de foliculo	No. mayor de Foliculos	Tamaño de endometrio	Éxito de embarazo	Efectos Secundarios
528769	29	0	0	0	0	0	1	1	1	2	14	2	8	0	3
528769	29	0	0	0	0	0	1	2	2	2	15	2	8	0	2
524139	27	2	1	1	0	1	1	1	1	2	14	3	8	0	3
524139	27	2	1	1	0	1	1	2	2	2	20	3	8	0	3
534315	28	0	0	0	0	0	1	1	1	2	10	1	8	0	2
537321	29	1	1	0	0	1	1	1	1	2	9	1	5	0	2
523926	30	1	1	0	0	1	1	2	1	2	16	2	10	0	3
523926	30	1	1	0	0	1	1	2	2	2	20	1	11	0	3
466887	32	2	1	0	1	1	1	1	1	2	12	2	11	0	2
531004	30	1	1	0	0	1	1	1	1	2	15	2	11	0	3
524179	27	2	1	1	0	1	1	1	1	2	21	3	8	0	3
479324	31	1	1	0	0	1	2	1	1	2	16	1	9	0	2
517219	34	0	0	0	0	0	2	1	1	2	26	2	9	0	3
479324	31	1	1	0	0	1	2	2	2	2	16	1	9	0	2
520624	34	0	0	0	0	0	2	1	1	2	22	2	9	1	3
521796	25	0	0	0	0	0	2	1	1	2	17	2	8	0	3
521796	25	0	0	0	0	0	2	2	2	2	21	2	8	0	2
525457	33	1	1	0	0	1	2	1	1	2	13	2	8	0	3
531749	35	0	0	0	0	0	2	1	1	2	11	2	8	0	3
486664	33	3	1	0	1	1	2	1	1	2	23	2	8	1	2
442881	33	0	0	0	0	0	2	1	1	2	20	2	6	0	2
517219	34	0	0	0	0	0	2	1	1	2	26	2	9	0	3

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene				Prueba t para la igualdad de medias				
		de calidad de								
		varianzas								
						95% de intervalo de				
						confianza de la				
						diferencia				
						Sig.	Diferencia de	Diferencia de		
		F	Sig.	t	gl	(bilateral)	medias	error estándar	Inferior	Superior
No. de ciclos	Se asumen varianzas iguales	3.527	.075	.933	20	.362	.1818	.1950	-.2249	.5885
	No se asumen varianzas iguales			.933	19.097	.363	.1818	.1950	-.2261	.5898
No. Esquemas	Se asumen varianzas iguales	.972	.336	.488	20	.631	.0909	.1863	-.2977	.4795
	No se asumen varianzas iguales			.488	19.600	.631	.0909	.1863	-.2982	.4801
Tamaño máximo de folículo	Se asumen varianzas iguales	1.222	.282	-2.123	20	.046	-4.0909	1.9272	-8.1110	-.0709
	No se asumen varianzas iguales			-2.123	19.060	.047	-4.0909	1.9272	-8.1237	-.0581
No. mayor de Folículos	Se asumen varianzas iguales	1.995	.173	.690	20	.498	.1818	.2635	-.3678	.7314
	No se asumen varianzas iguales			.690	15.077	.501	.1818	.2635	-.3795	.7432
Tamaño de endometrio	Se asumen varianzas iguales	5.248	.033	.732	20	.472	.4545	.6206	-.8400	1.7491
	No se asumen varianzas iguales			.732	14.528	.476	.4545	.6206	-.8720	1.7810
Éxito de embarazo	Se asumen varianzas iguales	14.694	.001	-1.491	20	.152	-.1818	.1220	-.4362	.0726
	No se asumen varianzas iguales			-1.491	10.000	.167	-.1818	.1220	-.4536	.0899
Efectos Secundarios	Se asumen varianzas iguales	.567	.460	.415	20	.682	.0909	.2189	-.3658	.5476
	No se asumen varianzas iguales			.415	19.976	.682	.0909	.2189	-.3658	.5476