

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER, L.A.P.
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

“ANÁLISIS PROSPECTIVO, ALEATORIO, DOBLE CIEGO EN LA EFICIENCIA
DE LOS INHIBIDORES DE AROMATASA Y CITRATO DE CLOMIFENO EN
TÉCNICAS DE BAJA COMPLEJIDAD REPRODUCTIVA”

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. HÉCTOR JESÚS FÉLIX MORENO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. HÉCTOR HUGO BUSTOS LÓPEZ
PROFESOR ADJUNTO:
DR. GABRIEL ROJAS POCEROS
ASESOR DE TESIS:
DR GERARDO BARROSO VILLA

MÉXICO, D.F.; SEPTIEMBRE 2005.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Héctor Jesús
Félix Moreno
FECHA: 30/09/05
FIRMA: _____

0348791





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

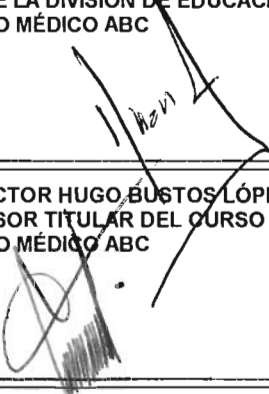
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

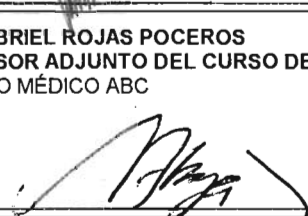
FIRMAS



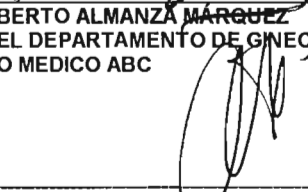
DR. JOSÉ J. ELIZALDE DE GONZÁLEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
CENTRO MÉDICO ABC



DR. HÉCTOR HUGO BUSTOS LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
CENTRO MÉDICO ABC



DR. GABRIEL ROJAS POCEROS
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
CENTRO MÉDICO ABC



DR. ROBERTO ALMANZA MÁRQUEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
CENTRO MEDICO ABC



DR. GERARDO BARROSO VILLA
MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
CENTRO MEDICO ABC



Agradecimientos

A Dios por todo lo que tengo y soy

A mi madre Guadalupe por su amor infinito, ejemplo de vida, apoyo incondicional y enseñanzas.

A mi esposa Verónica por su paciencia y comprensión a lo largo de estos años, por los mejores momentos de mi vida y por su amor incondicional.

A mis hijos Héctor, Roberto y Ana Paola que son la motivación y causa de todo lo que hago.

A mis hermanos Mónica y Rodrigo por su ayuda y complicidad.

A mis tíos Leonel, Coco, Martha y Pepe por estar siempre que los necesite y por su gran ejemplo de amor, superación y rectitud .

A mis suegros Jorge y Conchita por sus consejos, cariño y apoyo.

A mis maestros, que me sería imposible nombrarlos a todos, especialmente al Dr. Hugo Bustos y al Dr. Gerardo Barroso , por todas sus enseñanzas, regaños, paciencia, honestidad y ética.

Al morrito dondequiera que estés.

Indice

	Página
Marco Teórico	5
Hipótesis	17
Objetivo	18
Material y métodos	19
Resultados	22
Discusión	23
Conclusiones	26
Figuras y tablas	27
Bibliografía	30

Marco Teórico

En los últimos años se ha observado un incremento en el número de parejas que buscan atención por infertilidad, debido esto a diversos factores entre los que destacan el incremento en la proporción de mujeres mayores de 35 años que buscan embarazo y que tiene una relación inversamente proporcional en su capacidad reproductiva, en donde las alteraciones en los procesos de gametogénesis, disfunción ovular, aneuploidismo y falla en los procesos de ovulación se hacen evidentes.

Infertilidad se define como la incapacidad de lograr el embarazo, con la búsqueda intencionada de este, en un año de coito no protegido (uso de métodos anticonceptivos) . Afecta aproximadamente al 10-15% de las parejas en edad reproductiva, siendo una parte importante de la práctica gineco-obstetrica actual ¹.

La edad es el factor independiente que más Implicaciones tiene en el proceso de fertilidad. Hoy es reconocido que las mujeres mayores a 30 años tienen una mayor probabilidad de presentar condiciones médicas que afecten su fertilidad tales como endometriosis, enfermedades de transmisión sexual o enfermedades crónico degenerativas como son la diabetes y la hipertensión arterial, y que implican un riesgo importante en la gestación.

Tanto la calidad ovular como el proceso de implantación se ven directamente afectados con la edad ². Durante los 10-15 años previos a la menopausia se hace evidente una pérdida substancial en la reserva ovárica, estos cambios han sido correlacionados con una disminución tanto del volúmen ovárico como una elevación de la FSH basal así como alteraciones en la expresión de la inhibina B.

Recientemente la hormona antimuleriana ha sido evaluada como un marcador de la respuesta ovárica tanto en ciclos naturales como en hiperestimulación ovárica controlada. Una de las características de la hormona antimuleriana es la regulación negativa de la aromatasas y de receptores de LH incrementando la producción de estrógenos, además de inhibir el reclutamiento de folículos ya que actúa sobre la acción de la FSH en el desarrollo de folículos preantrales. Por lo que se ha sugerido que los niveles séricos de hormona antimuleriana en el día 3 del ciclo tienen un mayor valor predictivo en los procesos de fertilización comparado con la edad, FSH sérica, inhibina B o estradiol³.

El avance en la técnicas de reproducción asistida ha permitido lograr objetivos reproductivos en pacientes que anteriormente hubiera sido imposible vislumbrar, no solo con la fertilización in vitro, sino también con aquellas técnicas de micromanipulación que han revolucionado el manejo del factor masculino .

Una de las principales causas de infertilidad femenina es la falla en la ovulación, la cual se presenta en un 40% de los casos, por otro lado la patología tubárica y/o pélvica engloba otro 40%, 10% es debido a problemas menos frecuentes como alteraciones anatómicas o enfermedad tiroidea y el 10% restante se denomina infertilidad inexplicable. Cabe mencionar que durante esta evaluación no se puede soslayar la participación del factor masculino en forma importante¹.

La evaluación en el estudio de infertilidad muestra toda una gama de estudios tanto de laboratorio como de gabinete, sin embargo, cuando todas las pruebas realizadas muestran resultados normales y se descarta algún tipo de patología, aproximadamente el 10% de los casos serán considerados como inexplicables, lo que implica por lo menos un análisis seminal normal, evidencia objetiva de ovulación, cavidad uterina normal y permeabilidad tubárica uni o bilateral corroborada por hysterosalpingografía o laparoscopia. En donde las tasas de embarazo por ciclo en estas pacientes son 1.5-3% en comparación con 30% de la población fértil⁴.

A pesar del estudio minucioso para la búsqueda de enfermedad en estas pacientes, existen fenómenos ocultos que difícilmente son percibidos con los estudios habituales en donde existe la posibilidad de alteraciones en la función espermática, ovocitaria, en la fertilización, implantación o desarrollo preembrionario, además en estas pacientes se ha demostrado un incremento en la apoptosis de las células de la granulosa, la cual es un indicativo de atresia folicular, pudiendo ser esta una de las causas de esta patología⁵.

Por definición la causa de la infertilidad en estas pacientes no es conocida, por lo que los tratamientos son empíricos y están destinados a incrementar, de una forma u otra la capacidad de interacción entre gametos. Existen varias opciones de tratamiento para este grupo de pacientes, para incrementar las tasas de embarazo por ciclo en diversas formas: Inseminación intrauterina (IIU) 3.8 %, CC 5.6%, CC + IIU 8.3%, Gonadotropinas solas 7.7 %, Gonadotropinas + IIU 17.1%⁶. De aquí que se proponga que el abordaje más efectivo en relación costo-beneficio para este tipo de pacientes lo constituye la estimulación ovárica controlada con inducción de ovulación e IIU⁷.

Inseminación intrauterina

La inseminación artificial ha sido usada para tratar a parejas infértiles desde hace más de 200 años, y es una forma de tratamiento aceptada para hombres con hipospadias severas, eyaculación retrógrada, impotencia o disfunciones sexuales, pero debido al éxito observado con su uso en parejas con infertilidad inexplicable o en mujeres con disfunción ovular al agregarse Inseminación intrauterina a protocolos de estimulación, su uso se ha ampliado.

La muestra espermática es preparada con varias técnicas tales como swim-up, lavado o por gradiente de centrifugación. La finalidad de estos procedimientos es obtener una muestra espermática con la menor cantidad de proteínas seminales y detritos

celulares que podrían alterar los procesos de fertilización. Una vez preparada la muestra, se toman alícuotas de 0.5 ml que se colocan en la cavidad uterina por medio de una cánula intrauterina. El tiempo de colocación de la muestra juega un papel crítico en el éxito de esta técnica, observándose mejores resultados cuando esta se coloca entre 34 a 40 horas posteriores a la aplicación de hCG en ciclos de estimulación ovárica, o el día posterior al pico de LH en ciclos naturales o estimulados por CC¹.

Inducción de ovulación y estimulación ovárica controlada

El objetivo inicial para la aplicación de inductores de la ovulación es el reclutamiento de una cohorte folicular dependiente de la aplicación de diversos agentes farmacológicos, y que permitan la selección de un número mayor de óvulos al final de la estimulación con el objetivo de incrementar las posibilidades de fertilización y subsecuentemente favorecer los procesos de fertilización. Desafortunadamente, permanece aún desconocida la variación en cuanto a calidad ovular se refiere y que se encuentra ligada estrechamente a los componentes de maduración ovular (reinicio del proceso meiótico, extrusión del cuerpo polar, ruptura de la membrana de la vesícula germinal, etc.). Es conocido que la selección ovular mas allá de presentarse durante los primeros días del ciclo ovulatorio, se viene observando en ciclos ulteriores (aproximadamente >72 días), y esta selección dependerá de diversos factores tanto de genético como biomoleculares.

La idea de estimular el crecimiento folicular e inducir la ovulación para mejorar el pronóstico reproductivo no es nueva. En 1941 Mazer y Ravetz utilizaron gonadotropinas de extractos pituitarios de cerdos y ovejas para estimular el crecimiento folicular y hCG para promover la maduración folicular final en mujeres amenorreicas observando menstruación en 19 de 23 pacientes amenorreicas^{8,9}. Este concepto de estimulación en 2 pasos forma la base de todos los protocolos de inducción de ovulación actuales:

primero estimular el crecimiento folicular y segundo inducir la maduración folicular final con hCG.

La razón para el uso de estimulación ovárica en mujeres con infertilidad inexplicable, que por definición cursan con periodos menstruales ovulatorios regulares, es el de incrementar la posibilidad de embarazo, aumentando el número de oocitos disponibles para su fertilización y sobreponerse a la posibilidad de un defecto en la función ovulatoria que no es observada con la aplicación de exámenes convencionales.

El citrato de clomifeno (CC) ha sido el medicamento de elección por mucho tiempo en diversas instituciones, no solo por la facilidad en su aplicación sino también por el costo beneficio que este representa. Una de las indicaciones iniciales para la aplicación del CC ha sido en pacientes normogonadotrópicas con anovulación normo-estrogénica, representadas principalmente en la clasificación del grupo II de la Organización Mundial de Salud (OMS).

Aunque el CC ha sido ampliamente utilizado durante los últimos 30 años su mecanismo de acción no ha sido descrito. Se piensa que ocupa receptores estrogénicos en hipotálamo e hipófisis, bloqueando de esta manera los mecanismos de retroalimentación negativa inducidos por la concentración sérica de estradiol. De esta manera incrementa la concentración sérica de la hormona foliculo estimulante (FSH) resultando en la formación y crecimiento foliculo/ovular en forma adecuada. Esta inducción de ovulación es resultado de la acumulación del isómero Zuclomifeno a lo largo de varios ciclos, ya que se ha observado que los niveles bajos de zuclomifeno en plasma se asocian con falla o resistencia a la aplicación de este medicamento, por lo que se ha propuesto que la medición de este isómero se puede utilizar para la individualización y ajuste de la dosis en pacientes con mala respuesta al CC ^{10,11}.

La ovulación en pacientes que utilizan CC como fármaco de primera línea , se logra en aproximadamente 80% de las pacientes, pero solo se logra el embarazo en el 35-40%

de estas , los esquemas terapéuticos consisten en la administración de 50-250 mg/día del día 2 al 5 del ciclo menstrual, generalmente se necesitan de 3 a 6 ciclos ovulatorios para descartar a las pacientes que no responderán al CC, y continuar con terapias mas complejas, el 75% de los embarazos que se logran a base de CC se conciben en los 3 primeros ciclos ¹². Pero se tiene un riesgo de embarazo múltiple del 5% aproximadamente ¹³.

Sin embargo el 20% de las pacientes no ovulan con el tratamiento a base de citrato de clomifeno, siendo consideradas resistentes a citrato de clomifeno, estas pacientes tienden a ser mas obesas, hiperandrogénicas y con mayor resistencia a insulina que aquellas que sí responden, esto se probablemente se debe a que el CC produce pulsos de FSH pero también de LH, lo que impediría la concepción , por lo que pacientes con niveles elevados de LH son mas proclives a convertirse en resistentes al CC. En estas pacientes los tratamientos con CC se complementan con adyuvantes, tales como dosis ovulatorias de hCG 5,000-10,000 UI , las cuales son especialmente útiles al encontrar folículos de 18-24 mm ¹² .

Por las características de respuesta a receptores estrogénica y anti-estrogénica uno de los efectos deletéreos descritos del citrato de clomifeno es sobre las características endometriales y probablemente en los procesos de implantación. Se ha observado que los niveles de FSH alcanzados en el segundo a tercer día de la terapia con CC pueden ser suficientes para foliculogénesis, y se ha postulado que al incrementar el intervalo entre el ultimo día de administración de CC y la ovulación pueden disminuir los efectos periféricos antiestrogénicos en el tan sensible periodo periimplantación, en base a lo anterior se ha comparado el esquema tradicional de cinco días contra Citrato de clomifeno los tres primeros días del ciclo, observando mejores tasas de ovulación e implantación con la terapia de tres días ¹⁴ .

El valor actual para la adición de CC en ciclos de estimulación es la reducir la dosis requerida de FSH para un óptimo desarrollo folicular. Sin embargo, el uso de CC se ha

asociado a una disminución en las tasas de embarazo y a su efecto antiestrogénico periférico, mas allá del beneficio que representa la reducción en la dosis de FSH ¹⁵. El efecto antiestrogénico del CC también se ha asociado a una disminución del grosor endometrial, observando tasas nulas de embarazo cuando esta es menor de 7mm ¹⁵.

El siguiente paso en pacientes resistentes al CC consiste en la administración de gonadotropinas, las preparaciones de gonadotropinas para estimular el desarrollo folicular utilizan compuestos urinarios o recombinantes, encontrando en varios estudios que el uso de r-FSH se prefiere al u-FSH debido a que se obtiene mayor cantidad de oocitos, embriones de mejor calidad y mejores tasas de embarazo, la desventaja es el alto costo de FSH recombinante ¹⁶. Las dosis habituales de FSH son de 100 a 150 UI diarias por una a tres semanas.

Se ha postulado que la suplementación de LH en la fase folicular temprana promueve la foliculogénesis en sinergia con la FSH. La acción de la LH en el crecimiento folicular no se limita a proveer andrógenos para la aromatización, sino que también ejerce un efecto directo en la estimulación y modulación de la foliculogénesis. Por otra parte es conocido que concentraciones elevadas de LH en la fase folicular temprana induce atresia folicular ¹⁷.

El papel del LH es aun controversial en los protocolos de estimulación ovárica, esta bien establecido que la FSH por si sola induce el crecimiento folicular, pero aparentemente pequeñas cantidades de LH son necesarias para promover una adecuada secreción de estradiol y permitir la luteinización del folículo al exponerse a hCG ^{30,33}. Se han utilizado dosis bajas de hMG (Gonadotropinas menopausicas humanas) como sustituto de LH, en combinación con FSH, encontrando niveles séricos de estradiol mas elevados y una tendencia a mayores tasas de implantación y embarazo en comparación con el uso de FSH únicamente. También se ha observado que el uso de hMG se asocia con una aumento de la actividad sérica de LH, reduce los

signos de luteinización prematura, disminuye la dosis de gonadotropinas y tiene resultados clínicos equiparables al uso de r-FSH ¹⁸.

Bajo condiciones fisiológicas la ovulación es inducida por una elevación de los niveles de LH . La hCG comparte su subunidad alfa con la LH, FSH y TSH, pero presenta un 85% de similitud en su cadena beta con la LH, por lo cual es utilizada en lugar de la LH para inducir la maduración folicular final. Se ha concluido que una dosis de 5000 UI de hCG son suficientes para inducir esta maduración, aplicándose esta dosis cuando se alcanza un diámetro folicular de al menos 18 mm, además se ha observado que la mayor cantidad de oocitos en meta fase 2 se recuperan a las 36 hrs después de su administración ^{9,19}.

Las preparaciones de hCG pueden ser recombinantes o urinarias, presentando la misma efectividad, en términos de tasas de embarazo, número de folículos y tasas de ovulación. Con dosis de 5000 UI de u-hCG y 250 mcg de r-hCG. Sin embargo el preparado urinario contiene proteínas que causan efectos locales en el sitio de la inyección en algunas pacientes, efecto raramente observado con el uso de r-hCG. Además con la utilización de r-hCG se encuentran niveles de progesterona más elevados en la fase lutea del ciclo menstrual ^{9,19}.

Con el incremento en la demanda en la atención de los problemas de infertilidad, se hace indispensable la aplicación de estos substratos farmacológicos con el objetivo de incrementar las posibilidades de embarazo a partir de la variación en la tasa de fecundabilidad dada, y las causas de base para la aplicación de las diversas técnicas de reproducción asistida.

Inhibidores de aromatasa e inducción de ovulación

Recientemente, un grupo de inhibidores altamente selectivos de aromatasa han sido aprobados para su aplicación en pacientes post-menopáusicas que cursan con cáncer

mamario y que tiene el objetivo de suprimir la producción de estrógeno. La aromatasa es una enzima citocromo P-450 (*CYP19*) que contiene un complejo hemoprotéico y que se encarga de catalizar la conversión de testosterona y androstenediona a estrógenos. La aromatasa es un blanco específico ideal para los inhibidores selectivos ya que es el paso final en la secuencia de biosíntesis dentro de la esteroidogénesis ²⁰.

Las primeras pruebas en el uso de inhibidores de la aromatasa, comenzaron en la década de los 60, con la aminoglutamida, primera generación de estos inhibidores, que probó ser igual de efectiva que el tamoxifeno para el tratamiento de cáncer de mama estrógeno dependiente; pero con efectos secundarios tales, como la inducción de adrelectomía farmacológica al inhibir muchas otras enzimas involucradas en la síntesis de esteroides, por lo que era necesario utilizar terapias de reemplazo con corticoesteroides. Además se asociaba a letargia, rash, náusea y fiebre, por lo que se limitó el apego al tratamiento en aproximadamente 8-15% de las pacientes ^{21,22}.

La tercera generación de estos inhibidores, son más específicos y de 1000 a 10,000 veces mayor potencia que la aminoglutamida; se dividen actualmente en 2 categorías: los inhibidores competitivos que se unen al sitio activo de la aromatasa, tales como el Letrozole y Anastrozole, y los inactivadores que sufren modificaciones por los efectos catalíticos de la enzima, al formar compuestos que se unen covalentemente al sitio de acción y con ello la inutilizan. Estos son los categorizados como "suicidas" y entre estos se encuentra aprobado el exemestrano ²¹.

Se ha sugerido el uso de inhibidores de aromatasa en ciclos de inducción de ovulación en pacientes anovulatorias y en las cuales se busque la formación de una cohorte reducida de folículos para favorecer el éxito reproductivo.

Farmacodinamia y farmacocinética

Letrozole (Femara;Novartis) y Anastrozole (Arimidex; Astrazeneca), son los 2 inhibidores de 3ra generación actualmente disponibles. Son derivados triazólicos (Antifúngicos), que inhiben competitivamente y de forma reversible el complejo enzimático de aromatasa; su potencia intrínseca y especificidad es considerablemente mayor que la aminoglutamida y a dosis de 1-5 mg/día, inhiben los niveles de estrógenos entre 97-99%. Este grado de inhibición de aromatasa disminuye los niveles de estradiol debajo de la capacidad de su detección en la mayoría de los inmunoensayos. La alta afinidad por la aromatasa reside en el grupo nitrógeno en la posición 4 del anillo triazólico, el cual se une al átomo de hierro del grupo hem del complejo enzimático de la aromatasa ^{20,21}.

Estos inhibidores se absorben completamente posterior a su administración oral, con una vida media de aproximadamente 50 hrs. (30-60 hrs.). Son depurados de la circulación sistémica principalmente por vía hepática, entre sus efectos secundarios, los gastrointestinales son los más frecuentes; en tanto con menor frecuencia, se presentan: astenia, bochornos, cefalea y dolor de espalda ^{20,21,22}

En pacientes con infertilidad inexplicable, en protocolos de inducción de ovulación + IIU, la administración de letrozole en comparación con CC muestra tasas similares de embarazo pero menores tasas de aborto (0% vs 37%) así como mayor número de folículos maduros ²³. También se ha visto que letrozole en este tipo de pacientes presenta un efecto similar al CC en la folículo génesis ovárica pero sin el efecto aparente de disminución de grosor endometrial observado en pacientes con CC ²⁴.

En Otro estudio se administro letrozole 2.5 mg/dia del día 3 al 7 del ciclo en 12 pacientes con Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y 10 pacientes ovulatorias, ambos grupos habían sido sometidos a inducción con citrato de clomifeno, sin

respuesta adecuada, en el grupo con SOP se presentó ovulación en 75% de los ciclos y embarazo en 25% de estos, en el grupo ovulatorio se consiguió una media de 2.3 folículos maduros por ciclo, con un grosor endometrial promedio de 0.8 cm, se consiguió embarazo en 10% de las pacientes ²⁵.

También se ha estudiado el efecto de inhibidores de aromatasa en conjunto con FSH para lograr superovulación en pacientes ovulatorias con infertilidad inexplicable y en pacientes anovulatorias con SOP. Se administró letrozole a 27 pacientes (15 con SOP y 12 con infertilidad inexplicable) junto con FSH, estas se compararon con un grupo de 80 pacientes (25 con SOP y 55 con infertilidad inexplicable) que recibieron FSH únicamente. El uso de un inhibidor de aromatasa redujo la dosis requerida de FSH para conseguir superovulación, aproximadamente la mitad, en comparación con el grupo de FSH únicamente ²⁶. El grosor endometrial y la tasa de embarazos fueron similares en ambos grupos ²⁷.

También se ha demostrado una mejoría en la respuesta ovárica a la administración de FSH en pobres respondedoras con el tratamiento conjunto con letrozole. Se utilizó letrozole en 12 pacientes con infertilidad inexplicable que habían presentado pobre respuesta (menos de 2 folículos maduros) en 25 ciclos previos con FSH. Se consiguió una media de 3.3 folículos maduros por ciclo, requiriendo la mitad de la dosis de FSH que en ciclos previos, consiguiendo embarazo en el 21% de los ciclos ²⁸.

Últimamente se ha intentado sustituir el esquema de administración de letrozole de 2.5 mg/día del día 3 al 7 del ciclo por una dosis única de 20 mg el día 3, lo anterior con el fin de que el letrozole se encuentre depurado (Vida media de 48 hrs.) del organismo para el tiempo de ovulación y embriogénesis., además de la ventaja terapéutica de administración en una sola dosis. Se utilizó letrozole 20 mg en el día 3 a un grupo de 7 pacientes infértiles, ocurrió ovulación en 9 de 8 ciclos tratados, sin diferencias significativas en el grosor endometrial y número de folículos maduros por ciclo, en

comparación con un control histórico de 84 pacientes tratadas por 105 ciclos con letrozole 2.5 mg/día ²⁹.

Dentro de los cambios endocrinológicos observados con estos esquemas de uso de inhibidores de aromatasas se ha observado inhibición de los niveles séricos de estradiol, siendo máximos alrededor del día 5, comenzando a repuntar a partir del día 7, llegando a niveles suficientes para estimular un pico endógeno de LH, los niveles de androstenediona, testosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona no mostraron cambios a lo largo del ciclo ²².

En general el uso de inhibidores de aromatasas disminuyen las dosis de gonadotropinas requeridas para conseguir maduración folicular, además de resultar en el desarrollo de múltiples folículos maduros aún en pacientes resistentes al citrato de clomifeno ^{30,31}.

A pesar de las altas tasas de ovulación con las técnicas de estimulación no se ha observado un incremento correspondiente en las tasas de implantación, esto se cree es debido a niveles suprafisiológicos de estrógenos, que son producidos habitualmente con los esquemas de estimulación usados actualmente. Se han postulado diferentes mecanismos para este fenómeno incluyendo efectos deletreos en el endometrio ³², el embrión, el sistema de coagulación y el oviducto. Se han intentado varios esquemas para reducir estos niveles suprafisiológicos de estrógenos, entre ellos esquemas step-down de hiperestimulación y ciclos de IVF con estimulación mínima, pero con la inconveniencia de no lograr la meta principal de la hiperestimulación que es el conseguir el mayor número posible de folículos maduros ²².

La reducción en la síntesis estrogénica con inhibidores de aromatasas reduce los niveles suprafisiológicos de estrógenos sin reducir el número de folículos maduros por ciclo, este mecanismo puede explicar la tasa favorable de embarazos logrados con letrozole en comparación con FSH y citrato de clomifeno.

Hipótesis

Hipótesis alternativa:

- Los inhibidores de aromatasa son más eficientes en inseminación intrauterina e hiperestimulación ovárica controlada cuando son comparados con citrato de clomifeno.

Hipótesis nula:

- Los inhibidores de aromatasa presentan la misma efectividad en inseminación intrauterina e hiperestimulación ovárica controlada cuando se comparan con citrato de clomifeno.

Objetivo

Demostrar bajo un mecanismo de acción bio-farmacológico mimetizado y similar al uso de citrato de clomifeno que la administración de los inhibidores de aromatasa ejercerán un efecto a nivel del núcleo mediobasal hipotalámico con la consecuente liberación de gonadotropinas y el crecimiento folicular, sin el efecto anti-estrogénico del Citrato de clomifeno observado a nivel endometrial.

Material y Método

El presente estudio fue llevado a cabo en un centro académico institucional de tercer nivel en donde las pacientes fueron informadas de los objetivos del presente estudio.

Diseño del estudio:

Este es un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, longitudinal.

Criterios de inclusión:

Pacientes menores de 35 Años, con Diagnóstico de infertilidad inexplicable y factor masculino en parámetros seminales normales bajo hiperestimulación ovárica controlada e inseminación intrauterina (IIU). Los datos de ovulación fueron confirmados bajo monitoreo folicular utilizando ultrasonografía transvaginal y mediciones seriadas de estradiol (E₂) y LH durante un ciclo natural y progesterona en fase lútea-media mayor o igual a 15 nmol/L. La permeabilidad tubaria fue confirmada por laparoscopia y el factor masculino fue evaluado a partir de una densidad mayor o igual a 10 millones de espermatozoides móviles por eyaculado, de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1999).

Criterios de exclusión

Pacientes con oligo-anovulación o síndrome de ovario poliquísticos fueron excluidas del estudio. Infertilidad inexplicable fue el diagnóstico obtenido por exclusión del resto de factores conocidos en infertilidad.

Las pacientes fueron informadas del uso de los inhibidores de la aromatasas (IA) como inductor de la respuesta ovárica a la estimulación con FSH durante ciclos de hiperestimulación ovárica. La naturaleza experimental en el uso de los IA en inducción de ovulación fue discutida. En el primer grupo (grupo I) las pacientes recibieron inhibidores de la aromatasas, Letrozole (Femara[®]; Novartis, USA), 2.5 mg/día del día 3 al día 7 del ciclo menstrual, agregándose 75 UI de FSH recombinante (Gonal-f[®]; Serono, Italy) iniciando el día 7 del ciclo y hasta el día de la aplicación de la hCG (250 mcg). Las pacientes incluidas en el segundo grupo (grupo II) recibieron CC (Serophene[®]; Serono, México) 100 mg del día 3 al día 7 del ciclo menstrual y la aplicación de FSH recombinante (75 UI) del séptimo día del ciclo hasta la aplicación de HCG. Cada una de las pacientes recibió un régimen de tratamiento y solo un ciclo de tratamiento.

El desarrollo folicular fue monitorizado tanto con monitoreo folicular del diámetro medio folicular así como, del ensayo seriado de los niveles de estradiol y LH durante la fase folicular. La dosis y duración del tratamiento fueron ajustadas de acuerdo a la respuesta del paciente. El objetivo del protocolo de hiperestimulación ovárica fue obtener tres folículos ováricos maduros con un diámetro >18 mm para el día de la aplicación de HCG.

La inseminación intrauterina fue llevada a cabo 36 horas posteriores a la aplicación de HCG. el embarazo fue diagnosticado con la cuantificación de β HCG dos semanas después de la inseminación. El embarazo clínico fue confirmado observando la frecuencia cardíaca fetal a las 5 semanas de gestación.

Evaluación Estadística

Exámenes de distribución de población fueron utilizados. Pruebas comparativas fueron utilizadas con la aplicación del método del Kolmogorov-Smirnov para los dos grupos de estudio. Los intervalos de confianza (ICC) fueron calculados a 95%. Cada uno de los resultados fue expresado como su promedio y su desviación estándar con una P significativas de $<0.05\%$.

Resultados

Todos los ciclos de inducción ovular fueron incluidos para su análisis. La edad media de las pacientes fue de 32.5 (rango, 22-35 años) (tabla 1.). La duración media de la infertilidad fue de un año. La causa primaria de infertilidad fue idiopática. No se observaron diferencia en la edad de las pacientes, o causas de infertilidad así como, duración de la infertilidad.

Las características demográficas entre los grupos de estudio no mostraron diferencias significativas, esto por diseño de estudio (Tabla 1). Los valores hormonales basales en la determinación hormonal de FSH, LH y estradiol en el ciclo previo a la estimulación fueron similares. Las características antropométricas de talla, peso e índice de masa corporal (IMC) fueron similares igualmente.

La variación en las concentraciones de estradiol sérico determinadas a través del ciclo estimulado, mostró diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. En el grupo I (inhibidores de la aromatasas) la concentración final de estradiol al momento de la aplicación de HCG fue de 914 ± 187 pg/dL de mientras en el grupo II (CC) fue de 1207 ± 309 pg/dL ($p < 0.007$) como se observa en la Figura 1.

Por otro lado, los resultados evaluados en cuanto a tasa de embarazo no mostraron diferencia importantes al momento del corte del estudio inicial, esto probablemente por el número de sujetos incluidos en la población para este momento, Figura 2.

Discusión

Los tratamientos con el uso de gonadotropinas e inseminación intrauterina han mostrado un incremento en el éxito reproductivo de pacientes que cursan con diagnóstico de infertilidad inexplicable. El mecanismo de acción exacto para este tipo de tratamientos es desconocido, pero muy probablemente sea de tipo multifactorial. Esto puede estar relacionado a un mayor número de folículos disponibles, la corrección de alteraciones en el surgimiento de la hormona luteinizante, el tiempo preciso para la inseminación y la eventual corrección de las características hostiles en la interacción de moco cervical con el espermatozoide o de algún otro factor no conocido aún.

El tratamiento de la infertilidad con el uso de gonadotropinas (recombinantes y/o urinarias) ha denotado algunos inconvenientes entre los que se incluyen: 1) la necesidad de un monitoreo intensivo, 2) la presencia de embarazos múltiples los cuales pueden ser similares o mayores a los observados en fertilización In-vitro, y 3) el costo del tratamiento, en donde dicho costo con el uso de gonadotropinas se hace prohibitivo en ciertos sectores de la población que no cuenta con dichos recursos económicos. De esta manera, una de las estrategias para disminuir los costos en el tratamiento es la administración de citrato de clomifeno en la parte inicial del ciclo estimulado con el objeto de incrementar la producción de FSH.

Estudios retrospectivos iniciales con el uso combinado de citrato de clomifeno y gonadotropinas revelaron una disminución en los requerimiento de gonadotropinas hasta un 80% de los casos, sin que esto tuviera un efecto adverso en las tasas de embarazo ³³. Sin embargo, para mantener la misma tasa de embarazo, los pacientes deberán tomar el esquema combinado requiriendo duplicar el número de folículos preovulatorios.

En el único ensayo prospectivo y aleatorio, Ransom y colaboradores ³⁴ observaron que el número de folículos preovulatorios fue similar con un endometrio significativamente

mas delgado y con una disminución en la presencia de embarazos, cuando las pacientes recibieron una combinación de citrato de clomifeno y gonadotropinas. Este efecto pudo haberse debido al conocido efecto antiestrogénico del citrato de clomifeno en la maduración endometrial ³⁵.

Letrozole como inhibidor de aromatasa bloquea la conversión de andrógenos a estrógenos. Se ha postulado que su mecanismo de acción es la de incrementar la concentración de andrógenos y la sensibilidad de los ovarios a la FSH. En estudios clínicos preliminares Mitwally y Casper observaron ovulación en el 75% de las pacientes, con la diferencia de un endometrio de mayor grosor comparado con el uso de ciclos de inducción con CC ²⁹.

En la evaluación inicial del presente estudio, hemos observado que en un grupo selecto de paciente con criterios de inclusión similares, la respuesta a la administración de inhibidores de aromatasa es igualmente exitoso que con los esquemas tradicionales con el uso de citrato de clomifeno. Las características demográficas por criterios de selección no mostraron diferencias en cuanto a los procesos de reserva ovular. Todas aquellas pacientes incluidas en el grupo II de la OMS fueron retiradas del estudio por las características de respuesta ovular y su consecuente calidad ovocitaria.

Una de las características mas significativas fue la expresión en la concentración de estradiol al final de la estimulación y en el momento de la aplicación de la HCG. En donde diferencias significativas fueron observadas con una concentración mayor de metabolitos esteroideos con la aplicación de los inhibidores de la aromatasa.

En cuanto a la evolución de los embarazos concebidos con el uso de letrozole no se ha encontrado un aumento en las tasas de aborto y gestaciones múltiples en comparación con el uso de CC o gonadotropinas, de hecho la incidencia de gestaciones múltiples, con las implicaciones obstetricas que conlleva son estadísticamente menores en las pacientes tratadas con letrozole ³⁶. Sin embargo no se cuenta con información

adecuada del efecto teratogénico en humanos del letrozole pero en modelos animales se han observado malformaciones del tubo neural a dosis equivalentes a 1/100 de la dosis máxima recomendada para humanos, Pero debido a la vida media corta del letrozole y el tiempo que transcurre desde su ultima aplicación hasta la concepción en ciclos de inducción de ovulación este riesgo teórico es mínimo en humanos, sin embargo se recomienda una prueba de embarazo en toda paciente que vaya a ser sometida a tratamiento con letrozole ³⁷.

El uso de inhibidores de aromatasa es un avance significativo en la inducción oral de la ovulación, es un método seguro, efectivo y menos caro que otros esquemas, tanto para pacientes anovulatorias o aquellas con infertilidad inexplicable o en las que se planea utilizar FIV.

Este es el primer estudio prospectivo nacional en la evaluación para la aplicación de un nuevo inductor para el desarrollo folicular observando una respuesta eficiente comparada con los esquemas previamente conocidos. La obtención de resultados fiables en este corte de estudio nos ofrece una perspectiva nueva para la aplicación de este tipo de medicamentos, ya que se hace indispensable la disminución de los costos por tratamientos relacionados a técnicas de reproducción asistida.

Conclusiones

El desarrollo en la tecnología para la aplicación farmacológica de inductores de la ovulación abre una nueva expectativa que desde hace más de 30 años no se presentaba. Los esquemas tradicionales de inducción folicular más allá de ofrecer una opción en cuanto a eficiencia se refiere (evaluado en cuanto a un aumento en las tasas de implantación y embarazo) solo han aportado una variación en los protocolos de estimulación sin un beneficio real para la pacientes que ingresan a los diversos programas de reproducción asistida.

El desarrollo de los inhibidores de la aromatasa se presenta como una opción en inducción de ovulación en aquellos pacientes que por el costo/beneficio no les permite acceder a cualquiera de las diversas técnicas de asistencia reproductiva, ofreciendo de esta manera, la posibilidad de lograr sus objetivos reproductivos.

Tabla 1 Características demográficas en el grupo con Inhibidores de Aromatasa vs Citrato de Clomifeno.

Variable	Grupo con I. Aromatasa	Grupo con C. Clomifeno	Rango	p
Edad (años)	32.5 ± 4	33.4 ± 4	22-35	NS
Peso (kg)	61.4 ± 11	58.8 ± 11	48-72	NS
Talla (cm)	1.54 ± 12	1.57 ± 12	1.48-1.65	NS
IMC (kg/m²)	24.4 ± 4	23.8 ± 4	22-28	NS
FSH (mU/mL)	5.2 ± 1.6	6.3 ± 1.4	4.3-7.1	NS
LH (mU/mL)	4.2 ± 2.2	4.4 ± 3	3.8-5.2	NS
E₂ (pg/dl)	51.8 ± 6.2	30.5 ± 3.1	25-64	NS
Pico E₂ (pg/dl)	914 ± 187	1207 ± 309	604-1311	<0.007

Figura 1 Relación de éxito reproductivo entre los grupos de estudio: Inhibidor de Aromatasa vs Citrato de Clomifeno.

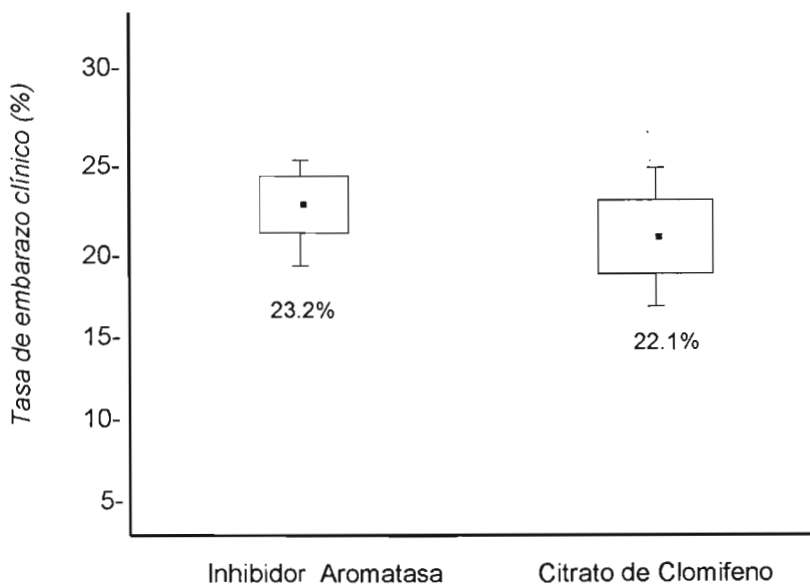
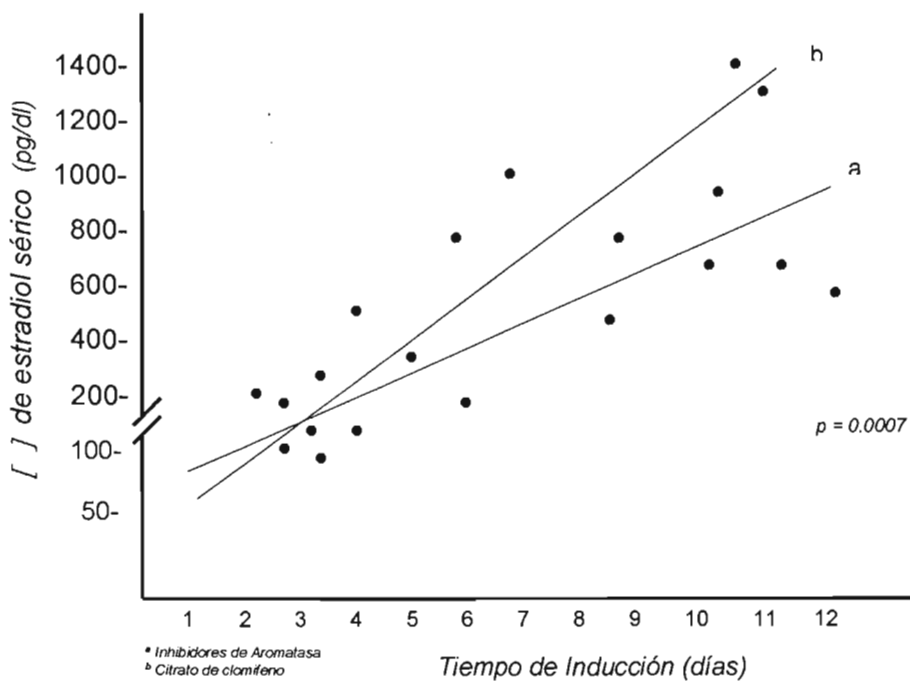


Figura 2. Relación exponencial en la concentración final de estradiol por grupos de tratamiento.



**ESTA TESIS NO SALL
DE LA BIBLIOTECA**

Bibliografia

- 1.-Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7 ed. Lipincott Williams and Wilkins editores. 2005.
- 2.- Virro MS, Shewchuk AB, Pregnancy outcome in 242 conceptions after artificial insemination with donor sperm and effects of maternal age on the prognosis for succesfull pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1984;148:518.
- 3.- Hazout A, Bouchard P, Seifer D, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum Antimüllerian hormone/Müllerian inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B or estradiol. Fertil Steril 2004;82:1323-9.
- 4.- Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfaluzi E, Rubin B. Unexplained infertility. Hum Reprod 1993;8:977.
- 5.- Idil M, Cepni I, Demirsoy G, Öcal P, Salihoglu F, Senol H, Elibol F, Irez T. Does granulose cell apoptosis have a role in the ethiology of unexplained infertility ?. Eu J Obstet Gynecol Rep Biol 2004;112:182-184.
- 6.- Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment of unexplained infertility. Fertil Steril 1998;70:207.
- 7.- Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktwaski-Wende J, Severino M. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. Fertil Steril 2003;80:328-35.
- 8.- Mazer C, Ravetz E. Am J Obstet Gynecol 1941;41:474-84..
- 9.- Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. Fertil Steril 2003;79:1051-9.
- 10.- Young S, Poshasi M, Fritz MA. Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women. Fertil Steril 1999;71: 639-44
- 11.- Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Tucker GT, Ledger WL. Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. Fertil Steril 2004;81:1187-93

- 12.- Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* , 2003;1(1)109-117
- 13.- Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1-13.
- 14.- Bijan M, Mahutte N, Tulandi T, Lin Tan S. Prospective randomized double-blind trial of the correlation between time of administration and antiestrogenic effects of clomiphene citrate on reproductive end organs. *Fertil Steril* 1999;71:633-8.
- 15.- Kelekci S, Saygili-Yilmaz E, Inan I, Eminsoy G. A trial of a new regimen with clomiphene citrate administration to reduce the antiestrogenic effects on reproductive end organs. *Eu J Obstet Gynecol Rep Biol* 2004;116:54-57.
- 16.- Palagiano A, Nesti E, Pace L. FSH: Urinary and recombinant. *Eu J Obstet Gynecol Rep Biol* 2004;115S:S30-S33.
- 17.- Filicori M. The role of the luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. *Fertil Steril* 1999;71:405-14.
- 18.- Filicori M, Cognigni G, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, Parmegiani L. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2003;80:390-7.
- 19.- The International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Control Group. Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: A comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG. *Fertil Steril* 2001;75:1111-8.
- 20.- Haynes BP, Dowsett M, Miller WR, Dixon JM, Bhatnagar AS. The pharmacology of letrozole. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;87:35-45
- 21.- Santen RJ. Inhibition of aromatase: insights from recent studies. *Steroids* 68(2003) 559-67
- 22.- Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition for ovarian stimulation: Future avenues for infertility management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14(2002):255-263
- 23.- Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Lin Tan S, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004;82:1561-3.
- 24.- Fisher S, Reid R, Van Vught D, Casper R. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril* 2002;78(2):280-5
- 25.- Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002;77:776-80

- 26.- Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003;18(8):1588-97.
- 27.- Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition improves response to controlled ovarian hyperstimulation without the antiestrogenic effects of clomiphene citrate. *J Soc Gynecol Invest* 2001;8:85A
- 28.- Mitwally MFM, Casper RF. Use of an aromatasa inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75: 305-9
- 29.- Mitwally MFM, Casper RF. Single dose administration of the aromatasa inhibitor letrozole: A simple and convenient effective method of ovulation induction. *Fertil Steril* 2001;76: (Suppl 1):s94-s95
- 30.- Tourgeman D. Ovulation induction is not the same as superovulation: The effect of selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors. *Fertil Steril* 2003;80:1333-34.
- 31.- Healey S, Tan SL; Biljan MM. Effects of Letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;80:1325-9
- 32.- Leal AM, Saucedo DE, Batiza RV, Santos HR, Galache VP, Hernandez AS. Grosor endometrial y predicción del embarazo en reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72: 116-9.
- 33.- Adashi CY. Clomiphene citrate : Mechanisms and sites of action a hypothesis revisited. *Fertil Steril*. 1984Sep;42(3):331-44.
- 34.- Ransom MX, Doughman NC, Garcia AJ. Menotropins alone are superior to clomiphene citrate and menotropin combination for superovulation induction among women with clomiphene citrate failure. *Fertil Steril*. 1996Jun; 65(6):1169-74
- 35.- Bonhoff AI, Naether OC, Johannisson E. Effects of clomiphene citrate stimulation on endometrial structure in infertile women. *Hum Reprod*. 1996Apr;11(4):844-9.
- 36.- Mitwally M, Bijan M, Casper R. Pregnancy outcomes after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:381-6
- 37.- Tiboni G. Aromatase inhibitors and teratogenesis. Letter to the editor. *Fertil Steril* 2004;81(4):1158-59