



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No.4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**ANASTROZOL COMO INDUCTOR DE OVULACIÓN EN  
PACIENTES CON INFERTILIDAD SECUNDARIA**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA: DR. ROBERTO RESÉNDIZ TOLENTINO**

**ASESOR: DR. GERMÁN EFRÉN CALVO LUGO**

**CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Tesis "Anastrozol como Inductor de Ovulación en Pacientes con Infertilidad Secundaria".

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4  
"Luis Castelazo Ayala"

---

Dr. Oscar Moreno Álvarez  
Director Médico

---

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer  
Director de Educación e Investigación en Salud

---

Dr. Germán Efrén Calvo Lugo  
Médico Adscrito al Servicio de Biología y Reproducción Humana

**DATOS DE LA TESIS**

<b>Datos de la Tesis</b>	
Título	Anastrozol como Inductor de Ovulación en Pacientes con Infertilidad Secundaria
Año	2016
<b>Datos del Alumno</b>	
Apellido paterno	Reséndiz
Apellido materno	Tolentino
Nombre	Roberto
Teléfono	3311023404
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina. División de Estudios de Posgrado
Especialidad	Ginecología y Obstetricia
Número de Cuenta	514228828
<b>Datos del Asesor</b>	
Apellido paterno	Calvo
Apellido materno	Lugo
Nombre	Germán Efrén

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres, gracias por el ADN, me tocó una buena mano en esta baraja mendeliana de  
la genética*

*A Migue y Hugo, los mejores amigos que he conocido en esta vida extrauterina  
Azenet, mi asesora editorial y patrocinadora oficial, cuando quieras te firmo tu tomo de  
tesis*

*Don Ernesto, donde quiera que esté... gracias por abrirme las puertas de su casa, sin  
usted esto no hubiera sido posible*

*A todos los maestros que me acompañaron en esta aventura que empezó hace 4 años,  
nombrarlos uno a uno me sería imposible*

*A mis compañeros de residencia, que al compartir el mismo sueño tuvieron que  
adoptarme como parte de su familia.*

*A los innumerables, merecen su renglón de agradecimiento, ¡lo logramos!*

*A la Dra Inova, a nombre de todos los residentes, gracias por tomarse un tiempo de su  
ocupada agenda de trabajo para asesorarnos, aún no sé cómo va por todo el hospital sin  
que las muestras se caigan*

*Dr. Calvo, no existen palabras que hagan justicia a tal ejemplo de resiliencia y  
perseverancia. Es la prueba viviente de lo que se debe hacer ante la adversidad, gracias  
a usted es que di mis primeros pasos en mi nueva pasión*

*A nuestro director de educación e investigación en salud, sin usted no se estarían  
redactando estas palabras*

*Al Dr. Góngora, que sin más interés en particular que el de transmitir su conocimiento a  
las siguientes generaciones logró fascinarme con el mundo de la reproducción humana*

*A todas y cada una de las personas que me apoyaron a culminar esta maravillosa  
experiencia que empezó hace 6 años en una tococirugía del occidente del país.*

## ÍNDICE

	Página
Resumen	6
Antecedentes	8
Justificación	12
Objetivos del estudio	13
Metodología	14
Resultados	16
Discusión	18
Conclusión	21
Bibliografía	22
Anexos	23

## **RESUMEN**

**Título.** Anastrozol como inductor de ovulación en pacientes con infertilidad secundaria

**Antecedentes.** La infertilidad secundaria es la incapacidad de concebir ya sea por no lograr un embarazo o por no llevarlo a término con el antecedente de haber logrado una gestación previa.

Los trastornos ovulatorios son la principal causa ovárica de infertilidad. Los inductores de ovulación están indicados en las pacientes normogonadotróficas, normoestrogénicas (clase de II de la OMS). El citrato de clomifeno ha sido el más ampliamente utilizado durante los últimos 40 años, sin embargo en 2001 Mitwally y Casper introdujeron el uso de inhibidores de aromatasa como inductores de ovulación en este grupo de pacientes. Los inhibidores de aromatasa son derivados de los triazoles que actúan reduciendo la retroalimentación negativa de los estrógenos a nivel pituitario y subsecuentemente incrementado la liberación hipofisaria de hormona foliculo estimulante. El letrozol ha sido el más ampliamente estudiado reportando en algunos casos resultados superiores al clomifeno.

**Objetivo.** Describir la respuesta ovular, progestacional y el número de embarazos obtenidos en pacientes con infertilidad secundaria sometidas a inducción de ovulación con anastrozol en el servicio de Biología de la reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia N° 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Metodología.** Estudio descriptivo, retrolectivo, retrospectivo, longitudinal y analítico que se realizó utilizando la información obtenida de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de infertilidad secundaria que requirieron inducción de ovulación. Los datos obtenidos se analizaron utilizando estadística descriptiva.

**Resultados.** Se incluyeron 140 pacientes con infertilidad secundaria, de ellas n=20 (14.2%) fueron candidatas a inducción de ovulación con Anastrozol en 40 ciclos utilizando entre 1 y 5 mg diarios por 5 días. En el 25% de los ciclos se presentó desarrollo de un solo folículo mayor a 18 mm. Se documentó ovulación en base a niveles de progesterona en 13 ciclos (30.7%). Se documentó embarazo en 4 pacientes (10%).

**Discusión.** La literatura universal con el empleo de Anastrozol reporta desarrollo monofolicular hasta en el 73.5% de los ciclos; ovulación desde un 30.4 hasta 67.9% de los casos y tasas de embarazo entre 8.9 y 15.1%. Nuestros resultados arrojan datos similares.

**Conclusiones.** En nuestro medio hasta el momento de iniciar este trabajo, el único medicamento con el que contamos para inducir ovulación es el Anastrozol, nuestros resultados a pesar del tamaño de muestra limitado son similares a lo descrito en la literatura universal. Sería conveniente adicionar otras opciones terapéuticas para mejorar nuestros resultados.

## **ABSTRACT**

**Title.** Anastrozole for ovulation induction in secondary infertility

**Introduction.**

Secondary infertility is considered the inability to achieve a pregnancy or a stillbirth baby after having a previous gestacional experience.

Anovulatory disorders are the first cause of ovarian infertility. The WHO Class II oligoanovulation patients needs ovulation inductors. Clomiphene is the gold standard. Mitwally and Casper in 2001 used aromatase inhibitors in those patients, to reduce pituitary estrogens and releasing follicle stimulant hormone. Letrozole has been the most studied.

**Objective.** To describe the experience of the Human Reproduction service of the High Medical Specialty Unit "Hospital de Ginecoobstetricia N°4 Luis Castelazo Ayala" of the Mexican Social Security Institute, using Anastrozole in secondary infertility anovulation patients.

**Materials and Methods.** There were reviewed all medical records of secondary infertility who needed ovulation induction, describing follicular development, progesterone levels and number of pregnancies using Anastrozole.

**Results.** 140 secondary infertility patients were included, 20 (14.2%) recieved Anastrozole in 40 cicles using daily 1 to 5 mg during 5 days. We observed monofollicular development >18 mm in 25% of cycles. Ovulatory progesterone levels were documented in 13 cycles (30.7%). Four patients (10%) became pregnancy.

**Discussion.** Universal literature reported monofollicular develpment up to 73.5% of cycles; ovulation between 30.4 to 67.9% of cases; and pregnancy rates from 8.9 until 15.1%. Our results are simillars.

**Conclusions.** When this project began, Anastrozole was the unique option to induce ovulation in our medical center. It would be necessary consider to add other pharmaceutical options to improve our results.



## **ANTECEDENTES**

### **Infertilidad**

La infertilidad es la incapacidad de una pareja para lograr la concepción después de un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva y se clasifica en primaria y secundaria.<sup>1</sup>

La Organización mundial de la Salud (OMS) define a la infertilidad secundaria como la incapacidad de concebir ya sea por no lograr la gestación o llevarla a término con el antecedente de haber logrado un embarazo previo y llevarlo a término obteniendo un neonato vivo.<sup>2</sup>

### **Prevalencia**

De acuerdo al departamento de epidemiología y bioestadísticas de la Universidad de California la prevalencia de infertilidad secundaria a nivel mundial en el 2010 en mujeres de 20 a 44 años fue del 10.5%.<sup>2</sup>

Según cifras del Consejo Nacional de Población en el 2007 se estima que en México existían 1.5 millones de parejas infértiles.<sup>3</sup> En nuestro país existen limitaciones para conocer con precisión la incidencia global de infertilidad, sin embargo hay datos que permiten suponer que el 15% es una cifra que se aproxima a la realidad.<sup>4</sup>

### **Etiología**

La Fuerza Operativa en diagnóstico y tratamiento de infertilidad de la Organización Mundial de la Salud realizó un estudio que incluyó 8500 parejas infértiles para determinar las condiciones que contribuían a dicho padecimiento. En países desarrollados se reportó hasta en un 37% de los casos el factor femenino como causa de infertilidad, 8% para el masculino y 35% ambos. En un 5% no se estableció una causa y el 15% restante se embarazó durante el estudio.

Los factores femeninos identificados con mayor frecuencia representado el 81% de las causas de la infertilidad fueron:

- Trastornos ovulatorios –25%
- Endometriosis – 15%
- Adherencias pélvicas – 12%
- Oclusión tubaria– 11%
- Otras anomalías tubarias – 11%
- Hiperprolactinemia –7%<sup>5</sup>

Un estudio poblacional realizado en Inglaterra que incluyó 708 parejas infértiles reportó las siguientes causas de infertilidad:

- Factor Masculino ( hipogonadismo, defectos testiculares, disfunción de los túbulos seminíferos) –26%
- Trastornos ovulatorios –21%
- Daño tubario – 14%
- Endometriosis – 6%

- Problemas durante el coito – 6%
- Factor cervical –3%
- Inexplicable – 28%<sup>6</sup>

La frecuencia de estos factores es similar, ya sea que hablemos de infertilidad primaria o secundaria y de acuerdo a un estudio epidemiológico en 2009 no ha cambiado en los últimos 25 años en países desarrollados.<sup>7</sup>

## **Anovulación como Causa de Infertilidad**

Los trastornos ovulatorios son causa de infertilidad dada la ausencia mensual de ovocitos para ser fertilizados.

La OMS ha clasificado la anovulación según su origen en tres grandes grupos (reconociendo a la hiperprolactinemia como una etiología distinta)

**Clase 1:** Anovulación hipogonadal hipogonadotrópica ( amenorrea hipotalámica) : Mujeres con concentraciones de hormona folículo estimulante (FSH) en valores normales o bajos , estradiol (E<sub>2</sub>) bajo secundarios a un incremento en la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o falta de respuesta hipotalámica a la GnRH. Representa el 5 al 10 % de las causas de anovulación.

**Clase 2:** Anovulación normogonadotrópica normoestrogénica: Mujeres con niveles séricos de gonadotropinas y estrógenos en niveles normales pero con niveles séricos de FSH bajos durante la fase folicular. Esto incluye a pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Representa el 70 al 85% de los casos.

**Clase 3:** Anovulación hipergonadotrópica hipoestrogénica: Las principales causas incluyen falla ovárica prematura y resistencia ovárica y se presenta con una frecuencia que va del 5 al 10%.<sup>8</sup>

## **Tratamiento**

Las pacientes con anovulación clase I son hipoestrogénicas por lo que es poco probable que respondan a inductores de ovulación como el citrato de clomifeno (CC) e inhibidores de aromatasas. La terapia de primera línea suele ser GnRH en pulsos o terapia con gonadotropinas con posterior administración de CC en aquellas que ovulan.

Las pacientes con anovulación clase 3 no se ven beneficiadas con la administración de inductores de ovulación.

En aquellas pacientes con anovulación clase 2 se recomienda la reducción de peso ya que se ha demostrado que la pérdida de alrededor de un 10% de peso puede aumentar los ciclos ovulatorios y con ello las posibilidades de concepción.<sup>9</sup>

Los inductores de ovulación están indicados en aquellas pacientes con infertilidad secundaria y anovulación clase II, de ellos el citrato de clomifeno ha sido el más ampliamente utilizado en los últimos 40 años.

En el 2001 Mitwally y Casper introdujeron el uso de inhibidores de aromatasas como inductores de ovulación en este grupo de pacientes.<sup>10</sup>

Desde entonces diversos estudios han comparado el uso de letrozol y anastrozol con el citrato de clomifeno como inductores de ovulación.

La aromatasa una enzima que cataliza la producción de estrógenos mediante la conversión de androstenediona y testosterona por vía de 3 pasos de hidroxilación a estrona y estradiol respectivamente.<sup>11</sup>

El anastrozol es un derivado de los triazoles, actúa como inhibidor competitivo de la aromatasa reduciendo la retroalimentación negativa de los estrógenos a nivel pituitario y subsecuentemente incrementado la producción de FSH. Este incremento sobre regula la fase folicular de la ovulación estimulando la producción y maduración de ovocitos. Se absorben completamente posterior a la administración oral y tienen una vida media de aproximadamente 45 horas, eliminándose principalmente por vía hepática.<sup>12</sup>

Un estudio clínico prospectivo que incluyó 216 mujeres con síndrome de ovario poliquístico comparó los efectos de anastrozol (115 pacientes, 243 ciclos) y citrato de clomifeno (101 pacientes, 226 ciclos) a dosis de 1 y 100 mg respectivamente como inductor de ovulación.

El número total de folículos fue significativamente mayor en el grupo de clomifeno (3.8 +/- 0.6 vs. 3.4 +/- 0.5 p=0.44), mientras que el grosor endometrial al momento de la administración de hGC fue mayor en el grupo de anastrozol (10.1 +/- 0.22 mm vs. 8.2 +/- 0.69 mm p=0.01).

La ovulación ocurrió en 165 (67.9%) de los 243 ciclos de anastrozol y en 150 (68.6%) de los 226 ciclos en el grupo de clomifeno sin diferencias estadísticamente significativas

La progesterona sérica fue mayor en el grupo de clomifeno (7.1 +/- 1.11 vs. 8.1 +/- 0.88 ng/mL p =0.03). La tasa de embarazos y abortos fue similar en los dos grupos concluyendo que el anastrozol se asoció a menor cantidad de estimulación folicular y folículos maduros, así como a un mayor grosor endometrial por lo que el anastrozol puede ser útil en situaciones en que se desea evitar el riesgo de embarazos múltiples e hiperestimulación ovárica.<sup>13</sup>

Dos estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos de no inferioridad buscaron determinar un régimen multidosis efectivo de anastrozol, el primero con dosis de anastrozol a 1, 5 y 10 mg al día comparado con citrato de clomifeno a 50 mg al día para inducir ovulación en mujeres con disfunción ovulatoria. Se incluyeron 227 pacientes entre 18 y 40 años, definiendo ovulación como progesterona sérica del día 21 del ciclo >10 ng/ml.

Se reportaron las siguientes tasas de ovulación : anastrozol a 1, 5 y 10 mg: 30.4% (n = 24), 36.8% (n = 28) y 35.9% (n = 14) respectivamente comparados con 64.9% (n=50) para clomifeno concluyendo no inferioridad en el anastrozol y el clomifeno como inductor de ovulación (valor de p en conjunto <0.01).<sup>14</sup>

El segundo estudio comparó dosis de anastrozol a 5 mg por 5 días (n = 39), 10 mg (n = 39), 20 mg (n = 39), y 30 mg (n = 38) contra 5 días de CC a 50 mg/d (n = 39) con las siguientes tasas de ovulación: anastrozol 5,10,20 y 30 mg: 46.2%, 41.0%, 23.1%, y 28.9% respectivamente contra 61.5% del clomifeno llegando a las mismas conclusiones que el estudio anterior.<sup>15</sup>

Otro estudio prospectivo aleatorizado que incluyó 33 pacientes con infertilidad primaria o secundaria originadas por anovulación comparó anastrozol (n=14) y clomifeno (n=19) como inductores de ovulación concluyó que el anastrozol tiene una mayor tasa de embarazo (2/14 vs 0/19) y menor tasa de folículos ovulatorios (1.2 +/- 0.6 vs 1.8 +/- 1.0 p <0.05) al compararse con el citrato de clomifeno.<sup>16</sup>

En un estudio donde se administró a mujeres normoovulatorias normogonadotrópicas el CC a 50 mg/día comparado con dosis de anastrozol a 1 o 5 mg/día se obtuvieron niveles estrogénicos (pg/ml) más altos en fase folicular (223.0 +/- 97.5 vs 69.2 +/- 40.0, y 83.4 +/-36.4 p= < 0.01) para clomifeno vs anastrozol 1 y 5 mg respectivamente. Así como mayor cantidad de folículos >15 mm (1.4 +/- 0.5 vs 1.0 +/- 0.4 y

0.8 +/- 0.4 p 0.05) para ambas dosis de anastrozol, concluyendo que el clomifeno comparado con el anastrozol ejerce un mayor efecto estimulador y crecimiento folicular.<sup>17</sup>

El anastrozol también se ha comparado con letrozol en un estudio prospectivo aleatorizado que incluyó a 220 pacientes con síndrome de ovario poliquístico clomifeno resistentes (anovulación a pesar de tratamiento con citrato de clomifeno) a quienes se les administró letrozol 2.5 mg/día (n=111, 295 ciclos) o anastrozol 1 mg/día (n=109, 279 ciclos) por 5 días a partir del día 3 del ciclo menstrual obteniéndose lo siguiente:

El número total de folículos fue mayor en el grupo de anastrozol (5.4 +/- 0.4 vs. 5.8 +/- 0.4 p 0.01) así como de folículos mayores a 14mm (3.1+/-0.3 vs. 2.7+/-0.2 p 0.004) y a 18 mm (2.3+/-0.1 vs. 3.1+/-0.2p 0.001).

El grosor endometrial al momento de la administración de hGC fue mayor en el grupo de anastrozol (9.1 +/- 0.2 vs. 10.2 +/- 0.7 mm p 0.04).

El tiempo necesario para lograr un folículo dominante fue mayor en el grupo de letrozol (12.1 +/- 1.3 días vs. 8.8 +/- 1.9 días).

La ovulación ocurrió en 183/295 ciclos (62%) del grupo con letrozol y 177/279 ciclos (63.4%) en el de anastrozol.

El embarazo ocurrió en 36/295 ciclos(12.2%) en el grupo letrozol y 42/279 ciclos (15.1%) en el de anastrozol (p=0.31) concluyendo que no existen diferencias estadísticamente significativas en la tasas de embarazos al emplear anastrozol o letrozol como inductores de ovulación.<sup>18</sup>

Un estudio clínico aleatorizado comparó las tasas de ovulación entre letrozol (84.4%) y anastrozol (60%) p >0.05 así como la tasa de embarazo (letrozol 27% vs anastrozol 16.6% p <0.05) concluyendo que el letrozol es superior al anastrozol como inductor de ovulación.<sup>19</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

Los trastornos anovulatorios pueden identificarse hasta en una cuarta parte de parejas infértiles. Históricamente el citrato de clomifeno ha sido el fármaco más ampliamente utilizado en los últimos 50 años en el tratamiento de dicho padecimiento.

Desde su introducción en la década pasada, los inhibidores de aromatasa representan una alternativa terapéutica para la infertilidad secundaria a anovulación. Existe evidencia a favor y en contra del uso de dichos fármacos como inductores de ovulación. De ellos el más estudiado ha sido el Letrozol . Algunos estudios han evaluado la utilidad del anastrozol al compararlo con el Citrato de Clomifeno y Letrozol reportando tasas de ovulación similares entre dichos fármacos sin diferencias estadísticamente significativas mientras que otros han demostrado superioridad del clomifeno y letrozol como inductores de ovulación.

En el servicio de biología de la reproducción humana de la UMAE HGO 4 solo se cuenta con Anastrozol en el arsenal terapéutico que no obstante las controversias anteriormente descritas, este fármaco representa la única opción terapéutica para las pacientes que requieren inducción de la ovulación en nuestro medio. Por lo que es imperativo describir su efectividad como inductor de la ovulación y la tasa de embarazo en las pacientes tratadas para proporcionar evidencia respecto a si el AI es una opción terapéutica aceptable para el tratamiento de la infertilidad secundaria a anovulación o bien se requiere incorporar otro fármaco inductor de la ovulación en el cuadro básico.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **Objetivo General:**

Describir la frecuencia de embarazo en pacientes con infertilidad secundaria de origen anovulatorio sometidas a inducción de ovulación con anastrozol a dosis de 1,2,3,4 y 5 mg

### **Objetivos específicos:**

Describir la frecuencia en que se desarrolla un folículo dominante con el empleo de anastrozol a dosis de 1,2,3,4 y 5 mg

Describir la frecuencia de endometrio receptivo al contar con un fólculo mayor a 18 mm con el empleo de anastrozol a dosis de 1,2,3,4 y 5 mg

Describir la frecuencia de ovulación en pacientes expuestas a anastrozol a dosis de 1,2,3,4 y 5 mg

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo longitudinal y analítico que incluyó a 20 pacientes (40 ciclos) con diagnóstico infertilidad secundaria y anovulación clase II de la OMS valoradas en el servicio de Biología de la Reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” en el periodo comprendido entre el 22 de mayo 2015 y el 30 de abril de 2016.

En estas pacientes se demostró permeabilidad tubaria a través de histerosalpingografía y el factor masculino de la pareja dentro de normalidad acorde a criterios de espermatobioscopia OMS 2010.

Se realizó un ultrasonido endovaginal basal (día 1 a 3 del ciclo menstrual), iniciándose estimulación folicular con dosis de anastrozol de 1 mg/día durante cinco días a partir del tercer día del ciclo. En forma conjunta se llevó a cabo el seguimiento folicular los días 10, 12 y 14 del ciclo menstrual determinando el número de folículos, tamaño del folículo dominante y grosor endometrial. De obtener un folículo dominante (>18 mm) se evaluó el grosor endometrial precisándose como endometrio receptivo un valor superior a 8 mm y administrándose 10000 UI de hCG indicándose coito programado a las 36 horas posteriores a la aplicación de hCG. Se definió como ciclo ovulatorio, la presencia de cuantificación de progesterona sérica > 9 ng/ml entre el día 19 y 21 del ciclo. En pacientes con retraso menstrual mayor de 5 semanas se determinó fracción  $\beta$  de hCG y búsqueda de gestación por ultrasonido endovaginal.

De no presentar un ciclo ovulatorio con la dosis inicial de anastrozol, se iniciaron nuevos ciclos escalando la dosis a 2,3,4 y 5 mg/día siguiendo el protocolo anteriormente descrito. De demostrar ovulación con una dosis determinada pero sin lograr el embarazo, se repitieron cuatro ciclos más manteniendo dicha dosis.

Se excluyeron del estudio a las pacientes que incumplieron con la ingesta del fármaco, aquéllas que no acudieron a su seguimiento folicular o a la determinación de progesterona sérica.

Todas las variables se analizaron con estadística descriptiva utilizando el paquete estadístico SPSS y se estimaron frecuencias de ovulación, endometrio receptivo, folículo dominante y embarazo.

**ESPECIFICACIÓN DE LAS VARIABLES**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Anovulación	Ausencia de ovulación	Progesterona sérica < 2.5 ng/ml en día 19 a 21 del ciclo menstrual	Cualitativa dicotómica	Ausente o presente
Ovulación	Proceso durante el cual tiene lugar la ruptura de la pared del folículo dominante y la salida del óvulo con el líquido folicular.	progesterona sérica > 8 ng/ml en día 19 a 21 del ciclo menstrual	Cualitativa dicotómica	Ausente o presente
Embarazo	Situación en la que se encuentra la mujer desde la concepción hasta el parto.	Detección de saco gestacional intrauterino por ultrasonido endovaginal	Cualitativa dicotómica	Ausente o presente
Folículo dominante	Folículo ovárico maduro, próximo a su ruptura. Está compuesto por una cubierta fibrosa, que encierra el licor folicular y un óvulo. Envuelto el óvulo, y tapizando la pared profunda de la cubierta, se encuentra una capa de células foliculares.	Quiste folicular mayor a 18 mm medido por ultrasonido endovaginal	Cualitativa dicotómica	Ausente o presente
Grosor endometrial	Distancia máxima entre las interfaces ecogénicas del miometrio cuando es medida en un plano longitudinal del útero	Aumento del volumen del epitelio que recubre la cavidad uterina asociado a la administración de anastrozol	cuantitativa	mm



**RESULTADOS**

Se incluyeron 140 pacientes con infertilidad secundaria, de ellas n=20 (14.2%) fueron candidatas a inducción de ovulación siendo sometidas a 40 ciclos con anastrozol. Las características de nuestra muestra se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1					
Característica	Anastrozol 1 mg (n=20)	Anastrozol 2 mg (n=7)	Anastrozol 3 mg (n=9)	Anastrozol 4 mg (n=1)	Anastrozol 5 mg (n=3)
Edad	27 ±1	28±1	27±1	26	29±2
Talla	1.61±0.03	1.58±0.02	1.6±0.05	1.62	1.5±0
Peso	63.95±3.92	63.14±3.08	55.09±6.71	74	54.67±0.67
IMC	26.64±0.44	26.36±1.3	26.57±0.57	27.47	26.2±2.2
(Expresados como media y error típico de la media)					

La tasa de desarrollo monofolicular mayor a 18 mm fue de 25% (n=10) como puede apreciarse en la tabla 2,

Se obtuvieron resultados de progesterona superiores a 9 ng/dl en el 30.7% de los ciclos (n=13)

El desarrollo endometrial con grosor superior a 8 mm (endometrio receptivo) se logró en el 50% de los ciclos( n=20)

Se documentó embarazo en 4 pacientes que corresponde al 10%. Una paciente logró el embarazo en el primer ciclo utilizando 1 mg /día, otra paciente requirió dos ciclos con dosis progresiva ( 1 y 2 mg/ día) y dos pacientes requirieron tres ciclos ( 3 mg/ día) (Tabla 2)

Tabla 2						
Resultado	Anastrozol 1 mg (n=20)	Anastrozol 2 mg (n=7)	Anastrozol 3 mg (n=9)	Anastrozol 4 mg (n=1)	Anastrozol 5 mg (n=3)	Total N=40
Grosor endometrial al momento de disparo de hCG >8 mm	10 (50%)	4 (57.1%)	4(44.4%)	0 (0%)	2 (66.6%)	20 (50%)
Desarrollo Monofolicular > 18 mm	5 (20%)	1 (14.2%)	3 (33.3%)	0 (0%)	1 (33.3%)	10 (25%)
Progesterona sérica > 9 ng/ml	7 (35%)	1 (14.2%)	4 (44.4%)	0 (0%)	1 (33.3%)	13(30.7%)
Embarazo	1 (5%)	1 (14.2%)	2 (22.2%)	0 (0%)	0 (0%)	4(10%)
(Expresados como % porcentaje y <sup>b</sup> media y error típico de la media)						

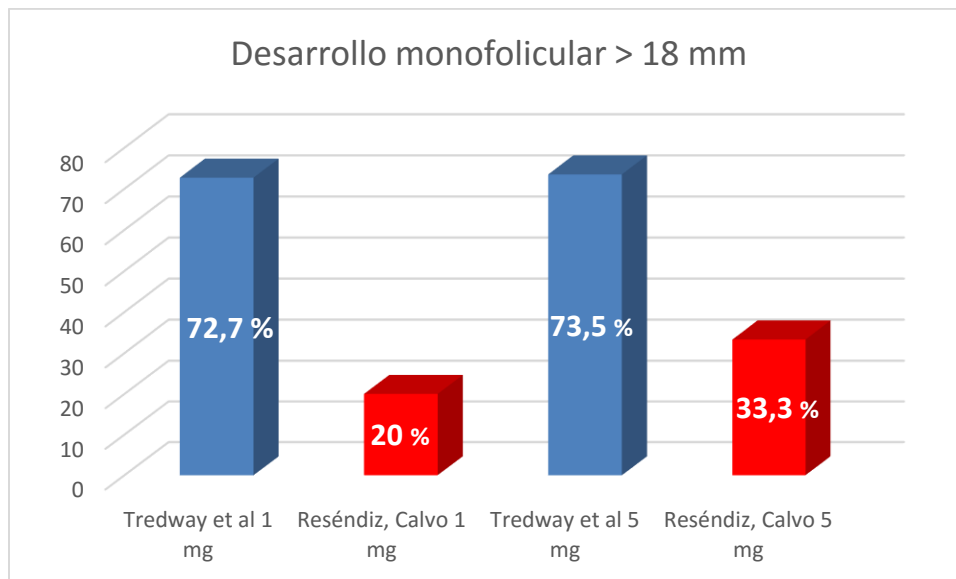
## DISCUSIÓN

En la literatura universal se describe al anastrozol como un inductor de ovulación sin diferencias estadísticamente significativas comparado con el estándar de oro (citrato de clomifeno).

Dos estudios prospectivos por Badawy y cols. reportaron tasas de ovulación para anastrozol a 1 mg del 67.9%(n=165 con 243 ciclos) y 62% (n=109 con 279 ciclos) documentándose embarazo en 10.2% y 15.1%, sin diferencias estadísticamente significativas al compararse con clomifeno y letrozol respectivamente. En dichos estudios el grosor endometrial al momento de la administración de hGC fue mayor en el grupo de anastrozol cuando se comparó con clomifeno y letrozol estableciendo una diferencia estadísticamente significativa.<sup>13,14</sup>

De acuerdo a Tredway en un estudio de corte prospectivo se administró anastrozol a 1 y 5 mg al día obteniendo desarrollo monofolicular con anastrozol 1 mg (n=24) en el 72.7% y 73.5% con 5 mg (n=28) (gráfica 1); ovulación en 30.4 % y 36.8% y embarazo en 8.9% y 10.5% respectivamente.<sup>15</sup> El mismo autor describe en otro protocolo la administración de anastrozol en monodosis de 5 mg (n = 39), consignándose tasas de ovulación de 58.9% y embarazo en el 14.3%.<sup>16</sup>

Gráfica 1

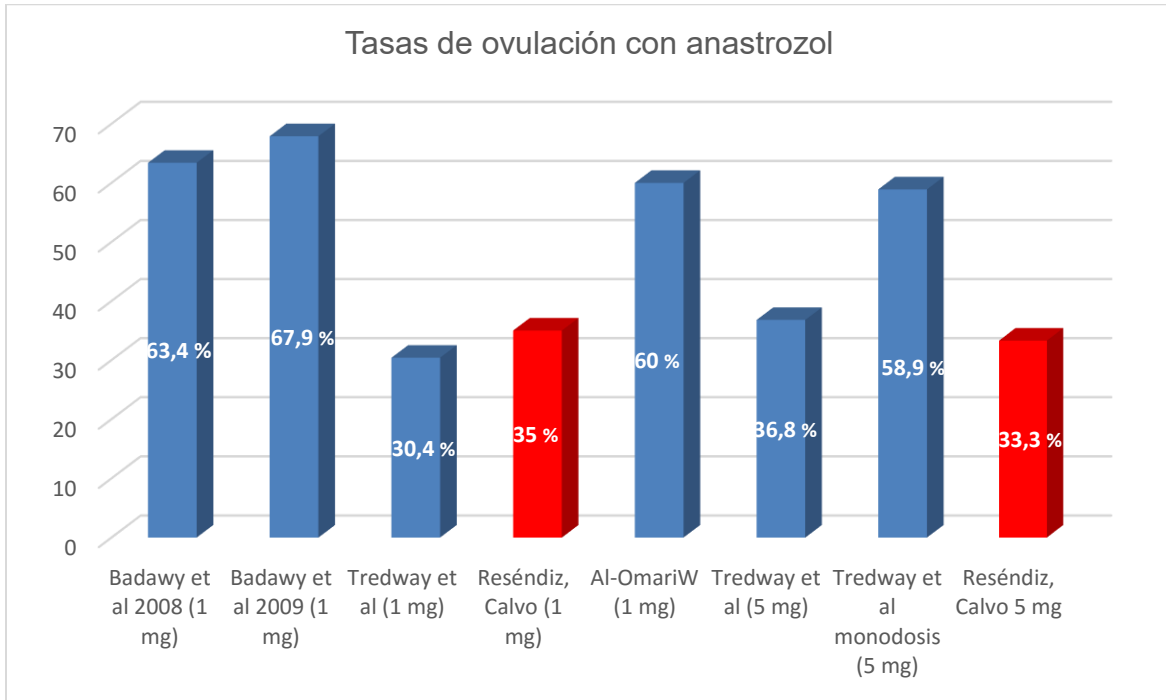


Hsin-Hung Wu y cols. indujeron ovulación con anastrozol en un grupo de 14 pacientes reportando tasas de embarazo en el 14%.<sup>17</sup>

Un estudio clínico aleatorizado comparó las tasas de ovulación entre letrozol (84.4%) y anastrozol (60%), así como la tasa de embarazo (letrozol 27% vs anastrozol 16.6% p) concluyendo que el letrozol es superior al anastrozol como inductor de ovulación.<sup>18</sup>

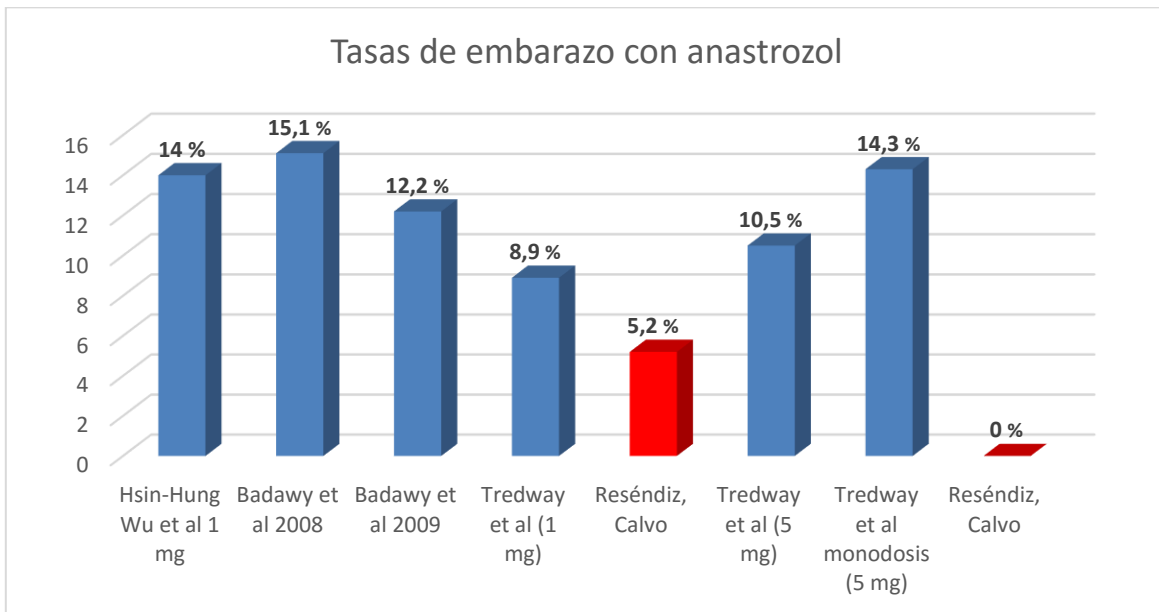
Nuestros datos difieren con lo reportado por Badawy para las dosis de 1 y 5 mg, mientras que son similares a lo reportado por Tredway respecto al número de folículos >18 mm (gráfica 1), tasas de ovulación (gráfica 2) y de embarazo (gráfica 3).

Gráfica 2



A la fecha no existen estudios clínicos aleatorizados que reporten el uso de anastrozol con dosis de 2,3 y 4 mg, impidiendo la comparación con nuestros resultados, cabe señalar resultados poco satisfactorios con relación a ovulación en el grupo de 4 mg al compararlo con grupos de dosis menores. (Tabla 2)

Gráfica 3



En el servicio de biología de reproducción humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social se atienden pacientes con infertilidad secundaria con anovulación clase II de la OMS. Este tipo de pacientes requiere el empleo de inductores de ovulación, sin embargo en nuestro medio contamos con anastrozol como única opción terapéutica. Sería conveniente contar con otras alternativas farmacológicas como citrato de clomifeno y letrozol que en la literatura reportan mejores resultados en las tasas de ovulación y embarazo. De contar con dichas opciones dentro de nuestro servicio se podrían desarrollar estudios con diseño prospectivo y comparativo a largo plazo en nuestra población.

Existe un grupo de pacientes que presentan resistencia a inductores de ovulación orales (Clomifeno e inhibidores de aromataasa), por lo que consideramos factible añadir al arsenal terapéutico de nuestro servicio medicamentos tales como menotropinas y folitropinas.

### **CONCLUSIÓN**

En nuestro medio hasta el momento de iniciar este trabajo, el único medicamento con el que contamos para inducir ovulación es el Anastrozol, nuestros resultados a pesar del tamaño de muestra limitado son similares a lo descrito en la literatura universal. Sería conveniente adicionar otras opciones terapéuticas para mejorar nuestros resultados.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*; 2013;99(1):63.
- 2.- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. Low N, ed. *PLoS Medicine*. 2012;9(12):e1001356. doi:10.1371/journal.pmed.1001356.
- 3.-Consejo Nacional de Población. Mujeres y hombres en México. Indicadores demográficos básicos. 1990-2030.INEGI, México, D.F. 2007
- 4.- Santos González JE: La reproducción y sus trastornos básicos como problemas de salud. En: Vázquez-Benítez E (ed.). *Medicina reproductiva en México*. 2ª Ed.México,D.F.:Manual Moderno;2003:p.3-4
- 5.- World Health Organization Recent Advances in Medically Assisted Conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1992;820:1–111.
- 6.- Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 1985;291(6510):1693-1697.
- 7.- Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod*. 2009;24(12):3096–3107. doi: 10.1093/humrep/dep287
- 8.-Kuohung W. Causes of female infertility. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.2015
- 9.- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London (UK): RCOG Press; 2004.
- 10.-Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75:305.
- 11.- Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase. *J Med Chem* 1990;33:2933–4210.1021/jm00173a001
- 12.-Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:2620.
13. Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozol for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2009;92:849–852.
- 14.- Tredway D, Schertz JC, Bock D, Hemsey G, Diamond MP. Anastrozol vs. clomiphene citrate in infertile women with ovulatory dysfunction: a phase II, randomized, dose-finding study. *Fertil Steril*.2011;95:1720–1724.
- 15.- Tredway D, Schertz JC, Bock D, Hemsey G, Diamond MP. Anastrozol single-dose protocol in women with oligo- or anovulatory infertility: results of a randomized phase II dose-response study. *Fertil Steril*.2011;95:1725–1729.
- 16.- Wu HH, Wang NM, Cheng ML, et al. A randomized comparison of ovulation induction and hormone profile between the aromatase inhibitor anastrozol and clomiphene citrate in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:76–81
- 17.- Griesinger G, von Otte S, Schultze-Mosgau A, Diedrich K, Schröer A. Follicular and endocrine response to anastrozol versus clomiphene citrate administered in follicular phase to normoovulatory women: a randomized comparison, *Fertil Steril*;2009; 91 : 1831 – 1836,2009
- 18.- Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Anastrozol or letrozol for ovulation induction in clomiphene resistant women with polycystic ovarian syndrome: A prospective randomized trial. *Fertil Steril*.2008;89:1209–12.
- 19.- Al-OmariW, SulaimanW, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;3:289–291.

**ANEXOS**



**ANEXO 1. DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN**



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3606** con número de registro **13 CI 09 010 173** ante  
COFEPRIS

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA **18/07/2016**

**M.E. GERMÁN EFRÉN CALVO LUGO**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Anastrozol como inductor de ovulación en pacientes con infertilidad secundaria**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
------------------

R-2016-3606-36
----------------

ATENTAMENTE

**DR.(A). OSCAR MORENO ALVAREZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**ANEXO 2. LÍMITES INFERIORES DE NORMALIDAD DE SEMINOGRAMA SEGÚN LA OMS**

<b>Límites inferiores normales para características seminales de acuerdo a la OMS.</b>		
<b>Parámetro</b>	<b>Límite inferior normal</b>	
Volumen (mL)	1.5	(1.4-1.7)
Número total de espermatozoides (10 <sup>6</sup> por eyaculado)	39	(33-46)
Concentración (10 <sup>6</sup> por mL)	15	(12-16)
Motilidad total (Progresiva y no progresiva, %)	40	(38-42)
Motilidad progresiva (Progresiva, %)	32	(31-34)
Vitalidad (Espermatozoides vivos, %)	58	(55-63)
Morfología (Formas normales, %)	4	(3-4)
<b>Parámetros adicionales en límites inferiores</b>		
pH	≥7.2	
Leucocitos peroxidasa-positivos (10 <sup>6</sup> por mL)	<1.0	
Prueba de MAR (Espermatozoides móviles con partículas fijas, %)	<50	
Prueba de microesferas con inmunoglobulinas (Espermatozoides con microesferas fijas %)	<50	
Zinc seminal (μmol/eyaculado)	≥2.4	
Fructuosa seminal (μmol/eyaculado)	≥1.3	
Glucosidasa neutra seminal (mU/eyaculado)	≥20	
(Correspondientes al 5° centil con intervalo de confianza de 95%)		

World Health Organization. WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneva, Switzerland: WHO Press. p. 2010

**ANEXO 3. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Nombre	Afilación	Edad	Peso	Talla	IMC	Dosis Anastrozole	Usg basal			1er USG			2do USG			3er USG			P4
							Endometrio	OD	OI	Endometrio	OD	OI	Endometrio	OD	OI	Endometrio	OD	OI	