



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**Uso de Letrozol en la estimulación ovárica
en pacientes sometidas a ciclos de fertilización in vitro
en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE**

NO. REGISTRO INSTITUCIONAL 067.2015

PRESENTA

Dra. Karen Cortés Hernández

PARA OBTENER EL GRADO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

ASESOR DE TESIS

Dr. Jesús Daniel Moreno García

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, JULIO 2015

Facultad de Medicina





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.

AUTORIZACIONES



Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís
Subdirector de enseñanza e investigación

Dr. Jesús Daniel Moreno García
Profesor titular del curso universitario de posgrado de
Biología de la Reproducción Humana y Asesor de Tesis.

Dra. Karen Cortes Hernández
Medico Residente

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi apoyo, mi luz y camino, por haberme dado fortaleza para seguir adelante en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes y experiencias.

Le doy gracias a mis padres Inés y Juan Rigoberto por todo el apoyo brindado en mi vida, por darme la oportunidad de tener una excelente educación y motivarme a estudiar esta carrera y sobre todo por ser un ejemplo de vida a seguir.

A mi esposo Tonatiuh por ser mi compañero, por darme fortaleza y motivación en los momentos difíciles, por apoyar mis decisiones e impulsarme a ser mejor cada día, por ser ejemplo de un gran ser humano y profesionalista y por amarme incondicionalmente.

A mis hermanos Marlene y Saúl, por ser parte de mi vida, apoyarme en todo momento en las decisiones tomadas y brindarme su mano cuando la necesité, por ser un ejemplo de disciplina, persistencia y estudio.

Les agradezco a mis profesores la confianza, apoyo y dedicación de tiempo, el compartir sus conocimientos para mi enseñanza Dr. Jesus Daniel Moreno, Dra. Zoe Sondon, Dra. Ma Del Carmen Peraza, Dr. Rubén Muraira, Dr. Álvaro Chávez, Dra. Lourdes Estrada, Biólogo Miguel Regalado.

Al Dr. Jesús Daniel Moreno García por haberme motivado a realizar este proyecto de tesis, por sus horas de enseñanza y amistad brindadas durante mis años de residente y por todo el apoyo que me brindo de forma personal.

A mis amigos por haber hecho esta etapa de mi vida profesional un trayecto de vivencias que nunca olvidare.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional a las que me encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

Para ellos:

“GRACIAS”

INDICE

Resumen	5
Abstract	6
1. MARCO TEÒRICO	7
Introducción	7
Antecedentes	8
2. MATERIAL Y METODOS	13
3. RESULTADOS	16
4. DISCUSIÓN	22
5. CONCLUSION	24
6. BIBLIOGRAFÍA	25

RESUMEN

“Uso de Letrozol en la estimulación ovárica en pacientes sometidas a ciclos de fertilización in vitro en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. México. D.F

Introducción.

Los inhibidores de aromatasa son drogas utilizadas para el tratamiento de cáncer de mama, en la última década reportes apoyan su uso como agentes para inducción a la ovulación. Muchos estudios han probado su efecto en co-tratamiento de ciclos de FIV/ICSI, solos o combinados con dos potenciales usos en FIV; en la fase folicular generalmente con FSH o gonadotropina menopáusica humana (HMG) para inducción a ovulación y en la fase lútea del ciclo de FIV reduciendo el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Al evaluar la combinación de inhibidores de aromatasa con inyecciones de gonadotrofinas, los resultados mostraron un descenso significativo, entre 45% a 55% de los requerimientos de gonadotrofinas.

Metodología

Estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo, en un grupo de pacientes sometidas a ciclo de FIV-TE con esquema de estimulación a base de inhibidores de aromatasa atendidas en el “CMN 20 De Noviembre del ISSSTE” en el periodo comprendido del 1º de Enero de 2011 al 31 de Diciembre de 2014, con el objetivo de describir las características y respuesta en las pacientes así como tasas de embarazo bioquímico, a término, características obstétricas y de los productos.

Resultados.

Se evaluaron a 76 pacientes, en relación a la respuesta ovárica encontramos un promedio de 9.69 días totales de estimulación, utilizando en promedio dosis de FSHr en los ciclos de mínima A de 1050 U y en Mínima B 600 U, en la recuperación ovocitaria encontramos una media de 4.25 ± 4.1 con un porcentaje de recuperación del 77.79% dentro de los cuales el porcentaje de ovocitos maduros (metafase II) fue de 73% (230-315). Las tasas de fertilización del 72.6% con una tasa de embarazo clínico del 23% y finalmente una tasa de recién nacidos vivos de 8.6%.

Conclusiones.

El uso de inhibidores de aromatasa en ciclos de fertilización in vitro aun sigue siendo controversial, pero existen evidencias que apoyan su uso, sobre todo en preservación de la fertilidad en aquellas pacientes que presentan algún tipo de cáncer, pero debemos considerar también que pueden tener un rol importante en aquellas paciente pobres respondedoras, endometriosis y con riesgo de hiperestimulación ovárica puesto que debido a su mecanismo de acción mejoran la calidad embrionaria y la receptividad endometrial lo cual representa a que pueden tener mejores tasas de embarazo con una reducción en el desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Palabras clave: Letrozol, Estimulación Ovárica, FIV-TE

ABSTRACT

"Use of Letrozole in ovarian stimulation in patients undergoing in vitro fertilization cycles at the National Medical Center "20 de Noviembre" ISSSTE. Mexico. D.F.

Introduction.

Aromatase inhibitors are drugs used to treat breast cancer, in the last decade, reports support its use as agents for ovulation induction. Many studies have proven its benefic effect on co-treatment cycles of IVF / ICSI alone or in combination, with two potential uses in IVF; generally in the follicular phase with FSH or human menopausal gonadotropin (HMG) for ovulation induction and in luteal phase of the IVF cycle reducing the risk of OHSS. Comparing the aromatase inhibitor combination with injections of gonadotropins, the results showed a significant decrease, from 45% to 55% of the requirements of gonadotropins.

Methodology

Observational, transversal, descriptive and retrospective study in a group of patients undergoing IVF cycle with stimulation scheme with inhibitors aromatase used in the "CMN 20 de Noviembre ISSSTE" in the period from January 1, 2011 to December 31, 2014, in order to describe the characteristics and response of the patients, and also biochemical pregnancy rate, term pregnancy, and obstetric characteristics of the products.

Results.

We evaluated 76 patients, in relation of ovarian response are averaged of 9.69 total days of stimulation, using an average dose of FSHr in cycles minimum B of 1050 IU and 600 IU in minimum A, in oocyte recovery we find an average of 4.25 ± 4.1 with a recovery rate of 77.79%. Within which the percentage of mature oocytes (metaphase II) was 73% (230-315). Fertilization rates of 72.6%, clinical pregnancy rate of 23% and finally a live birth rate of 8.6%.

Conclusions.

The use of aromatase inhibitors for in vitro fertilization cycles still remains controversial, but there is evidence to support its use, especially in preserving fertility in patients with some types of cancer, but we must also consider that they can have an important role in those patients with poor response, endometriosis and risk of ovarian hyperstimulation, due to its mechanism of action improve embryo quality and endometrial receptivity that can be representative in having better pregnancy rates with a reduction in development of hiperstimulation ovarian syndrome ovarian.

Keywords: Letrozole, Ovarian stimulation, IVF

MARCO TEORICO

INTRODUCCION

La anovulación es responsable del 20% de la infertilidad femenina. El citrato de clomifeno (CC) es el tratamiento de primera línea para la inducción a la ovulación en pacientes con anovulación normo estrogénica. La ovulación se produce en 60 - 85% de las pacientes anovulatorias tratadas con CC, lo que resulta en una tasa de embarazo del 10-20% por ciclo. ⁽³⁾

Existe una discrepancia entre las tasas de ovulación y la concepción con el uso de CC, la cual se puede atribuir a su efecto antiestrogénico en el moco cervical y endometrio. Por lo tanto se han usado agentes alternativos para inducción a la ovulación, incluidos los inhibidores de la aromatasa. ⁽³⁾

Robert Casper and Mohamed F.M. Mitwally del Hospital general de Toronto propusieron el empleo de un inhibidor de aromatasa como una alternativa al citrato de clomifeno para inducción a la ovulación hace más de una década. ⁽²⁾

En 1998, el letrozol (Femara) un potente inhibidor de la aromatasa oral diseñado para el tratamiento de cáncer de mama metastásico fue empleado en un estudio piloto para inducción a la ovulación en mujeres en las que falló el citrato de clomifeno, el cual fue publicado en el año 2000 ⁽²⁾

Durante la última década desde los primeros meses de la publicación el letrozol fue altamente aceptado para inducción a la ovulación. Se han realizado estudios multicéntricos que comparan la seguridad del letrozol con citrato de clomifeno y en población general, no encontrando una mayor incidencia de malformaciones cuando se usa letrozol. Sin embargo los estudios más recientes indican que el CC podría ser causante de una mayor incidencia de malformaciones cardíacas cuando se compara con los nacidos en los que se utilizó letrozol. ⁽²⁾

La evidencia científica más reciente indica que el letrozol es tan eficaz clínicamente como el citrato de clomifeno en tasas de ovulación y embarazo en mujeres con resistencia al CC, pero aun no existen lineamientos que lo incluyan claramente en la práctica clínica para el manejo de pacientes con infertilidad.

ANTECEDENTES

Mecanismo de acción del letrozol y sus ventajas sobre el citrato de clomifeno.

El paso que limita la síntesis de estrógenos está mediado por la enzima aromatasa, que cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos, y se encuentra ampliamente distribuida en ovarios, cerebro, tejido adiposo, hígado, músculos, tejido mamario y tejido correspondiente a tumores malignos de la mama. Dado que la producción de estrógenos es un paso terminal, la aromatasa es un buen objetivo para la inhibición selectiva.⁽⁷⁾

Existen 3 generaciones de inhibidores de la aromatasa. La primera generación, a la que pertenece la aminoglutetimida induce una adrenalectomía farmacológica, lo que provoca numerosos efectos secundarios incluyendo letargo, erupciones en la piel y náuseas. La segunda generación incluye al fadrozol y el formestano, los cuales son más selectivos y tienen menos efectos secundarios. Sin embargo; la vía de administración para estos medicamentos es intramuscular.

La tercera generación incluye al letrozol, el anastrozol y el exemestano, que son derivados de triazol siendo selectivos, reversibles y potentes, por lo que son los mejores para su uso en la práctica clínica a dosis de 1-5 mg. Se ha encontrado que el letrozol y anastrozol inhiben los niveles de estrógenos en por lo menos un 97 a 99%⁽³⁾

Letrozol comparado con anastrozol

El letrozol se comparó con anastrozol en dos estudios que incluyeron a 260 pacientes (Al-Omari 2004; Badawy 2008). En ambos ensayos, se compararon las tasas de embarazo clínico y embarazos múltiples, pero no se encontraron pruebas de diferencias. Las tasas de aborto espontáneo se informaron solamente en el estudio Badawy y col.⁽⁵⁾ sin diferencias entre los grupos. Ningún estudio informó nacidos vivos y el síndrome de hiperestimulación ovárica solamente se informó en el estudio de Badawy y col. con cero eventos, por lo que se necesitan estudios de investigación adicionales.⁽⁵⁾

Las principales desventajas de CC, son: el agotamiento de los receptores de estrógenos (ER), el efecto acumulativo y la vida media larga. En contraste, los inhibidores de aromatasa bloquean la conversión de andrógenos a estrógenos en los folículos ováricos, tejidos periféricos, y en el cerebro. Este resulta en dos cosas: (a) la caída en la circulación de estrógenos y (b) la elevación de andrógenos intraováricos. La caída en los niveles de estrógeno, estimula el eje hipotálamo-hipófisis mediante retroalimentación negativa de los estrógenos. Por lo tanto, hay un aumento en la liberación de hormona folículo estimulante (FSH), resultando en un crecimiento folicular. Con un crecimiento folicular normal con selección de un folículo dominante y atresia de los demás folículos en crecimiento de este modo facilita el crecimiento monofolicular y la ovulación.⁽²⁾

Cuando el efecto antiestrogénico del CC es importante en el endometrio y en moco cervical, se recomiendan los inhibidores de aromatasa. El letrozol es el medicamento más utilizado de este grupo, se administra por vía oral en dosis de 2.5 a 5 mg durante cinco días, del tercero al séptimo día del ciclo, con él no hay alteración en el mecanismo de retroalimentación central, ni efectos adversos en moco o endometrio. Uno de los inconvenientes actuales es el costo.⁽⁶⁾

Otro mecanismo de acción es mediante el aumento de los andrógenos intraovarios, esto probablemente incrementa la sensibilidad de la FSH a nivel folicular. Evidencia reciente muestra el papel de los andrógenos en la fase folicular temprana, aumentando los receptores de FSH y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, actuando sinérgicamente para promover el crecimiento folicular. ⁽²⁾

En resumen los inhibidores de la aromatasas tienen las siguientes ventajas sobre el CC: 1 no disminuyen los receptores de estrógenos, mantienen el eje hipotálamo-hipófisis intacto y tienen una vida media más corta ⁽²⁾

Farmacocinética y farmacodinamia del letrozol

El letrozol es absorbido rápido y completamente por el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad de 99%. El letrozol puede ser tomado con o sin alimento ya que su absorción solo es mínimamente alterada; es distribuido rápida y extensivamente dentro de los tejidos, unido a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 60%. La principal vía de eliminación es a través del hígado por el citocromo p450 con a través de las isoenzimas 3a4 y 2a6 convirtiendo el letrozol en un metabolito inactivo CGP44645, la vida media en plasma es de 2 días y la máxima supresión en la concentración de estrógenos es en 48-72 hrs después de la primera dosis de administración. ⁽⁴⁾

El letrozol es un inhibidor de aromatasas altamente específico y no se han observado efectos en la esteroidogénesis adrenal. No hay cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de cortisol, aldosterona, 11-desoxicortisol, 17 hidroxiprogesterona, hormona adrenocorticotrópica o actividad de renina plasmática. Los niveles de FSH y LH no son afectados por el letrozol. ⁽⁴⁾

La farmacodinamia del letrozol, asegura un mejor grosor endometrial, moco cervical, un desarrollo monofolicular cuando se emplea solo y mejor foliculogénesis por lo que esto puede presentar mejores y mayores tasas de embarazo así como embarazos con producto único. ⁽²⁾

Reacciones adversas

Se deben a la deprivación de estrógenos e incluyen bochornos, fatiga, sudoración, dolor articular, cefalea, calosfrío, y náusea. ⁽⁴⁾

Inducción a la ovulación en pacientes con Síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Los primeros trabajos sobre el uso de la letrozol para inducción a la ovulación fueron publicados hace más de 10 años. Dos estudios aleatorizados en mujeres con SOP compararon el CC con letrozol, el primero mostró tasas comparables de ovulación, nacidos vivos, y grosor endometrial, con menores niveles de estradiol en el grupo de letrozol, mientras que el segundo mostró una significativa tasa mayor de grosor endometrial, ovulación y tasa de embarazo con un menor número de folículos maduros en el grupo de letrozol. Estudios más recientes en mujeres con síndrome de ovario poliquístico resistentes a CC han mostrado que el tratamiento con letrozol produce una tasa de ovulación significativamente mayor y un grosor endometrial comparable con la combinación de CC y metformina o placebo. ⁽³⁾

Recientemente también ha sido comparado el letrozol con la diatermia ovárica laparoscópica (laparoscopic ovarian diathermy: LOD) para inducción a ovulación en mujeres con SOP resistentes al tratamiento con CC.

En ese estudio 260 mujeres fueron aleatorizadas para tomar letrozol por 5 días durante 6 ciclos con 6 meses de seguimiento. La ovulación ocurrió en 335 de 512 ciclos (65.4%) en el grupo de letrozol y 364 de 525 ciclos (69.3%) en el grupo de laparoscopia, sin diferencias significativas en ambos grupos. ⁽³⁾

Un incremento significativo en el grosor endometrial fue observado en el grupo de letrozol, la tasa de embarazo fue similar (15.6% vs 17.5%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en abortos espontáneos y las tasas de nacidos vivos entre los grupos. ⁽³⁾

El estudio concluye que el LOD y el letrozol son igualmente efectivos para inducir la ovulación y la tasa de embarazo en pacientes con SOP resistente a CC. ⁽³⁾

Otro estudio aleatorizado comparó la eficacia del letrozol y el CC en inducción a la ovulación en 64 mujeres anovulatorias con PCOS en quienes falla la ovulación con la ingesta de 100mg/día de CC en el ciclo previo, las pacientes fueron divididas en dos grupos tratadas con 7.5 mg/d letrozol o 150mg de CC por 5 días comenzando el día 3 del ciclo menstrual, veinte (62.5%) pacientes del grupo del letrozol y 12 (37.5%) pacientes del grupo de CC ovularon durante el periodo de observación y esta diferencia fue estadísticamente significativa. El estudio encontró que había menores niveles de estradiol pero mejor grosor endometrial en el grupo de letrozol en el día de la administración de gonadotropina coriónica humana. La tasa de embarazo fue también más alta en el grupo de letrozol (n=13; 40.62%) en comparación con el grupo de CC (n=6; 18.75%) sin embargo no fue estadísticamente significativo. ⁽³⁾

Un reciente meta-análisis de 4 ensayos demostró una ventaja significativa para tasas de embarazo y nacidos cuando comparamos con CC en mujeres con SOP, la razón de momios para embarazo por paciente fue de 2.0 (intervalo de confianza 95%: 1.1-3.8). ⁽³⁾

El letrozol es una atractiva opción de administración oral, con costo razonable, seguridad y efectividad en inducción a la ovulación y estimulación ovárica. Tiene potencial de ser la opción de primera línea de tratamiento en mujeres con PCOS mientras que para estimulación ovárica en FIV requiere mayor estudio. ⁽⁴⁾

Infertilidad inexplicable

Hay estudios que comparan al CC para superovulación en pacientes con infertilidad inexplicable. En un estudio por Badwey y col. ⁽³⁾, 412 mujeres con infertilidad inexplicable fueron aleatorizadas para tratamiento con 100 mg/d de CC (207 pacientes, 404 ciclos) o 5 mg/d de letrozol (205 pacientes, 400 ciclos) por 5 días, comenzando en día 3. ⁽³⁾

El número total de folículos durante la estimulación y las concentraciones de estradiol y progesterona fueron significativamente más altas en el grupo de citrato de clomifeno pero no fue estadísticamente significativa la diferencia en grosor endometrial el día de aplicación de hCG. ⁽³⁾ El embarazo ocurrió en 73 de 205 pacientes (400 ciclos) en el grupo de letrozol (35.6 y 18.2% respectivamente) y 78 de 207 pacientes (404 ciclos) (37.6 y 19.3% respectivamente) en el grupo de CC. Este estudio no encontró superioridad entre letrozol y citrato de clomifeno en mujeres con infertilidad inexplicable antes de inseminación intrauterina ⁽³⁾.

Badwey y col. ⁽³⁾ realizaron otro estudio prospectivo, controlado y aleatorizado conformado por 796 pacientes con infertilidad, completando 1000 ciclos.

Las mujeres fueron asignadas a tratamiento con citrato de clomifeno 100 mg/d (420 pacientes, 634 ciclos) o 5 mg/d de letrozol (296 pacientes, 323 ciclos) o anastrozol 1 mg/d (107 pacientes, 143 ciclos) por 5 días, iniciando en día 3 del ciclo menstrual, el embarazo ocurrió en 167 de 1398 ciclos (11.9%) en total, sin diferencias significativas entre los grupos. Este estudio concluyó que letrozol y CC resultaron en embarazo favorable y las tasas de aborto espontáneo fueron habituales. ⁽³⁾

Otro reciente estudio por Samani y col. evaluó y comparó los parámetros de fase folicular durante estimulación ovárica usando CC o letrozol en parejas con infertilidad inexplicable en quienes no lograron el embarazo con CC. Un total de 64 pacientes fueron estudiadas, se concluyó que el tratamiento con letrozol dio como resultado mejores parámetros de fase folicular y desarrollo endometrial en mujeres con infertilidad inexplicable que no pudieron lograr el embarazo con CC. ⁽³⁾

Letrozol en estimulación ovárica para fertilización in vitro (FIV).

El letrozol también ha sido utilizado en estimulación ovárica para reproducción asistida de alta complejidad, principalmente apoyando el concepto de mínima estimulación en FIV para mejorar la tasa de implantación. Muy pocos estudios, con un número limitado de pacientes están disponibles. El letrozol tiene dos potenciales usos en FIV: En primer lugar se utiliza en la fase folicular generalmente con FSH o gonadotropina menopáusica humana (HMG) para inducción a ovulación. En segundo lugar se ha utilizado en la fase lútea del ciclo de FIV reduciendo el riesgo de SHO. ⁽²⁾

Al evaluar la combinación de inhibidores de aromatasa con inyecciones de gonadotrofinas, los resultados mostraron un descenso significativo, entre 45% a 55% de los requerimientos de gonadotrofinas. Las inyecciones de gonadotropina generan la mayor parte de los costos de tratamiento de FIV, por lo que potencialmente las menores dosis requeridas al asociar estas con un inhibidor de la aromatasa, como el letrozol, permitirán mayor acceso y menor costo en las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad. ⁽⁷⁾

Se investigó el uso de un inhibidor de la aromatasa para mejorar la respuesta a la estimulación ovárica en una cohorte de 12 pacientes con escasa y mala respuesta a la FSH definida como menos de 3 folículos de 1.8 cm de diámetro al momento del pico de hormona luteinizante o de la administración de gonadotropina coriónica humana. Los resultados demostraron que el agregar el inhibidor de la aromatasa, este actuó favorablemente sobre la respuesta ovárica a la FSH, al mismo tiempo que mejoró la respuesta endometrial. ⁽⁷⁾

En el 2012 se publicaron 7 ensayos controlados aleatorizados con letrozol, sólo dos evaluaron la adición de letrozol en pacientes con respuesta ovárica normal en estimulación para FIV o inyección intracitoplasmica de esperma (ICSI), estos demostraron mejores tasas de implantación y embarazo en el grupo de tratamiento con letrozol. Sin embargo los resultados no fueron estadísticamente significativos, debido al pequeño tamaño de la muestra. La mejoría en el grosor endometrial en el grupo de letrozol fue significativamente estadístico. ⁽²⁾

Cinco estudios aleatorizados con un total de 265 pacientes tratadas como pobres respondedoras, fueron aleatorizados para recibir letrozol combinado con gonadotropinas o gonadotropinas solas en protocolos de agonista y antagonista de GnRH, encontrando que la dosis de gonadotropinas usadas fue consistentemente menor en el grupo de letrozol en todos los ensayos.

En dos de ellos en los que se utilizó antagonista de GnRH las pacientes con tratamiento de letrozol mostraron tasas de embarazo similares. ⁽²⁾

Protocolos de mínima estimulación seguidos de la transferencia selectiva de un solo embrión, ha demostrado en estudios aleatorizados controlados que ha logrado una tasa similar de nacimientos al año cuando se compara con el FIV convencional con transferencia de dos embriones. El costo asociado a las complicaciones del embarazo ocasionadas por los embarazos múltiples resultado de los tratamientos de reproducción asistida podrían ser reducidos grandemente con el uso de protocolos de mínima estimulación con la transferencia electiva de un solo embrión así mismo podría reducir el la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica. La mínima estimulación implica mejoría en la calidad embrionaria y receptividad endometrial por el ambiente hormonal más fisiológico generado por la menor dosis de hormonas. ⁽⁴⁾

Letrozol para preservación de fertilidad en pacientes con cáncer de mama

El letrozol se ha utilizado para inducción de la ovulación en pacientes con cáncer de mama para preservación de fertilidad antes de iniciar la quimioterapia a través de criopreservación de embriones u ovocitos. Los beneficios que han sido reportados son la menor exposición a estrógenos, menor dosis de agonista de GnRH, menores niveles de estradiol y la ausencia de un riesgo de recurrencia del cáncer. Por lo que el letrozol puede ser esencial en el tratamiento de este tipo de pacientes. ⁽²⁾

Letrozol y el riesgo de anomalías congénitas.

Tulandi y col. ⁽²⁾ publicaron un estudio multicentrico canadiense en 2006 realizado para comparar los resultados neonatales de 911 bebes concebidos con CC o letrozol, 514 recién nacidos del grupo de letrozol y 397 en el de CC. Las malformaciones congénitas y anormalidades cromosómicas fueron de 14 de 514 en el grupo de letrozol (2.4%) y 19 de 397 en el grupo de CC (4.8%). La mayor tasa de malformaciones fue de 1.2 y 3% en el grupo de letrozol y CC respectivamente. Anomalías cardiacas fueron significativamente más altas ($P = 0.02$) en el grupo de CC (1.8%) vs el de letrozol (0.2%), por lo tanto se concluye no hay diferencia en las tasas generales de malformaciones congénitas mayores y menores entre recién nacidos concebidos después del uso de letrozol, pero podría existir un incremento en las alteraciones cardiacas al usar CC. ⁽²⁾

En el hospital "St. Mary's" en Montreal en un periodo de 25 meses se obtuvieron 171 nacimientos con el uso de letrozol, se realizó un estudio retrospectivo comparándolos con un grupo control encontrando que no hay diferencias en la presencia de malformaciones en ambos grupos ($p=0.002$). ⁽¹⁾

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo, en un grupo de pacientes sometidas a ciclo de Fertilización In Vitro con un esquema de estimulación a base de inhibidores de aromatasa atendidas en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana del CMN 20 DE del ISSSTE, en el periodo comprendido del 1º de Enero DE 2011 al 31 de Diciembre de 2014, con el objetivo principal: Describir las características y respuesta en las pacientes sometidas a inducción de la ovulación con letrozol, y conocer las tasas de embarazo bioquímico, de embarazo a término, características obstétricas y de los productos.

Además de conocer los factores asociados a la infertilidad de las pacientes incluidas, respuesta a la estimulación utilizada, conocer el número de ovocitos recuperados, tasa de fertilización, características embrionarias y número de embriones transferidos.

Se incluyeron a todas las pacientes sometidas a ciclo de FIV-TE estimuladas con inhibidores de aromatasa y gonadotropinas atendidas durante el periodo, las cuales tuvieran derechohabencia al ISSSTE, con expediente clínico completo de acuerdo a la NOM-168-SSA1-1998, con reportes de laboratorio iniciales, finales y reporte de ultrasonido Endovaginal, así como resultados del ciclo, excluyendo a todas aquellas con expediente clínico incompleto, con resultados de exámenes de laboratorio y gabinete fuera de la institución y aquellas que no concluyeron el ciclo de estimulación. Se eliminaron expedientes de pacientes que no se encontraron en el Expediente electrónico.

Se tomó del expediente clínico la antropometría de las pacientes, exploración física, antecedentes, diagnósticos y estudios de laboratorio, los cuales se colocaron en la hoja de recolección de datos.

Se obtuvo el IMC de la relación de peso y talla de la paciente con la expresión matemática: peso en kilogramos dividido entre talla en metros al cuadrado y se categorizó en normal IMC de 18-24.4kg/m², sobrepeso con IMC > 25kg/m² y obesidad con IMC >30kg/m².

De los ultrasonidos revisados en el expediente se tomó como basal aquel que se realiza en día 3 del ciclo menstrual realizando conteo folicular antral de cada ovario así como grosor endometrial, además se revisaron los ultrasonidos realizados a partir del día 8 para seguimiento endometrial y folicular.

El ciclo de estimulación con letrozol se realizó iniciando la estimulación ovárica con 5mg de letrozol en el día tres del ciclo por 5 días y posteriormente en día 5 u 8 del ciclo se aplicó FSHr a una dosis de 150 UI/día en todos los casos y LHr 75 UI/ día en algunos casos.

El antagonista se inicia cuando el folículo mayor alcanza un diámetro de 14 mm, a base de cetorelix a una dosis de 0.25 mg/día vía subcutánea, o en caso de no haber contado con antagonista se utilizó Indometacina a dosis de 150mg al día ambos se continuaron hasta el día del disparo. La dosis de gonadotropina se mantiene durante los días de administración del antagonista.

Al obtener al menos un folículo de 18mm se realizó el disparo a base de HCGr a dosis de 500mcg vía subcutánea dosis única o leuprorelina 2 mg vía subcutánea.

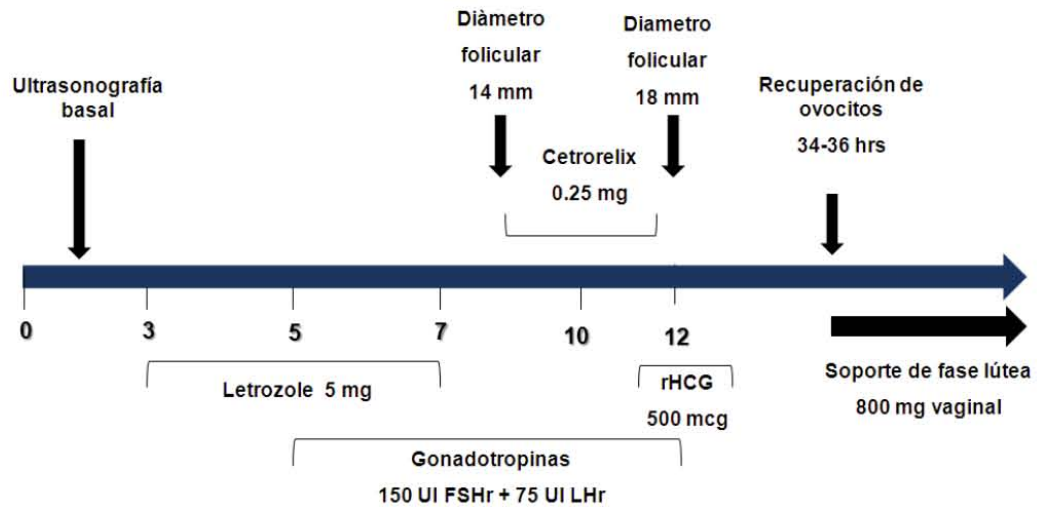
A las 36 horas posterior al disparo se realizó la captura folicular guiada por ultrasonografía transvaginal, definiendo como número total de ovocitos capturados a la cantidad de ovocitos obtenidos posterior a la aspiración folicular transvaginal, valorando el estado de maduración de los ovocitos se clasificó como ovocitos en vesícula germinal, metafase I y metafase II, posteriormente se obtuvo la muestra seminal y se capacitó según el manual de la OMS 2010, valorando al día 1 la tasa de fertilización mediante la presencia de dos pronúcleos y el número total de embriones obtenidos en día 2, 3 o 5 de desarrollo, clasificándolos de acuerdo a calidad embrionaria con una escala de 1 al 4, siendo la mejor calidad 1, valorado en día de 2 y 3 de desarrollo de los cuales se obtuvo el número de embriones disponibles para transferir los cuales tenían que tener una calidad adecuada para ser transferidos siendo máxima clasificación 3 para la transferencia y aquellos que llegaron a desarrollo de blasto.

A los 7 días de transferencia se tomó control hormonal para valorar la evolución del ciclo tomando en cuenta niveles de progesterona en ng/L y estradiol en pg/L y a los 14 días postcaptura se realizó estudio en sangre de hCG fracción b, considerándose como positiva los valores mayores de 10 UI/L y negativa menores a esto, se consideró como embarazo bioquímico cuando el Embarazo se diagnosticó sólo por la detección de HCG en suero y que no desarrolló un embarazo clínico y embarazo clínico al Embarazo diagnosticado con ecografía o por documentación clínica de al menos un feto con latido cardíaco. Se consideró también los embarazos que evolucionaron a aborto como aquellos se perdieron de forma espontánea antes de completadas las 20 semanas de edad gestacional (18 semanas después de la fecundación) o si la edad gestacional es desconocida, la pérdida de un embrión/feto de menos de 400 g.

Según la evolución del embarazo y de su resolución se tomó en cuenta la tasa de recién nacido vivo como el Número de nacimientos dividido entre el ciclo de transferencia de embriones, las semanas de gestación de los embarazos fue calculada por fecha de última regla al nacimiento del producto, y de estos se registró el peso y tallas del o los productos, sexo y APGAR al minuto y a los 5 minutos. También se revisó la vía de resolución mediante parto o cesárea así como la indicación de la misma.

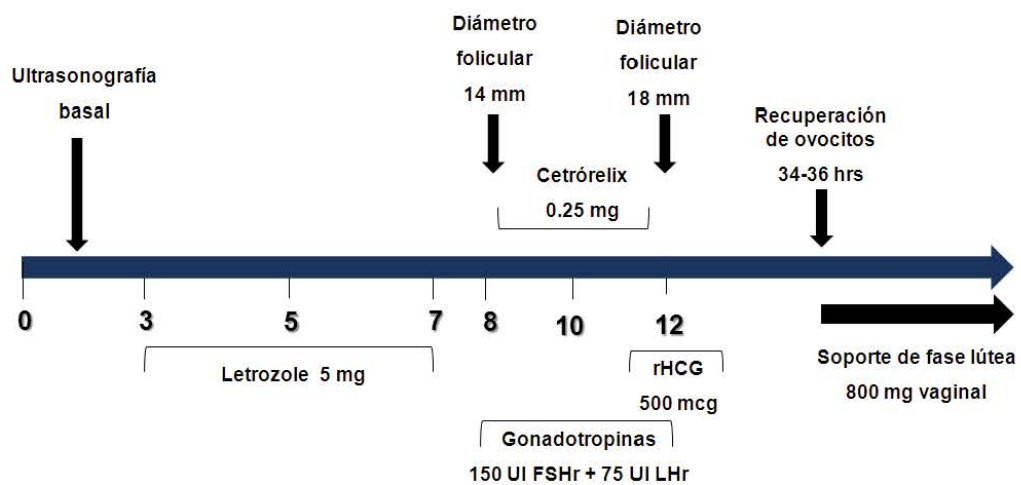
La información se capturo para constituir una base de datos en un sistema computarizado a través de programas Excel y posteriormente se realizo estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables en el programa SPSS.

Mínima estimulación A



A. Inicio de gonadotropinas el día 5

Mínima estimulación B



B. Inicio de gonadotropinas el día 8

RESULTADOS

Se obtuvo una lista total de 79 pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Biología de la Reproducción Humana del periodo del 1º de enero de 2011 al 31 de diciembre del 2014, de los cuales se eliminaron 3, uno no se encontró expediente electrónico, y los otros 2 por no contar con estimulación ovárica completa, quedando un total de 76 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión.

Se incluyeron un total de 76 pacientes, con un rango de edad entre 20 y 42 años y una media de 35.34 ± 4.07 años, el peso fluctuó entre 43 a 92 kg con una media de 62.7 ± 10.06 kg, el índice de masa corporal se encontró entre 16.67 y 35.25 kg/m², con una media de 24.66 ± 3.51 kg/m², dentro de los valores hormonales basales encontramos: FSH en día 3 del ciclo entre 1.37 a 16.1 mUI/mL media de 6.3 ± 2.09 , LH de 0.9 a 23 mUI/mL media de 4.09 ± 3.55 y finalmente estradiol con 19 a 106 pg/ml media de 49.74 ± 22.4 . En cuanto a la duración de la infertilidad se encontró un mínimo de 2 años y máximo 5 con media de 5.40 ± 2.64 . Cuadro 1

Cuadro 1. Características Generales

Característica	Media	Mediana
	(n=76)	
Edad (Años)	35.34 ± 4.07	35.34
Peso (Kg)	62.71 ± 10.06	60.5
IMC (kg/m ²)	24.66 ± 3.5	24.03
Años de Infertilidad	5.4 ± 2.6	5
Niveles Basales de FSH (mUI/mL)	6.3 ± 2.99	5.70
Niveles Basales de LH (mUI/mL)	4.09 ± 3.55	3.35

* Se reporta Media, DE: desviación estándar y mediana

En relación a los principales factores asociados a causa de infertilidad se encontraron como principales diagnósticos a la oclusión tubaria bilateral como factor tuboperitoneal, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, factor masculino, baja reserva ovárica, factor uterino, endocrino e inexplicable como mas frecuente y solo 1 caso de tuberculosis genital y perdida gestacional recurrente, con una frecuencia como se muestra en el cuadro 2.

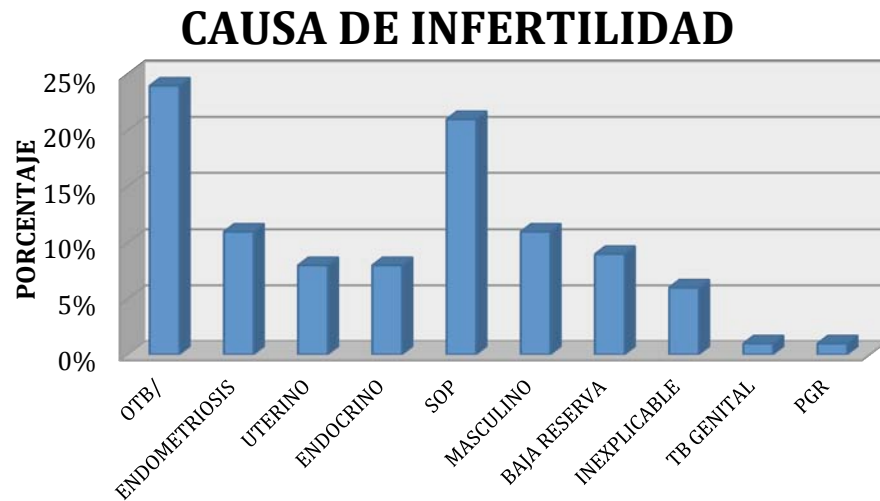
Cuadro 2. Factor asociado a causa de infertilidad

Factor Alterado	Frecuencia (n=76)	Porcentaje
OTB/Tuboperitoneal	18	24%
SOP	16	21%
Endometriosis	8	11%
Masculino	8	11%
Baja Reserva Ovárica	7	9%
Uterino	6	8%
Endocrino	6	8%
Inexplicable	5	6%
Tuberculosis Genital	1	1%
Perdida Gestacional Recurrente	1	1%

* Se reporta Frecuencia y porcentaje

Grafica 1 . Factor asociado a causa de infertilidad

□



La distribución de las pacientes según el IMC fue Bajo peso en el 1%, normal en 62%, sobrepeso 21%, y obesidad en 7%. Cuadro 3.

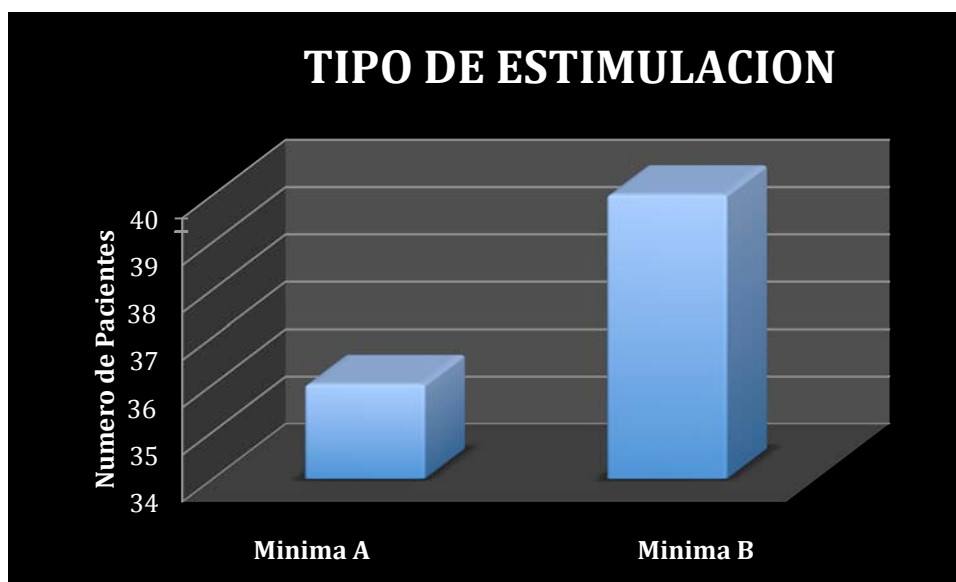
Cuadro 3. Distribución del peso de pacientes*

Característica	Frecuencia (n=76)	Porcentaje
Bajo peso	1	1%
Normal	47	62%
Sobrepeso	21	28%
Obesidad	7	9%

• De acuerdo al IMC: índice de masa corporal

Todas la pacientes se sometieron a un esquema de estimulación con letrozol y gonadotropinas donde se inicio FSH y LH en día 5 o día 8 del ciclo a las cuales se nombro como mínima estimulación A cuando iniciaba en día 5 y mínima B en día 8 encontrando la siguiente categorización de grupos 36 para Mínima A y 40 Para mínima B. Grafica 2.

Grafica 2 Pacientes con ciclo de estimulación Mínima A y B



De acuerdo al día de inicio de Gonadotropinas

En la respuesta ovárica a la estimulación encontramos que a duración de la estimulación hasta alcanzar, al menos, un folículo maduro (≥ 18 mm) fue: la media de 9.69 ± 2.02 , con mínimos y máximos de 5 a 16 días. En relación con el desarrollo folicular durante la estimulación ovárica, el número de folículos maduros (diámetro medio folicular de ≥ 18 mm) el día que se decidió el disparo, la media fue de 3.63 ± 2.38 mm. En cuanto a los niveles hormonales el día de disparo tenemos que la LH se encontro con una media de 5.68 ± 6.7 mUI/mL, el Estradiol en 760.2 ± 686.5 pg/ml y la progesterona en 1.76 ± 2.06 ng/dl. (Cuadro 2)

Cuadro 4. Respuesta Ovárica a la Estimulación*

Variable	Media	Mediana (n=76)	Rango
Días de estimulación	9.69 ± 2.02	10	5-16
Folículos maduros al día del disparo ≥ 18 mm	3.63 ± 2.38	3	1-14
Grosor endometrial (mm)	8.56 ± 1.94	8	4-16
LH disparo (mUI/mL)	5.68 ± 6.7	3.1	0.6-47
E2 disparo (pg/ml)	760.2 ± 686.5	537	35-3420
P4 disparo (ng/dl)	1.76 ± 2.06	1.1	0.2-10

* Se reporta Media, DE: desviación estándar y mediana

En cuanto al numero de ovocitos capturados, encontramos que se obtuvo una media de 4.25 ± 4.1 . Con un porcentaje de recuperacion ovocitaria del 77.79%. El porcentaje de ovocitos maduros (metafase II) capturados fue mayor con un 73% (230-315) con una media de 3.10 ± 3.09 en relación a ovocitos metafase I que fue del 27% (86/315) con media de 1.16 ± 2.04 y en cuanto a vesícula germinal no se obtuvo ninguno. Cuadro 5

Cuadro 5. Características de los Ovocitos Capturados *

Variable	Media	Mediana (n=76)	Rango
Ovocitos capturados	4.25 ± 4.1	3	0-22
Ovocitos Metafase I	1.16 ± 2.04	0	0-11
Ovocitos Metafase II	3.10 ± 3.09	2	0-14
Ovocitos Vesícula Germinal	0 ± 0	0	0

* Se reporta Media, DE: desviación estándar y mediana

De los ovocitos obtenidos encontramos que la tasa de fertilización tanto en FIV como ICSI fue de 72.6% (229/315) con una media de 3.09 ± 2.39 , de los cuales presentaron arresto embrionario el 51.9% (119/229) media de 1.60 ± 2.31 y de los restantes se encontraron disponibles para transferir el 40.1% (92/229) media de 1.24 ± 1.03 . Cuadro 6.

Cuadro 6. Características de Fertilización y embriones transferidos *

Variable	Media	Mediana (n=76)	Rango
Ovocitos capturados	4.25 ± 4.1	3	0-22
Ovocitos Fertilizados	3.09 ± 2.39	2	0-14
Embriones Arrestados	1.60 ± 2.31	1	0-12
Embriones Transferidos	1.24 ± 1.03	1	0-3

* Se reporta Media, DE: desviación estándar y mediana

De los ciclos en los que se realizo transferencia embrionaria se encontro que la tasa de embarazo con HCG fraccion B positiva fue de 27% (14/52), la de embarazo clinico de embriones transferidos fue de 23% (12/52), de estos encontramos una tasa de aborto del 1.92% (1/52) y finalmente la tasa de cancelacion de transferencia fue de 31.5% (24/76).

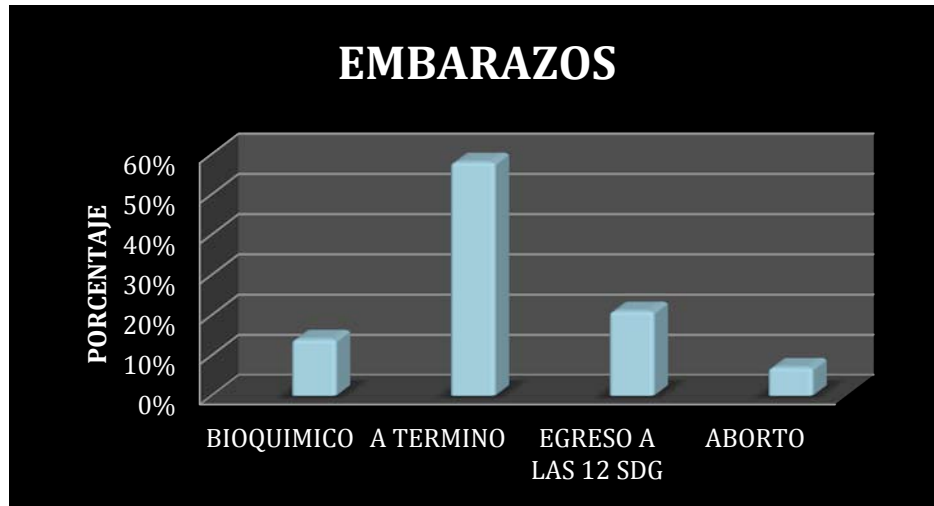
De todos los embarazos obtenidos encontramos que presentaron la siguiente distribución respecto al tipo de embarazo y su evolución. Cuadro 7, Grafica 3

Cuadro 7. Características de los embarazos y evolución *

Tipo De Embarazo	Frecuencia	Porcentaje
Bioquímico	2	14%
A termino	8	58%
Egreso a las 12 SDG	3	21%
Aborto	1	7%
Total De Embarazos	14	100%

* Se reporta Frecuencia y porcentaje

Grafica 3 Características de los embarazos y evolución



De los embarazos que llegaron a termino encontramos una tasa de recién nacidos vivos de 8.6%.

De los cuales todos los embarazos fueron resueltos por cesárea con la principal indicación de oligohidramnios, embarazo gemelar y trabajo de parto pretermino, de los cuales obtuvimos los siguientes datos respecto al nacimiento de los productos como son sexo, peso y APGAR como se muestra en el cuadro 8.

Cuadro 8. Características de los embarazos y productos al nacimiento

SDG	Numero De Fetos	Resolución	Diagnostico	Peso 1 En Kg	Peso 2 En Kg	APGAR 1	APGAR 2	Sexo1	Sexo 2
36	Gemelar	Cesárea	Gemelar	2547	2578	8/9	8/9	Masculino	Femenino
36	Gemelar	Cesárea	TDP	1029	1340	7/9	7/9	Masculino	Masculino
37	Gemelar	Cesárea	Gemelar	2600	2659	8/9	8/9	Masculino	Masculino
37	Único	Cesárea	Oligohidramnios	2700	0	8/9	NA	Femenino	NA
38	Único	Cesárea	Oligohidramnios	2650	0	7/9	NA	Masculino	NA
39	Único	Cesárea	Oligohidramnios	3610	0	7/9	NA	Masculino	NA
34	Único	Cesárea	TDP Pretermino	1760	0	8/9	NA	Femenino	NA
38	Único	Cesárea	Oligohidramnios	3624	0	7/8	NA	Masculino	NA

▪ NA no aplica

DISCUSIÓN

Los inhibidores de aromatasa son drogas utilizadas para el tratamiento de cáncer de mama, pero en la última década muchos reportes apoyan su uso como agentes para inducción a la ovulación.⁽⁸⁾ Muchos estudios han probado su efecto en pacientes con anovulación o infertilidad inexplicable así como co-tratamiento en ciclos de FIV/ICSI, solos o combinados con otros agentes para inducción de ovulación en diferentes esquemas de tratamiento y dosis.⁽⁸⁾

En el presente estudio se utilizó letrozol como co-tratamiento para estimulación ovárica en ciclos de FIV-TE, realizándose el estudio en 76 pacientes, utilizando dos esquemas para el inicio de las gonadotropinas, en día 5 u 8 del ciclo otorgándoles el nombre de mínima A y mínima B respectivamente, de las cuales 36 pacientes tuvieron estimulación Mínima A y 40 mínima B.

En la literatura se han reportado esquemas de estimulación ovárica en pacientes con diagnósticos como síndrome de ovario poliquístico, pobres respondedoras y normorespondedoras^(3,8) en la población estudiada encontramos dichos diagnósticos y otros con los siguientes porcentajes OTB 24%, SOP 21%, endometriosis y factor masculino en 11%, uterino y endocrino en 8%, baja reserva ovárica en 9%, inexplicable en 6% y en 1 % pérdida gestacional recurrente y tuberculosis genital, por lo que se puede considerar que los inhibidores de aromatasa pueden ser utilizados en ciclos de estimulación ovárica para cualquier paciente que requiera ciclos de fertilización in vitro. Aunque en pacientes que pudiera tener mejor efecto es en aquellas que cursan con SOP y pobres respondedoras ya que podría reducir la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica y puesto que la mínima estimulación implica mejoría en la calidad embrionaria y receptividad endometrial por el ambiente hormonal más fisiológico generado por la menor dosis de hormonas^(4, 8,9).

En relación a la respuesta ovárica algunos estudios mencionan que pacientes que reciben letrozol tienen un mayor número de ovocitos capturados en pacientes pobres respondedoras (6.1 vs 4.3) y una mayor tasa de implantación (25% vs 9.4%), además de que las concentraciones séricas de E2 posterior al disparo con hCG fue significativamente menor comparado con placebo, lo mismo en relación a los niveles de LH.⁽⁹⁾ Además de que al evaluar la combinación de inhibidores de aromatasa con inyecciones de gonadotropinas, los resultados mostraron un descenso significativo, entre 45% a 55% de los requerimientos de gonadotropinas⁽⁷⁾ Así como resultados han demostrado que el agregar el inhibidor de la aromatasa, este actuó favorablemente sobre la respuesta ovárica a la FSH, al mismo tiempo que mejoró la respuesta endometrial.⁽⁷⁾ En el actual estudio observamos que los días de estimulación tuvieron un promedio de 9.69 días totales con letrozol y gonadotropinas, utilizando en promedio dosis de FSHr en los ciclos de mínima A de 1050 UI y en Mínima B 600 UI por lo que podemos mencionar que los requerimientos de gonadotropinas son menores comparadas con los ciclos convencionales o con dosis altas de gonadotropinas, además de esto logramos observar que la cantidad de folículos maduros en el día de disparo fue en promedio de 3.63 ± 2.38 esto en

relación a como se menciona en general se pretende alcanzar inclusive hasta desarrollos monofoliculares pero a pesar de que no fue así tenemos menor cantidad de folículos comparado con los ciclos convencionales con lo que inferimos tengan mejor calidad, se menciona también que el endometrio presenta mejor grosor respecto al uso solo de gonadotropinas o combinaciones con citrato de clomifeno, lo cual lo vemos reflejado en que la media de grosor endometrial obtenido fue de 8.56 ± 1.94 mm lo cual es adecuado para presentarse la implantación. Además de lo anterior como se menciona previamente también se observaron niveles serios de E2 y LH desde el disparo en niveles menores a los ciclos convencionales en medias de 760.2 ± 686.5 pg/ml para el estradiol y 5.68 ± 6.7 mUI/mL para LH. En cuanto a los niveles de progesterona el día del disparo estos presentaron un promedio de 1.76 ± 2.06 ng/dl lo cual es adecuado para llevar a cabo una transferencia embrionaria con resultado exitoso puesto que como se menciona en publicaciones los niveles elevados de progesterona afectan la tasa de implantación.

En referencia a la recuperación ovocitaria encontramos una media de 4.25 ± 4.1 . Con un porcentaje de recuperación ovocitaria del 77.79%. dentro de los cuales el porcentaje de ovocitos maduros (metafase II) capturados fue mayor con un 73% (230-315) con una media de 3.10 ± 3.09 en relación a ovocitos metafase I que fue del 27% (86/315) con media de 1.16 ± 2.04 lo que es adecuado para un ciclo de mínima estimulación como lo menciona el Glosario de Terminología en Técnicas de Reproducción Asistida ⁽¹⁰⁾ sobre la obtención de 3 ovocitos aunque en este caso fue ligeramente mayor no se obtuvo gran cantidad como sucede en los ciclos convencionales, en relación a que se obtuvieron mayor cantidad de ovocitos maduros podemos considerar que la tasa de fertilización será adecuada.

En cuanto a las tasas de fertilización existen múltiples estudios que las reportan desde un 63.3 % ^(12,13) hasta 97.2% para mínima estimulación en el presente estudio encontramos un 72.6% con lo que la tasa de fertilización es adecuada y comparable a lo reportado en la literatura. Valorando la tasa de embarazo clínico también existen variaciones reportadas, desde un 12.3% ⁽¹⁵⁾ hasta un 50% ⁽¹²⁾ en ciclos con letrozol mas gonadotropinas y en ciclos convencionales de 5 a 47%, ⁽¹⁶⁾ en nuestra población observamos que esta tasa fue del 23% considerando también como una tasa adecuada.

De los embarazos obtenidos encontramos que solo el 7% presento aborto, el 21 % no se dio seguimiento mas allá de las 12 SDG puesto que se egreso del servicio y el 58% de los embarazos llegaron a termino y sin presentar malformaciones cardiacas o de otro tipo como había sido reportado en la literatura donde se menciona que comparado con el citrato de clomifeno presenta menor riesgo de malformaciones en algunos estudios desde un 2.4% vs 4.8% hasta 1.8% vs 0.2% ⁽²⁾ y refiriendo también que el uso de letrozol es muy seguro para los recién nacidos. ⁽⁸⁾ lo cual coincide con el estudio realizado en esta población donde no se obtuvo ninguna malformación. En cuanto al bienestar del recién nacido en la mayoría de ellos la valoración APGAR se encontró en parámetros normales aunque como se presentaron algunos casos de embarazo gemelar la interrupción se tuvo que realizar a las 36 SDG pero con adecuados resultados perinatales.

CONCLUSIÓN

El uso de inhibidores de aromatasa como lo es el letrozol en ciclos de fertilización in vitro aun sigue siendo controversial, pero existen evidencias que apoyan su uso, sobre todo en preservación de la fertilidad en aquellas pacientes que presentan algún tipo de cáncer dependiente de estrógenos como lo es el cáncer de mama, pero debemos considerar también que pueden tener un rol importante en aquellas paciente pobres respondedoras puesto que debido a su mecanismo de acción mejoran la calidad embrionaria y la receptividad endometrial lo cual representa a que pueden tener mejores tasas de embarazo, también en aquellas pacientes con riesgo a presentar síndrome de hiperestimulación ovárica ya que limita el desarrollo folicular en ocasiones siendo monofolicular y presenta niveles de estradiol menores a los que se presentan en ciclos convencionales después del disparo con hCG, otras pacientes la cuales también se benefician con su actividad farmacológica son aquellas que cursan con endometriosis.

Por otro lado contamos también con la seguridad que el fármaco puede ser utilizado sin que aumente la posibilidad de malformaciones en los productos de ciclos estimulados con letrozol puesto que inclusive se presenta en menor riesgo que el citrato de clomifeno.

En el presente estudio observamos que la respuesta a la estimulación, las tasas de fertilización y de embarazo clínico son comparables a lo reportado por la literatura, considerando que el letrozol es un fármaco adecuado para la estimulación ovárica en ciclos de fertilización in vitro, además de que disminuye los requerimientos totales de gonadotropinas haciendo los ciclos menos costosos en comparación a los convencionales y teniendo los mismos resultados en tasas de embarazo clínico, por lo cual en un futuro debería ser considerado como una alternativa adecuada para ciclos de FIV-TE tanto solo como en combinación con gonadotropinas, aun así para obtener mejores conclusiones y resultados de eficacia en el uso de estos esquemas de estimulación debe realizarse estudios randomizados y con un mayor numero de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. - The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins. M. M. Biljan, R. Hemmings, N. Brassard. Montreal Fertility Centre, Montreal, PQ, Canada; St. Mary's Hospital, Montreal, PQ, Canada; Université Laval, Québec, PQ, Canada. Tuesday, October 18, 2005, FERTILITY & STERILITY S95
2. Current evidence supporting "letrozole" for ovulation induction, Journal of Human Reproductive Sciences / Volume 6 / Issue 2 / Apr - Jun 2013
3. The Use of Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction and Superovulation, Mary Ellen Pavone and Serdar E. Bulun, J Clin Endocrinol Metab, May 2013, 98(5):1838–1844
4. - Aromatase inhibitors for ovulation induction and ovarian Stimulation, Vivian Chi Yan Lee*,† and William Ledger* Clinical Endocrinology (2011) 74, 537–546
5. Inhibidores de la aromatasa para pacientes subfértiles con síndrome de ovario poliquístico. Sebastian Franik, Jan AM Kremer, Willianne LDM Nelen, Cindy Farquhar. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 2.
- 6.- Diagnóstico y tratamiento de la anovulación Ginecol Obstet Mex 2011;79 (11):683-696
7. potential of aromatase inhibitors for ovulation and superovulation in infertile women. Mitwally MF y Casper RF, Drugs 66 (17): 2149-2160, 2006
8. Aromatase inhibitors in stimulated IVF cycles, Evangelos G Papanikolaou, Nikolaos P Polyzos, Peter Humaidan, George Pados, Ernesto Bosch, Herman Tournaye and Basil Tarlatzis. Papanikolaou et al. Reproductive Biology and Endocrinology 2011, 9:85
9. The use of aromatase inhibitors in in vitro fertilization, Juan A. Garcia-Velasco, M.D ,Fertility and Sterility, Vol. 98, No. 6, December 2012
10. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009† F. Zegers-Hochschild^{1,9}, G.D. Adamson², J. de Mouzon³, O. Ishihara⁴, R. Mansour⁵, K. Nygren⁶, E. Sullivan⁷, and S. van der Poel⁸ on behalf of ICMART and WHO Human Reproduction, Vol.24, No.11 pp. 2683–2687, 2009
11. Efecto de la administración de LH recombinante en día 5 contra día 8 en ciclos de estimulación ovárica, Juan Enrique González-Becerra, Jesús Daniel Moreno-García, Zoé Gloria Sondón-García, Miguel Ángel Regalado Hernandez, Ginecol Obstet Mex 2013;81:440-447

12. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: a pilot study. Verpoest WM, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Smitz J, Van SA, Devroey P. *Reprod Biomed Online* 2006, 13:166-172.
13. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study, Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillen A, Duque L, Requena A, Pellicer A. *Fertil Steril* 2005, 84:82-87.
14. Use of aromatase inhibitors in poor-responder patients receiving GnRH antagonist protocols, Ozmen B, Sonmezer M, Atabekoglu CS, Olmus H. *Reprod Biomed Online* 2009, 19:478-485.
15. GnRH antagonist/letrozole versus microdose GnRH agonist flare protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization, Davar R, Oskouian H, Ahmadi S, Firouzabadi RD. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010, 49:297-301.
16. National Summary Report 2012, Assisted Reproductive Technology, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion Division of Reproductive Health, Noviembre de 2014