



Comparación de la eficacia de citrato de clomifeno vs letrozol en mujeres con infertilidad por síndrome de ovario poliquístico

Salazar-Ortiz DY,¹ Rodríguez-Antonio M,² Contreras-Carreto NA³

Resumen

OBJETIVO: comparar la eficacia de letrozol vs citrato de clomifeno en mujeres con infertilidad por síndrome de ovario poliquístico.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio prospectivo, con asignación al azar, simple, efectuado en pacientes atendidas en el Hospital de la Mujer de la Ciudad de México, con síndrome de ovario poliquístico a quienes se indicaron inductores de la ovulación con seguimiento por ultrasonido transvaginal los días 6, 9 y 12 del ciclo menstrual para evaluar el crecimiento folicular y endometrial y su éxito con embarazo.

RESULTADOS: se estudiaron 24 pacientes, de 31.7 ± 5.7 años, divididas en dos grupos: el A integrado por 12 pacientes tratadas con letrozol y el B por 12 pacientes tratadas con citrato de clomifeno. Número de ciclos para lograr el embarazo en el grupo A: 1.3 ± 0.5 y en el grupo B: 1.1 ± 0.4 (ME \pm DE); número de esquemas para conseguir el embarazo en el grupo A: 1.2 ± 0.4 y en el grupo B: 1.1 ± 0.4 ; crecimiento endometrial en el grupo A: 8.7 ± 1.8 , en el grupo B: 8.2 ± 0.9 y para éxito del embarazo 16.6% para el grupo A, y 0% para el grupo B. Número de ciclos para lograr el embarazo ($p = 0.07$); número de esquemas para conseguir el embarazo ($p = 0.33$); crecimiento folicular ($p = 0.28$); número mayor de folículos producidos en el ciclo ($p = 0.46$); crecimiento endometrial ($p = 0.03$), éxito del embarazo ($p = 0.01$).

CONCLUSIÓN: el letrozol no tuvo mayor eficacia con respecto al citrato de clomifeno que a pesar del menor crecimiento endometrial se consiguió el embarazo.

PALABRAS CLAVE: anovulación, síndrome de ovario poliquístico, letrozol, citrato de clomifeno, inducción de la ovulación.

¹División de Ginecología y Obstetricia.

²Servicio de Infertilidad.

³División de Enseñanza e Investigación.
Hospital de la Mujer, Ciudad de México.

Recibido: mayo 2016

Aceptado: septiembre 2016

Correspondencia

Nilson Agustín Contreras Carreto
itzmard@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Salazar-Ortiz DY, Rodríguez-Antonio M, Contreras-Carreto NA. Comparación de la eficacia de citrato de clomifeno vs letrozol en mujeres con infertilidad por síndrome de ovario poliquístico. Ginecol Obstet Mex. 2016 nov;84(11):696-703.



Ginecol Obstet Mex. 2016 November;84(11):696-703.

Comparation clomiphene citrate and letrozole for induction of ovulation and pregnancy its effectiveness in patients with infertility.

Salazar-Ortiz DY,¹ Rodríguez-Antonio M,² Contreras-Carreto NA³

Abstract

OBJECTIVE: To compare the efficacy of letrozole vs. clomiphene citrate (CC) in women with infertility due to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) treated at the Hospital for Women.

MATERIAL AND METHODS: Single prospective randomized study in patients with PCOS who were given inducing ovulation and monitoring was performed by transvaginal ultrasound on 6, 9 and 12 of the menstrual cycle to assess follicular and endometrial growth and success with pregnancy.

RESULTS: The groups were composed of 24 patients, 31.7 ± 5.7 years. Group A was composed of 12 patients for treatment with letrozole and 12 patients with CC to the B group. Number of cycles to achieve pregnancy group 1.3 ± 0.5 and 1.1 ± 0.4 in group B (ME \pm SD); number of schemes to achieve pregnancy group ± 1.2 0.4 ± 1.1 and 0.4 group B; endometrial growth group 1.8 ± 8.7 , 8.2 ± 0.9 in group B and pregnancy success 16.6% for group A, and 0% for group B. Number of cycles to achieve pregnancy ($p = 0.07$); number of schemes to achieve pregnancy ($p = 0.33$); follicular growth ($p = 0.28$); greater number of follicles produced in the cycle ($p = 0.46$); endometrial growth ($p = 0.03$), pregnancy success ($p = 0.01$).

CONCLUSION: Letrozole had no more efficacious than CC who despite having presented a lower endometrial growth achieved success with pregnancy.

KEY WORDS: Anovulation; Polycystic ovary síndrome; Letrozole; Clomiphene citrate; Ovulation induction

¹División de Ginecología y Obstetricia.

²Servicio de Infertilidad.

³División de Enseñanza e Investigación.
Hospital de la Mujer, Ciudad de México.

Correspondence

Nilson Agustín Contreras Carreto
itzmard@yahoo.com.mx

ANTECEDENTES

La anovulación es la principal causa de infertilidad, como factor único o asociado a otros, incluso en 30-40% de los casos.¹ El citrato de clomifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos y es la medicación

prescrita con más frecuencia para tratar la anovulación. Se administra por vía oral y es relativamente seguro y de bajo costo, su indicación se relaciona con efectos adversos, como: cambios negativos en el endometrio y el moco cervical debido a la disminución del número de receptores estrogénicos, lo que puede afectar la

implantación después de la inducción exitosa de la ovulación.² Sin embargo, los resultados son heterogéneos en los diversos estudios realizados.

Los inhibidores de la aromatasa son una clase más nueva de fármacos indicados a partir del 2001 para la inducción de la ovulación.³ Durante los últimos diez años, la bibliografía internacional apunta que el letrozol podría ser tan eficaz como el citrato de clomifeno.

Los inhibidores de la aromatasa tienen una vida media de 48 horas, mientras que el citrato de clomifeno de 5 días, lo que ha llevado a pensar que letrozol tiene menos efectos adversos en los tejidos diana de los estrógenos, en el endometrio y el cuello uterino.⁴

En un metanálisis de Cochrane (2014) se revisaron 25 ensayos controlados, con asignación al azar, en los que letrozol parece mejorar la tasa de nacidos vivos y de embarazo en las pacientes subfértiles, con anovulación. Sin embargo, se menciona que la calidad de estas pruebas es baja y debe tenerse cuidado al interpretar los resultados de la revisión.⁵

En otro metanálisis efectuado en 2011, en el Hospital Carlos Van Buren, Santiago de Chile, se incluyeron seis ensayos controlados, con asignación al azar, que incluyeron 841 pacientes. Se observó que letrozol se asoció con menor número de folículos maduros por ciclo ($p < 0,001$) versus con citrato de clomifeno. No hubo diferencias significativas en la tasa de embarazo (RR 0.97; IC 95%: 0.79 a 1.18), la tasa de aborto (RR 1.3; IC 95%: 0.4 a -3.9) y la tasa de embarazo múltiple (RR 0.3; IC 95%: 0.0 a -1.7) entre los dos grupos.⁶ El objetivo de este estudio consistió en determinar el éxito al conseguir el embarazo en pacientes con infertilidad por síndrome de ovario poliquístico a quienes se trató con letrozol vs citrato de clomifeno.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, con asignación al azar, simple, comparativo, efectuado en pacientes con infertilidad por síndrome de ovario poliquístico atendidas en el Hospital de la Mujer de la Ciudad de México entre el 1 de octubre de 2014 y el 31 de marzo de 2015. Los grupos de pacientes se determinaron al azar, con muestreo al azar, simple. Las pacientes tratadas con letrozol (grupo A) y las pacientes no tratadas con citrato de clomifeno (grupo B).

Variables de estudio: edad, embarazos, tipo de infertilidad, vía de terminación de los embarazos previos, tratamiento con citrato de clomifeno o inhibidores de la aromatasa.

Criterios de inclusión: mujeres con infertilidad por síndrome de ovario poliquístico diagnosticado por criterios del consenso de Rotterdam del 2003:⁷ 1) oligo-ovulación, 2) signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, 3) ovario poliquístico a la ecografía transvaginal, con establecimiento del diagnóstico con dos de estos tres criterios; edad entre 18 y 39 años, con un período de infertilidad más o menos mayor a dos años; concentraciones de FSH ≤ 12 U/L y de prolactina sérica en límites normales en la fase folicular temprana, TSH y T4 en parámetros normales; pacientes examinadas por ultrasonido, laparoscopia e histeroscopia para descartar alteraciones anatómicas antes del tratamiento.

Criterios de exclusión: coexistencia de alguna otra enfermedad agregada, un folículo residual al momento del ultrasonido endovaginal el día 3 del ciclo menstrual. En las pacientes con tratamientos previos con citrato de clomifeno se espera un período sin tratamiento de dos meses antes de iniciar el ciclo con letrozol, para eliminar cualquier efecto postratamiento.

En las pacientes del grupo A se administraron por vía oral, 2.5 mg al día, durante 5 días, a partir



del tercer día del ciclo menstrual espontáneo o inducido con progesterona y en el grupo B 100 mg al día durante 5 días, a partir del tercer día del ciclo menstrual. Se continuó la supervisión con ecografía transvaginal los días 6, 9 y 12 del ciclo menstrual. Se consideró buena respuesta cuando al menos un folículo maduro alcanzó ≥ 18 mm de diámetro. Cuando el folículo dominante alcanzó ≥ 18 mm, entre el día 12-14 del ciclo, se les administraron 10,000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG) y se les indicó coito programado. Dos semanas después de la ovulación se cuantificó la hGC para corroborar embarazo.

El embarazo clínico se definió como la detección de al menos un saco gestacional mediante ultrasonido transvaginal, seis semanas después de la inseminación.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS[®]) versión 20.0 para Windows[®], prueba de hipótesis para muestras independientes, con t de Student pareada.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 24 pacientes con media de edad global de 31.7 ± 5.7 años, con límites de 25 y 34 años. Con respecto al tipo de infertilidad de las pacientes en estudio en 41% (n = 9) fue primaria y en 59% (n = 13) secundaria.

Por lo que se refiere a los antecedentes de embarazo: 45.4% (n = 10) eran nuligestas, y 54.6% multigestas. La media de aborto fue de 0.5 ± 0.5 , con límites de 0 y 1 aborto. Para parto la media fue de 0.1 ± 0.3 , con límites de 0 y 1. Para cesárea, la media fue de 0.08 ± 0.2 con límites de 0 y 1. Ninguna paciente tuvo antecedente de embarazo ectópico.

El grupo A se integró con 45.8% (n = 11) de las pacientes y el B con 54.2% (n = 13). Se elimi-

naron dos pacientes del grupo B: una de ellas porque la edad sobrepasaba la indicada en los criterios de inclusión, otra tuvo un padecimiento agregado, diferente al síndrome de ovario poliquístico. Quedaron 12 pacientes en el grupo A y 12 en el B.

Para el número de ciclos administrados en el grupo A, la media fue de 1.3 ± 0.5 y para el B de 1.1 ± 0.4 , con límite mínimo de 1 y máximo de 2 ciclos. De éstos 72.7% para un solo ciclo (n = 16) y 27.2% para dos ciclos (n = 6) (Figuras 1 y 2).

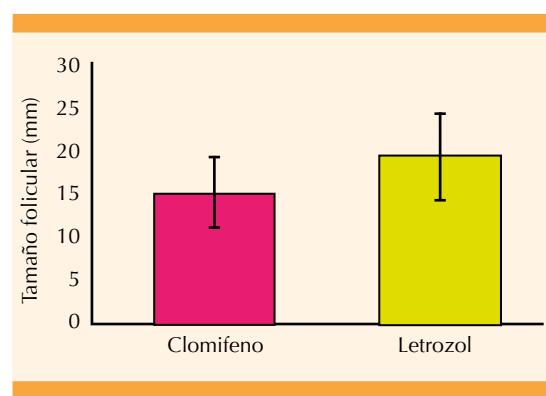


Figura 1. Tamaño folicular promedio en pacientes tratadas con citrato de clomifeno o letrozol. Pacientes tratadas con letrozol 15.1 ± 3.9 y con citrato de clomifeno 19.1 ± 4.9 (MD \pm DE).

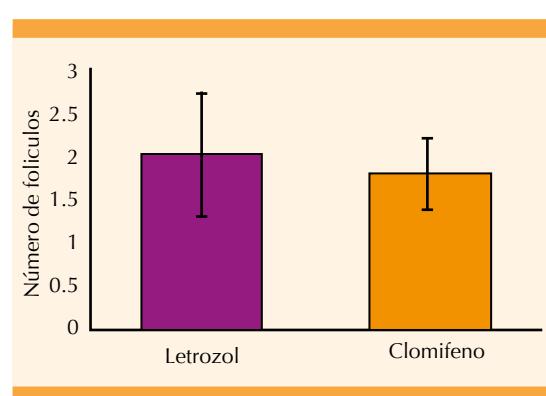


Figura 2. Número de folículos producidos en el ciclo. Pacientes tratadas con letrozol 2.0 ± 0.7 y con citrato de clomifeno 1.8 ± 0.4 (MD \pm DE).

Del crecimiento folicular se midieron: el de los folículos los días 6, 9 y 12 del ciclo; para el día 6 se encontró que 100% de los folículos tenían un diámetro de 6 a 10 mm; para el día 9, 21.8% ($n = 7$) midieron de 6 a 10 mm, 50% ($n = 11$) midieron 11-17 mm, y 18.2% ($n = 4$) midieron más de 18 mm de diámetro; para el día 12 del ciclo 50% ($n = 11$) midieron 11-17 mm y 50% ($n = 11$) midieron más de 18 mm (Figuras 3 y 4).

Para el tamaño máximo de los folículos en el grupo A se encontró una media de 15.0 ± 3.9 mm y para el grupo B de 19.1 ± 4.9 mm.

Para el número de folículos producidos 22.7% ($n = 5$) tuvieron crecimiento de un folículo, 63.6% ($n = 14$) dos folículos, y 13.6% ($n = 3$) 3 folículos, con una media para el grupo A de 2.0 ± 0.7 y para el B de 1.8 ± 0.4 .

En cuanto al tamaño del endometrio 81.8% ($n = 18$) tuvieron crecimiento endometrial menor a 10 mm y 18.18% ($n = 4$) mayor de 10 mm, con una media para el grupo A de 8.7 ± 1.8 y para el B de 8.2 ± 0.9 .

La media de gestaciones en el grupo B fue de 0.1, con 2 pacientes con embarazo exitoso y en

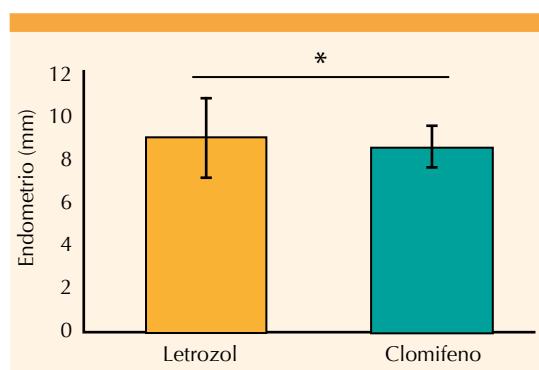


Figura 3. Crecimiento del endometrio. Pacientes tratadas con letrozol: media de 8.7 ± 1.8 para citrato de clomifeno y 8.2 ± 0.9 ($p < 0.05^*$) para letrozol.

el grupo A 12 pacientes sin logro del embarazo (Figura 5).

En efectos secundarios se encontró: del total 40.9% ($n = 9$) sufrió bochornos y distensión abdominal. En el grupo A 41.6% ($n = 5$) tuvo bochornos y distensión abdominal, y en el grupo B 33.3% ($n = 4$) experimentó síntomas, con una media para el grupo A de 2.6 y para el B de 2.5 efectos secundarios. Ninguna paciente tuvo síndrome de hiperestimulación ovárica ni embarazos múltiples.

Se aplicó la prueba t de Student para comparar a los dos grupos con las siguientes variables: número mayor de ciclos para lograr el embarazo sin significación estadística ($p = 0.07$); necesidad de más esquemas para lograr el embarazo sin significación estadística ($p = 0.33$); crecimiento folicular sin significación estadística ($p = 0.28$); número mayor de folículos producidos en el ciclo sin significación estadística ($p = 0.46$); se advirtió significación estadística en la variable crecimiento endometrial ($p = 0.03$) y para éxito del embarazo ($p = 0.01$).

DISCUSIÓN

La inducción de la ovulación con citrato de clomifeno es la primera línea de indicación para mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Si bien el citrato de clomifeno se asocia con alta tasa de ovulación (60-80%), menos de la mitad de las mujeres logran el embarazo, con una tasa de fecundación por ciclo de 15% en quienes se consigue la ovulación.⁸ Las discrepancias entre las tasas de ovulación y embarazo, así como la alta tasa de aborto involuntario, se han atribuido al efecto negativo del citrato de clomifeno en el ovocito, el endometrio y el moco cervical.

Los inhibidores de la aromatasa son una clase nueva de fármacos que en la última década los ensayos clínicos han llegado a conclusiones

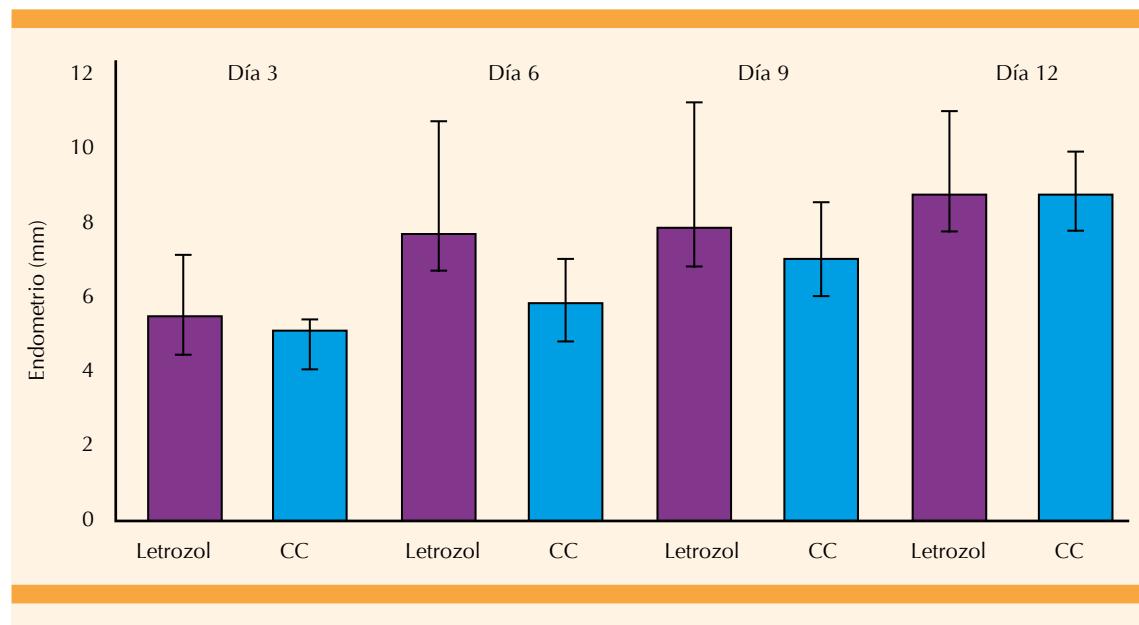


Figura 4. Crecimiento endometrial los días 3, 6, 9 y 12 del ciclo para tratamiento con letrozol y citrato de clomifeno. Pacientes tratadas con letrozol día 3, 5.2 ± 1.6 , día 6, 7.4 ± 2.9 , día 9, 7.5 ± 3.3 y día 12, 8.4 ± 2.1 , para citrato de clomifeno para el día 3, 4.9 ± 0.3 , día 6, 5.6 ± 1.1 , día 9, 6.8 ± 1.4 y día 12 8.5 ± 0.5 (MD ± DE).

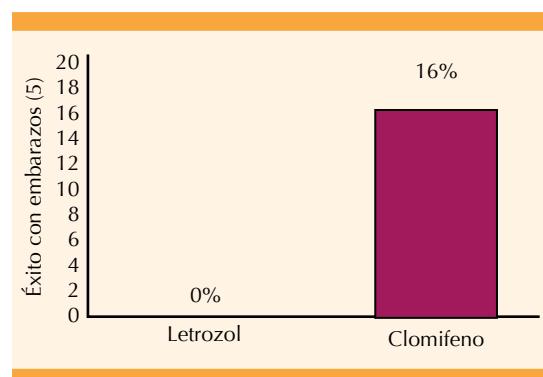


Figura 5. Éxito al alcanzar el embarazo. La media para letrozol fue de 0 y para citrato de clomifeno 0.18 con dos pacientes con embarazo exitoso.

disparas acerca de si el letrozol es, al menos, tan eficaz como el citrato de clomifeno. En nuestro estudio se encontró, para el crecimiento folicular ($p = 0.28$), número de folículos producidos en el ciclo ($p = 0.46$), número de ciclos de tratamiento

($p = 0.07$) y número de esquemas con el mismo tratamiento para lograr el embarazo ($p = 0.33$) no tuvieron diferencia significativa entre ambos fármacos. Sin embargo, para crecimiento endometrial ($p = 0.03$) y para éxito de embarazo ($p = 0.01$) se encontró mejor crecimiento endometrial en las pacientes tratadas con letrozol; a pesar de esto solo las pacientes tratadas con citrato de clomifeno lograron el embarazo ($n = 2$).

La prescripción de antagonistas o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y gonadotropinas para estimular los ovarios y la producción de hGC con el fin de iniciar la ovulación e incrementar el número de oocitos recuperados y embriones obtenidos, tiene el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.⁹ En este estudio, el número de folículos no fue mayor de 3 en ninguna de las pacientes; se encontró una media de 2 folículos con el tratamiento con letrozol y 1.8 con citrato de

clomifeno, porcentajes muy similares a los de la mayor parte de los estudios con asignación al azar en donde el síndrome de hiperestimulación ovárica fue un evento poco frecuente y no ocurrió en la mayor parte de los estudios. En nuestro estudio, ninguna paciente experimentó esta complicación. De la misma manera, en 17% de los embarazos estimulados por gonadotropina son múltiples,¹⁰ en nuestro estudio no se registró ningún embarazo múltiple.

Son múltiples los estudios que resaltan el papel del epitelio endometrial en la implantación embrionaria, pues debe proporcionar protección en contra de los patógenos que logran acceder a la cavidad endometrial, y permitir y facilitar la implantación. Es deseable que el endometrio sea mayor de 10 mm, estos factores son decisivos para el éxito. En nuestro estudio ninguna de las pacientes tratadas con citrato de clomifeno tuvo crecimiento endometrial mayor a 10 mm, a diferencia de las pacientes tratadas con letrozol de las que 33.3% (n = 4) experimentaron crecimiento ≥ 10 mm.¹¹

En algunos estudios se comenta que la corta vida media del letrozol, en comparación con citrato de clomifeno, evita la larga duración de sus efectos secundarios, por lo que puede esperarse que la prescripción de los inhibidores de la aromatasa disminuya los síntomas indeseables en estas pacientes.¹⁷ Esta corta vida media también ha dado pie al desarrollo de estudios que desmienten la teratogenicidad que puede provocar el letrozol. Existen dos estudios realizados por Forman R y colaboradores en 2007, que incluyeron a 911 y 470 lactantes de madres que recibieron letrozol y citrato de clomifeno, respectivamente, y que concibieron espontáneamente. Ninguno informó que se hubieran registrado índices de malformaciones congénitas leves o graves ni anomalías cardíacas. Debido a su vida media y al tiempo de eliminación, el letrozol se elimina por completo del sistema antes de que tenga lugar la implantación.¹²

Por lo que se refiere a los efectos secundarios, no se encontró diferencia significativa entre citrato de clomifeno (media de 2.6) y letrozol (media 2.5) porque la media para ambos fue muy parecida. Entre los únicos síntomas reportados por las pacientes estuvieron los bochornos y la distensión abdominal.

De acuerdo con los resultados de los análisis Cochrane de quince ensayos clínicos con asignación al azar que compararon letrozol con citrato de clomifeno, seguidos de coito programado, indicaron que el letrozol mejora la tasa de nacidos vivos y la de embarazo en comparación con el citrato de clomifeno.⁵ Sin embargo, en nuestro estudio la tasa de embarazo fue mejor en las pacientes con citrato de clomifeno, a pesar de que la única diferencia significativa la tuvo el letrozol con respecto al crecimiento endometrial.

Cinco de los quince estudios de este análisis incluyeron pacientes resistentes al citrato de clomifeno, los otros diez estudios incluyeron pacientes que no fueron resistentes al citrato de clomifero o no se mencionó.⁵ En este estudio, a las pacientes tratadas con letrozol 63.3% (n=7) les fue prescrito como primera línea, se decidió recetar un segundo ciclo de letrozol a 3 pacientes, en quienes se encontró mejor respuesta al crecimiento folicular, pero no así para el crecimiento endometrial. Con respecto al citrato de clomifero 81.8% (n=9) se indicó como fármaco de primera línea, y a 2 pacientes se les administró el segundo ciclo del fármaco, sin encontrar diferencias significativas entre estos dos ciclos de tratamiento.

Se encontró mayor efectividad para conseguir el embarazo en las pacientes tratadas con citrato de clomifeno, a pesar de sus menores efectos negativos en el endometrio en las pacientes tratadas con letrozol. Este estudio es limitado debido a la cantidad de pacientes incluidas, por eso se necesitan estudios futuros con mayor muestra de



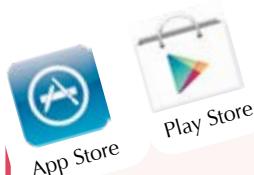
análisis que permita inferir conclusiones definitivas acerca de la indicación de inhibidores de la aromatasa para inducir la ovulación.

CONCLUSIONES

El letrozol mejora el crecimiento endometrial, aunque el grupo tratado con este fármaco no consiguió el embarazo, a diferencia del citrato de clomifeno que a pesar del menor crecimiento endometrial fue superior a letrozol en cuanto a éxito del embarazo. Debido a que las pruebas a favor y en contra de la eficacia y la seguridad de estos agentes han variado en la última década y se han seguido efectuando ensayos controlados con asignación al azar, es necesaria una revisión sistemática para proporcionar información actualizada para la práctica diaria.

REFERENCIAS

1. Batiza R, Carmona I, Campos J. Diagnóstico y tratamiento de la anovulación. Ginecol Obstet Mex 2011;79(11):683-696.
2. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. Fertil. Steril. 2006;85:277-284.
3. Mitwally M, Casper R. Use of aromatase inhibitor for ovulation induction in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. Fertil Steril 2001;75(2): 305-309.
4. Baruah J, Roy KK, Rahman SM, Kumar S, Sharma JB, Karimakar D. Endometrial effects of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome using spiral artery Doppler. Archives of Gynecology & Obstetrics 2009;279:311-314.
5. Inhibidores de la aromatasa para pacientes subfértils con síndrome de ovario poliquístico (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 2. Art. No.: CD010287. DOI: 10.1002/14651858.CD010287
6. Meta-análisis de letrozol frente al citrato de clomifero en el síndrome de ovario poliquístico. Biomedicina Reproductiva Online. 2011;23(1):91-96.
7. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility 2004;81:19-25
8. Garcia J, Jones GS, Wentz AC. The use of clomiphene citrate. Fertil Steril. 1977;28:707-717.
9. Duarte J, Mijangos J, Barragan J, Diaz S, Castro V. Síndrome de hiperestimulación ovárica. Rev de la Asociación Mexicana de Med Crítica y Terapia Intensiva. 2007;21(3):135-142.
10. Van Rumste M, Custers I, Van der Veen F, Van Wely M, Evers J, Mol B. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2008; 14: 563-570.
11. Góngora RA. El endometrio es determinante para lograr mejores tasas de embarazo en inseminación intrauterina. Rev Fac Med UNAM 2007;50(1):10-13.
12. Forman R, Gill S, Moretti M, Tulandi T, Koren G, Casper R. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. J Obstet Gynecol Can 2007;29:668-671.



AVISO IMPORTANTE

Con el propósito de incrementar el alcance de la revista estamos perfeccionando la página www.ginecologiayobstetricia.org.mx

Ahí se consulta la edición más reciente y su acervo de los últimos 10 años. La página web está permitiendo la participación de ginecoobstetras de otros países y continentes y con el conocimiento de la experiencia de los ginecoobstetras mexicanos.