

EMBARAZO Y NACIMIENTO CON EL USO DE LETROZOL EN INDUCCIÓN DE OVULACIÓN

Luis Noriega-Portella

RESUMEN

Se presenta el primer embarazo y nacido vivo en una clínica de fertilidad asistida de Lima, Perú obtenido luego del uso de letrozol para estimular la ovulación en una paciente de 35 años, con infertilidad secundaria de 3 años de evolución y dos hijas de 8 y 7 años de edad. La paciente fue estimulada con letrozol, 2,5 mg/día, vía oral, del tercer al séptimo día del ciclo, asociado a hMG, 75 UI/día, IM, desde el séptimo día, usándose 10 000 UI de hCG con 1 folículo de 18 mm. Se efectuó inseminación intrauterina 36 horas después de la hCG y se empleó progesterona micronizada como soporte luteal. El caso muestra la utilidad de letrozol como agente inductor de la ovulación como alternativa de otros inductores de la ovulación.

Palabras clave: Letrozol; Inducción de la ovulación; Fertilización asistida; Nacimiento

Rev Per Ginecol Obstet 2005; 51:172-174

SUMMARY

We present the first pregnancy and birth obtained after the use of letrozole as an agent for ovulation induction in a private reproduction center in Lima-Peru. A 35 year-old woman with secondary infertility of 3 years had two previous girls of 8 and 7 years respectively, no abortions. Letrozole, 2,5 mg, daily, from day 3 to day 7, and hMG, 75 IU, IM, starting day 7 were administered. Ultrasound was done every 2 days; hCG 10 000 IU, IM, was given with 1 follicle of 18 mm. Intrauterine insemination was performed 36 hours after hCG injection and micronized progesterone was used as luteal support. This case shows letrozole's usefulness as an ovulation inductor agent, as an alternative to other ovulation induction drugs.

Keywords: Letrozole; Ovulation induction; Assisted fertilization; Birth.

Rev Per Ginecol Obstet 2005; 51:172-174

Médico Ginecoobstetra. Clínica Oncohir

Correspondencia:

lnoriega@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La estimulación de ovulación es ampliamente usada como herramienta terapéutica de la reproducción asistida y, es junto con la inseminación intrauterina, parte del manejo en la infertilidad inexplicada, anovulación y factor masculino leve.

El citrato de clomifeno (CC) es una droga antiestrogénica usada para inducción de ovulación desde hace más de 40 años⁽¹⁾, siendo el tratamiento de primera línea para pacientes con anovulación normogonadotrópica, como es el caso del síndrome de ovarios poliquísticos. Además, es utilizada asociada a gonadotropinas (hMG/FSH) como parte de los protocolos de inducción y estimulación de ovulación para Inseminación intrauterina⁽²⁻³⁾.

El CC es aceptado no sólo por su bajo costo, sino también por las altas tasas de ovulación de alrededor de 85%. Lamentablemente, las bajas tasas de



embarazo (10%) y altas tasas de abortos⁽²⁻⁴⁾ hacen que esta droga no sea la de primera elección por muchos especialistas.

Las gonadotropinas son drogas utilizadas también para inducir la ovulación: se recluta mayor número de folículos y tiene tasas de embarazo de 15 a 31%⁽⁵⁾. El inconveniente de la gonadotropinas es el alto costo de las mismas. Para tratar de disminuir el costo de la estimulación, se ha asociado clomifeno a las gonadotropinas^(6,7). Las tasas de embarazo de este esquema aún no satisfacen del todo.

Las tasas bajas de embarazo son frecuentemente asociadas a los efectos antiestrogénicos propios del CC, el cual, debido a su prolongada vida media, satura los receptores estrogénicos endometriales por un periodo largo, lo que se manifiesta en disminución del grosor endometrial (< 8 mm) cuando se compara con ciclos naturales o en ciclos de CC + hMG vs. hMG sola⁽⁸⁻¹³⁾.

Letrozol es un inhibidor de la aromataza no esteroideo, reversible, de tercera generación, usado actualmente para el cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. Recientemente, letrozol ha sido usado con éxito en diversos estudios para reemplazar al citrato de clomifeno en la hiperestimulación ovárica controlada en tratamientos de reproducción asistida de baja complejidad⁽¹³⁻¹⁵⁾. El letrozol aumentaría la secreción endógena de gonadotropinas sin depletar los receptores estrogénicos, como sí lo hace el clomifeno. Por lo tanto, letrozol disminuiría los requerimientos de gonadotropinas sin los efectos negativos en grosor endometrial ni tasas bajas de embarazo⁽¹⁶⁾.

En la Clínica Concebir, se viene realizando un protocolo de estimulación de ovulación con el uso de letrozol asociado a gonadotropinas desde hace más de un año. El caso que se presenta a continuación es el primer embarazo y nacimiento luego del uso de letrozol como inductor de ovulación.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 35 años con infertilidad secundaria de 3 años de evolución, con historia de 2 partos hacia 8 y 7 años. Usó luego dispositivo intrauterino como anticoncepción por 4 años. La paciente, antes de ingresar al programa, fue evaluada y manejada en un hospital de salud con monitoreo de ovulación

y relaciones sexuales dirigidas hasta por 6 meses, sin resultados.

Se inició el protocolo con letrozol (*Femara*®) 2,5 mg/día VO por 5 días desde el día 3 del ciclo. Se asoció hMG 75 UI/IM/día desde el día 7 del ciclo. Se monitorizó la respuesta folicular con ecografía transvaginal seriada. Un total de 3 ampollas de hMG (225 UI) fue utilizado hasta el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana (hCG, *Pregnyl*®) 10000 UI/IM con 1 folículo de 18 mm, endometrio de 8 mm y de patrón trilaminar.

La inseminación fue realizada 38 horas posteriores a la aplicación de hCG. La muestra de semen fue capacitada por medio de gradientes de densidad *Isolate*® y selección sexual masculino, debido a solicitud de la paciente.

El soporte de la fase lútea fue con progesterona micronizada (*Geslutin*® PMN) 200 mg/día vía vaginal.

A los 15 días posteriores a la inseminación, se obtuvo hCG-β positiva (cualitativa). A las 5 semanas posteriores a la inseminación, se visualizó saco gestacional con embrión y actividad cardíaca presente.

El control prenatal se llevó a cabo sin mayores problemas. El parto fue el día 10 de abril en una clínica universitaria de la ciudad de Lima. El recién nacido de sexo masculino pesó 3 600 g, midió 49 cm y tuvo Ápgar 9/10.

DISCUSIÓN

La hiperestimulación de la ovulación es una herramienta indispensable en los tratamientos de reproducción asistida de baja complejidad y es así que existen varios fármacos bien estudiados previamente que son utilizados con estos fines, como son el citrato de clomifeno y las gonadotropinas^(6,7).

El dilema es cuál es el mejor fármaco para estimular la ovulación y obtener mejores tasas de embarazo. Las gonadotropinas, tanto urinarias como recombinantes (hMG / FSHrec) apuntan a ser los fármacos ideales para la hiperestimulación ovárica controlada, obteniéndose muy buenas tasas de embarazo en comparación con el citrato de clomifeno⁽⁵⁻⁷⁾. Las bajas tasas de embarazo del clomifeno, asociadas a mayores tasas de aborto, son debidas en gran parte a los efectos antiestrogénicos, lo cual hace que ni por el costo bajo del clomifeno



hagan de esta droga como de primera elección, excepto en las pacientes con anovulación normogonadotrópica⁽⁴⁾.

Se ha intentado diversos esquemas de estimulación asociando clomifeno, tanto a estriol vía vaginal como a gonadotropinas, para revertir los efectos antiestrogénicos y las bajas tasas de embarazo⁽⁶⁾. Con el estriol vía oral o vaginal no se demuestra mejoras significativas en los efectos antiestrogénicos, mientras que con la asociación con gonadotropinas (hMG o FSH) hay mejores tasas de embarazo, pero sin llegar a ser comparables a las gonadotropinas solas.

El letrozol es un inhibidor de aromatasa no esteroideo, reversible, de tercera generación, que recientemente ha sido usado con éxito en diversos estudios para reemplazar al citrato de clomifeno en la hiperestimulación ovárica controlada en tratamientos de reproducción asistida de baja complejidad^(21,22).

El mecanismo principal por el cual el letrozol aumentaría la síntesis de gonadotropinas es la inhibición de la retroalimentación estrogénica negativa sobre el hipotálamo. La inhibición de la aromatasa resulta en una caída de los niveles de estradiol, con el correspondiente incremento en la androstenediona sérica⁽¹⁷⁾. Letrozol incrementaría la expresión de los receptores foliculares para la FSH, modulado por andrógenos, lo cual promovería el desarrollo folicular y la síntesis de estrógenos indirectamente por los efectos de la amplificación de los receptores de FSH, que generaría un aumento en la sensibilidad a la FSH de los folículos en desarrollo⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Varias recientes publicaciones comparan el uso del letrozol con el clomifeno, encontrándose mejores tasas de embarazo con el letrozol⁽²¹⁻²²⁾. Cuando se asocia letrozol con gonadotropinas, se encuentra tasas de embarazos similares con el uso de gonadotropinas solas, pero con un costo definitivamente menor debido al menor requerimiento de gonadotropina⁽²³⁾.

El letrozol solo o asociado a gonadotropinas es una opción más en el arsenal de drogas con las que se cuenta para la estimulación de ovulación. Es por ello que, en nuestra clínica, el uso del letrozol forma parte de los protocolos de hiperestimulación de ovulación para procedimientos de baja complejidad.

De esta forma, se presenta el primer embarazo y nacimiento de un niño con el uso del letrozol en la práctica privada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenblatt RB, Barfield WE, Jugck EC, Ray AW. Induction of ovulation with MRL/41: Preliminary report. *JAMA*. 1961;178:101-4.
2. Garcia J, Seegar-Jones G, Wentz AC. The use of clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 1977;28:707-17.
3. Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol*. 1978;51:265-9.
4. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update*. 1996;2:483-506.
5. Corsan GH, Kemmann E. The role of superovulation with menotropins in ovulatory infertility: a review. *Fertil Steril*. 1991;55:468-77.
6. Insler V, Lunenfeld B. *Infertility: male and female*. 2nd ed. 1993
7. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril*. 1991;55:457-67.
8. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for IVF. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer*. 1990;7:146-52.
9. Hammond MG. Monitoring techniques for improved pregnancy rates during clomiphene ovulation induction. *Fertil Steril*. 1984;42:499-508.
10. Gonen Y, Casper RF. Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Hum Reprod*. 1990;5:670-4.
11. Nakamura Y, Ono M, Yoshida Y, Sugino N, Ueda K, Kato H. Effects of clomiphene citrate on the endometrial thickness and echogenic pattern of the endometrium. *Fertil Steril*. 1997;67:256-60.
12. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curolle DN, Matulich EM. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril*. 1993;59:756-60.
13. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curolle DN, Harrigill K. Relationship of biochemical pregnancy to preovulatory endometrial thickness and pattern in ovulation induction patients. *Hum Reprod*. 1993;8:327-30.
14. Janicke F. Are all aromatase inhibitors the same? A review of the current evidence. *The Breast*. 2004;13:S10-S18.
15. Lonning P, Pfister C, Martoni A, Zamagni C. Pharmacokinetics of third-generation aromatase inhibitors. *Semin Oncol*. 2003;30:23-32.
16. Casper RF. Letrozole: Ovulation or superovulation? *Fertil Steril*. 2003;80(6):1335-7.
17. Shetty G, Krishnamurthy H, Krishnamurthy HN, Bhatnagar AS, Moudgal RN. Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates. *J Steroid Biochem Molec Biol*. 1997;61(3-6):157-66.
18. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2951-6.
19. Vendola K, Zhou J, Wang J, Famuyiwa OA, Bievre M, Bondy CA. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod*. 1999;61:353-7.
20. Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest*. 1998;101:2622-9.
21. Fisher S, Reid R, Van Vught D, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril*. 2002;78(2):280-5.
22. Al-Forzan H, Aj-Khadouri M, Tan S, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril*. 2004;82(6):1561-3.
23. Healey S, Tan S, Tulandi T, Bijan M. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2003;80(6):1325-9.
24. Mitwally M, Casper RF. Single-dose administration of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2005;83(1):229-31.