

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



“Efectividad del letrozol comparado con citrato de clomifeno en el
tratamiento de infertilidad por anovulación”

Tesis para optar el Título de Médico Cirujano

AUTOR:

Christina Kristel Gutierrez Valderrama

ASESOR:

Dr. Walter Olórtegui Acosta

Trujillo – Perú

2017

MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE:

DR. RENÉ ALCÁNTARA ASCON

SECRETARIO:

DR. PEDRO DEZA HUANES

VOCAL:

DR. DANIEL JUGO TORRES

DEDICATORIA

Al creador de todas las cosas, el que me ha dado fortaleza para continuar cuando a punto de caer he estado; por ello, con toda la humildad de mi corazón que puede emanar, dedico en primer lugar mi tesis a **DIOS**.

De igual forma, dedico esta tesis a mis padres **María Ysabel Valderrama Gutierrez** y **César Rolando Gutierrez Gouro** por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles, y por ayudarme con los recursos necesarios para estudiar. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi carácter, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos.

A mi hermano **Richard André Gutierrez Valderrama** que siempre ha estado junto a mí brindándome su apoyo.

A mi bella hija **Luciana Nicole Sánchez Gutierrez** por ser mi bendición y la mejor decisión de mi vida, eres mi eje principal en la culminación de mi carrera; y, a mi amado novio **Peter Hans Sánchez Reyes** que durante estos años de carrera ha sabido apoyarme para continuar y nunca renunciar; brindándome su comprensión, cariño y amor.

A mi familia en general, por compartir conmigo buenos y malos momentos durante todos estos años.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo de Tesis realizado en la Clínica de la Mujer es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, participaron distintas personas opinando, corrigiendo, teniéndome paciencia, dando ánimo, acompañando en los momentos de crisis y momentos de felicidad. Este trabajo me ha permitido aprovechar la competencia y la experiencia de muchas personas que deseo agradecer en este apartado.

Agradezco a **DIOS** por protegerme durante todo mi camino y darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de toda mi vida.

A mi asesor de tesis DR. **Walter Olórtegui Acosta**, mi más amplio agradecimiento por haberme confiado este trabajo en persona, por su valiosa dirección y apoyo para seguir este camino de Tesis y llegar a la conclusión del mismo; cuya experiencia y educación han sido fuente de motivación.

Todo esto no hubiera sido posible sin el amparo incondicional que me otorgaron y el cariño que me inspiraron mis **padres** que, entendieron mis ausencias y mis malos momentos. Las palabras nunca serán suficientes para testimoniar mi aprecio y agradecimiento.

CONTENIDO

PAGINAS PRELIMINARES

PORTADA

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
CONTENIDO	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	1
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	27
SUGERENCIAS	28
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	29
ANEXOS:	33

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el letrozol tiene mayor efectividad comparado con citrato de clomifeno en el tratamiento de la infertilidad por anovulación en pacientes de la Clínica de la Mujer.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de cohortes. La población de estudio estuvo constituida por 168 mujeres expuestas a inductores de ovulación y según criterios de inclusión y exclusión establecidos distribuidos en dos grupos: usuarias de letrozol o usuarias de citrato de clomifeno.

Resultados: El promedio de folículos ováricos maduros fue significativamente mayor en las mujeres expuestas al tratamiento con letrozol respecto a las expuestas a citrato de clomifeno ($p < 0.05$). La frecuencia de gestación fue 52% en las mujeres expuestas al tratamiento con letrozol y 36% en las expuestas a citrato de clomifeno.

Conclusiones: El letrozol tiene mayor efectividad comparado con citrato de clomifeno en el tratamiento de la infertilidad por anovulación.

Palabras Clave: Letrozol, efectividad, citrato de clomifeno.

ABSTRACT

Objective: To determine whether letrozole is more effective compared to clomiphene citrate in the treatment of infertility due to anovulation in patients of the Women's Clinic.

Material and Methods: We carried out an analytical, observational, retrospective, cohort study. The study population consisted of 168 women exposed to ovulation inducers and according to inclusion and exclusion criteria established in two groups: letrozole users or users of clomiphene citrate.

Results: The mean number of mature ovarian follicles was significantly higher in women exposed to letrozole than those exposed to clomiphene citrate ($p < 0.05$). The frequency of gestation was 52% in women exposed to letrozole and 36% in those exposed to clomiphene citrate.

Conclusions: Letrozole is more effective compared to clomiphene citrate in the treatment of anovulation infertility.

Key words: Letrozole, effectiveness, clomiphene citrate.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Marco teórico:

La infertilidad es un problema de salud mundial que afecta aproximadamente del 6% al 10% de las parejas. Son varias las causas tales como los desórdenes de la ovulación, daño de las trompas de Falopio, endometriosis y factores uterinos o cervicales. El número de mujeres con infertilidad que consultan y reciben tratamiento ha aumentado en los últimos años; y debido a algunos factores socio-económicos este fenómeno seguirá aumentando. Prueba de ello es la tendencia de centros y especialistas que ofrecen servicios de tecnología de reproducción asistida; en Brasil y Argentina en 1995 existían 50 centros; en el 2012, según la Red Latinoamericana de Centros de Reproducción Asistida, existen 141 centros que ofrecen este tratamiento¹.

La anovulación crónica es uno de los problemas más frecuentes con que pueden encontrarse los ginecólogos hoy en día en su práctica diaria. Las pacientes pueden presentarse con oligomenorrea o amenorrea, presentando en la mayoría de los casos ciclos anovulatorios, lo cual disminuye en forma significativa su eficiencia reproductiva. Ocasionalmente las pacientes consultan por metrorragia disfuncional, debido a patología endometrial derivada de la anovulación^{2,3}.

Si bien la lista de las causas potenciales de anovulación crónica es extremadamente larga, en la mayoría de los casos se deben a seis condiciones especiales: amenorreas hipotalámicas, anovulación hipotalámica funcional, Síndrome de Ovario Poliquístico, hiperprolactinemia, alteraciones tiroideas y falla ovárica prematura⁴.

Una historia clínica minuciosa asociada a un buen examen físico y de laboratorio orientará al diagnóstico y al tipo de tratamiento a seguir. La inducción de la ovulación es

el tratamiento indicado para este tipo de pacientes, sin embargo, es importante elegir el medicamento y esquema adecuado monitorizando siempre el ciclo para así evitar las complicaciones y disminuir el riesgo de embarazo múltiple. Durante las últimas décadas, han aparecido drogas nuevas y diversos esquemas de estimulación ovárica⁵.

Si no hay otras causales de infertilidad, el objetivo en las pacientes anovulatorias debe ser lograr la ovulación de un folículo y la reproducción de un ciclo normal⁶.

La inducción de la ovulación es el tratamiento de las pacientes con infertilidad de origen ovulatorio. Se recomienda realizar una ecografía basal antes de comenzar la estimulación en todas las pacientes, así como seguir la monitorización hasta comprobada la ovulación; para así lograr evaluar el número de folículos ovulados, respuesta al medicamento y en casos de una respuesta exagerada (3 o más folículos) suspender el ciclo para evitar el riesgo de embarazo múltiple^{7,8}.

El citrato de clomifeno es el fármaco más usado para inducción de la ovulación. Se trata de un modulador selectivo del receptor de estrógenos, cuya acción se basa en una unión prologada (días) a los receptores nucleares de estrógenos con débil efecto estrogénico y marcada acción antiestrogénica, lo que se traduce en; disminución del feedback negativo a nivel hipotalámico; aumento de la secreción de estimulantes de gonadotrofinas a nivel hipotalámico e incremento en la secreción de gonadotrofinas a nivel hipofisiario^{9,10}.

Se ha visto una tasa acumulativa de ovulación a los 6 meses de 80% y una tasa de gestación prácticamente del 40%. Sin embargo, existe un grupo de pacientes resistente a esta terapia; es decir que no han presentado ovulación ni fase lútea normal luego de 6 ciclos de tratamiento con citrato de clomifeno^{11,12}.

En relación a la dosis; se inicia empíricamente con 50 mg durante 5 días, si no se consigue ovulación, se incrementa en 50 mg durante el siguiente ciclo, y así sucesivamente hasta un máximo de 250 mg/día. En el tratamiento de la infertilidad no se han aprobado dosis mayores a 100 mg/día. En el grupo de individuos resistente a esta estrategia farmacológica, se ha estudiado como terapia alternativa el uso de inhibidores de la aromatasasa^{13,14}.

Los inhibidores de la aromatasasa son un grupo de medicamentos que bloquean la síntesis de estrógenos, por inhibición de la aromatasasa, que cataliza la conversión de androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, teniendo como efecto una disminución del feedback negativo a nivel hipotalámico y aumento en la secreción de estimulantes de gonadotrofinas lo que con lleva un aumento de folículo estimulante en hipófisis y mayor estimulación del desarrollo de folículos ováricos^{15,16}.

Se clasifican en esteroideas y no esteroideas. En la actualidad, existen inhibidores de primera generación como la aminoglutetimida, que causa adrelectomía médica. En la segunda generación, se encuentra el formestano, más selectivo, pero debe ser administrado por vía intramuscular con muchas reacciones adversas. En la tercera generación se incluyen 2 inhibidores no esteroideas (anastrozol y letrozol) y el inhibidor esteroideal (exemestano)^{17,18,19}.

Anastrozol y letrozol son inhibidores de la aromatasasa selectivos, reversibles y de alta potencia. Son más potentes que otros inhibidores y con dosis de tan sólo 1 a 5 mg, los niveles de estrógenos disminuyen entre un 97 a 99%. Se absorben completamente por vía oral, tienen una vida media aproximada de 45 hrs (rango 30-60 hrs) y se eliminan principalmente por vía hepática. Como principales efectos colaterales se describen: intolerancia gastrointestinal, astenia, bochornos, cefalea, dolor lumbar^{20,21}.

1.2. Antecedentes:

Zeinalzadeh M, et al (Irán, 2010); desarrollaron una comparación entre el letrozol y el citrato de clomifeno en relación a su efectividad respecto a la inducción de la ovulación, por medio de un ensayo clínico aleatorizado en el cual se incluyeron a 107 mujeres con diagnóstico de infertilidad ; las cuales se distribuyeron en 2 grupos de 57 pacientes que recibieron citrato y 50 que recibieron letrozol; observando que el número y tamaño de folículos maduros fue similar entre ambos grupos de estudio; la frecuencia de gestación alcanzada fue superior en el grupo usuario de letrozol pero la diferencia no fue significativa (20% vs. 14%; $p < 0.05$)²².

Fouda U, et al (Egipto, 2011); desarrollaron una comparación entre el letrozol y el citrato de clomifeno en relación a su eficacia como inductores de ovulación, por medio de un ensayo clínico aleatorizado en 214 mujeres las cuales fueron divididas en 2 grupos de igual tamaño, observando que el número de folículos maduros observados fue similar entre ambos grupos de estudio (2.24 +/- 0.80 versus 2.13 +/- 0.76) y las frecuencias de gestación por ciclo (18.96% Vs 11.43%) y acumulativa (37.73% Vs 22.86%); fueron significativamente superiores en el grupo usuario de letrozol ($p < 0.05$)²³.

He D, et al (China, 2011); llevaron a cabo una comparación entre el uso de letrozol y el de citrato de clomifeno en relación a su efectividad en la inducción de ovulación, por medio de una revisión sistemática de tipo metaanálisis en el cual se incluyeron a 6 estudios analíticos experimentales en los cuales se consideraron a 841 pacientes; observando que el letrozol con un mayor número de folículos maduros en comparación con el citrato de clomifeno ($P < 0.00001$); no se observaron diferencias significativas en cuanto a las frecuencias de gestaciones alcanzadas (Riesgo relativo (RR) 0.97; IC 95% 0.79 a 1.18), frecuencias de aborto (RR 1.38; IC 95% 0.48 a -3.96) y embarazo múltiple (RR 0.34; IC 95% 0.07 a -1.72) entre ambos fármacos ($p > 0.05$)²⁴.

Roy K, et al (India, 2012); llevaron a cabo una comparación entre la efectividad del letrozol y del citrato de clomifeno en relación a su capacidad como inductores de la ovulación, a través de un ensayo clínico randomizado prospectivo en el cual se incluyeron a 204 mujeres, las cuales se distribuyeron en 98 en quienes se utilizó letrozol y 106 a quienes se les aplicó citrato de clomifeno; observando que el promedio de folículos obtenidos en ambos grupos de estudio fue 1.86 ± 0.26 y 1.92 ± 0.17 , respectivamente ($P=0.126$); sin embargo en relación a la frecuencia de gestación alcanzada en ambos grupos esta fue de 44% en el grupo usuario de letrozol y de 26% en el grupo usuario de citrato de clomifeno; diferencia que sí resultó significativa ($p < 0.05$)²⁵.

Nahid L, et al (Irán, 2012); realizaron una comparación entre el empleo de letrozol y el uso de citrato de clomifeno en relación a su efectividad como inductores de ovulación, por medio de un estudio experimental aleatorizado doble ciego en 100 mujeres con diagnóstico de infertilidad los cuales se dividieron en 2 grupos de 50 pacientes según la estrategia farmacológica aplicada; observando que la frecuencia de ovulación fue de 88%, similar entre ambos grupos de estudio ($p < 0.05$); así mismo no se observaron diferencias significativas en relación a las tasas de gestación y del número de folículos maduros obtenidos ($p < 0.05$)²⁶.

Legro R, et al (Reino Unido, 2014); llevaron a cabo un estudio doble ciego, multicéntrico en el cual se asignó aleatoriamente a 750 mujeres, en una proporción de 1:1, a recibir letrozol o clomifeno durante un máximo de cinco ciclos de tratamiento; en 2 grupos de igual tamaño; observando que las mujeres que recibieron letrozol tuvieron más nacimientos vivos que los que recibieron clomifeno (103 de 374 [27,5%] frente a 72 de 376 [19,1%], $P = 0,007$); por otro lado la tasa de ovulación acumulada fue mayor con letrozol que con clomifeno (834 de 1.352 ciclos de tratamiento [61,7%] frente a 688 de 1425 ciclos de tratamiento [48,3%], $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos en las tasas de aborto (49 de 154 embarazos en el grupo de letrozol [31,8%] y

30 de 103 embarazos en el grupo de clomifeno [29,1%] o embarazo gemelar (3,4% y 7,4%, respectivamente)²⁸.

1.3. Identificación del Problema

En ausencia de otros factores de infertilidad, la inducción exitosa de la ovulación frecuentemente restaura una fertilidad normal. Varios medicamentos han sido utilizados como inductores de la ovulación, entre los que se encuentran los antiestrógenos (citrate de clomifeno), gonadotropinas humanas, agentes sensibilizadores de insulina (metformina) e inhibidores de la aromatasa como anastrozol y letrozol^{29,30,31,32}.

En nuestra realidad sanitaria en la ciudad de Trujillo; en el ámbito privado la Clínica de la Mujer ofrece servicios de tecnología de reproducción asistida, desde hace ya varios años ofrece como parte del tratamiento de infertilidad los beneficios del empleo de fármacos inductores de ovulación; teniendo dentro de su petitorio y protocolo a los fármacos citrate de clomifeno así como a los inhibidores de la aromatasa; habiéndose registrado en este nosocomio durante el periodo Enero 2010 – Diciembre 2014 aproximadamente 300 mujeres quienes fueron tratadas con este tipo de fármacos; lo cual garantiza la obtención de una muestra suficiente para emprender nuestra investigación.

1.4. Justificación

Tomando en cuenta que la anovulación es una condición patológica observada frecuentemente en las mujeres en edad fértil en nuestro medio, siendo así mismo motivo importante de consulta ginecológica y además una de las principales causas de infertilidad, lo que la convierte en un problema de salud pública y considerando que la estimulación ovárica farmacológica se ha documentado como el recurso terapéutico de mayor utilidad en estas pacientes; resulta necesaria la exploración constante de nuevas drogas con capacidad inductora. En este sentido existe evidencia científica definitiva en cuanto a la recomendación para el uso de citrato de clomifeno o letrozol y, dado que en nuestro medio ambas alternativas se encuentran disponibles; creemos conveniente realizar el análisis comparativo respecto al desempeño de los mismos en términos de efectividad con la expectativa de poder dilucidar la opción más recomendable para nuestro contexto poblacional, toda vez que no hemos identificado investigaciones similares en nuestro medio; motivo por el cual nos planteamos la siguiente interrogante.

1.5 Problema:

¿Tiene el letrozol mayor efectividad comparado con citrato de clomifeno en el tratamiento de la infertilidad por anovulación en pacientes de la Clínica de la Mujer de Trujillo?

1.6 Objetivos

Objetivo General:

Determinar si el letrozol tiene mayor efectividad comparado con citrato de clomifeno en el tratamiento de la infertilidad por anovulación en pacientes de la Clínica de la Mujer.

Objetivos Específicos:

1. Determinar y comparar el promedio de folículos ováricos maduros entre mujeres expuestas al tratamiento con letrozol respecto a citrato de clomifeno.
2. Determinar y comparar las frecuencias de gestación entre mujeres expuestas al tratamiento con letrozol respecto a citrato de clomifeno.

1.7 Hipótesis

Hipótesis Nula:

El letrozol no tiene mayor efectividad comparado con citrato de clomifeno en el tratamiento de la infertilidad por anovulación en pacientes de la Clínica de la Mujer.

Hipótesis Alternativa:

El letrozol tiene mayor efectividad comparado con citrato de clomifeno en el tratamiento de la infertilidad por anovulación en pacientes de la Clínica de la Mujer.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1.Poblaciones

2.1.1 Población Diana o Universo

Pacientes con infertilidad por anovulación atendidas en la Clínica de la Mujer.

2.1.2 Población de Estudio

Pacientes con infertilidad por anovulación atendidas en la Clínica de la Mujer durante el periodo 2011- 2015 y que cumplieron con los criterios de selección.

Criterios de selección

Criterios de inclusión (Cohorte 1):

- Pacientes tratadas con letrozol.
- Pacientes con amenorrea mayor a 2 años.
- Pacientes que hayan cumplido el protocolo terapéutico.
- Pacientes en cuyas historias clínicas se pueda precisar las variables de interés.

Criterios de inclusión (Cohorte 2):

- Pacientes tratadas con citrato de clomifeno
- Pacientes con amenorrea mayor a 2 años.
- Pacientes que hayan cumplido el protocolo terapéutico.
- Pacientes en cuyas historias clínicas se pueda precisar las variables de interés.

Criterios de exclusión:

- Pacientes usuarias de gonadotropina coriónica humana.
- Pacientes usuarias de metformina.
- Pacientes quienes hayan suspendido la terapia por intolerancia a los fármacos.
- Pacientes con infertilidad secundaria.
- Pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica.

2.2 Muestra

Unidad de análisis: Cada paciente con anovulación atendidas en la Clínica de la Mujer durante el periodo 2011- 2015 y que cumplió con los criterios de selección.

Unidad de muestreo: La historia clínica de cada paciente con anovulación atendidas en la Clínica de la Mujer con Letrozol o citrato de clomifeno durante el periodo 2011- 2015 y que cumplió con los criterios de selección.

Tamaño muestral

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la formula estadística para comparación de proporciones³⁸:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (p1.q1 + p2.q2)}{(p1-p2)^2}$$

Dónde:

p_1 = Proporción de la cohorte expuesta que alcanzaron la gestación.

p_2 = Proporción de la cohorte no expuesta que alcanzaron la gestación.

n = Número de pacientes por grupo

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P1 = 0.44^{25}$

$P2 = 0.26^{25}$

Roy K, et al (India, 2012); observaron que la frecuencia de gestación fue de 44% en el grupo usuario de letrozol y de 26% en el grupo usuario de citrato de clomifeno.

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 84$$

COHORTE 1: (Pacientes tratadas con letrozol) = 84 pacientes.

COHORTE 2: (Pacientes tratadas con citrato de clomifeno) = 84 pacientes.

2.3 Diseño del estudio

2.3.1 Tipo de estudio:

Estudio analítico, observacional, retrospectivo de cohortes.

2.3.2 Diseño específico:

P	NR	G1	O1 O2
		G2	O1 O2

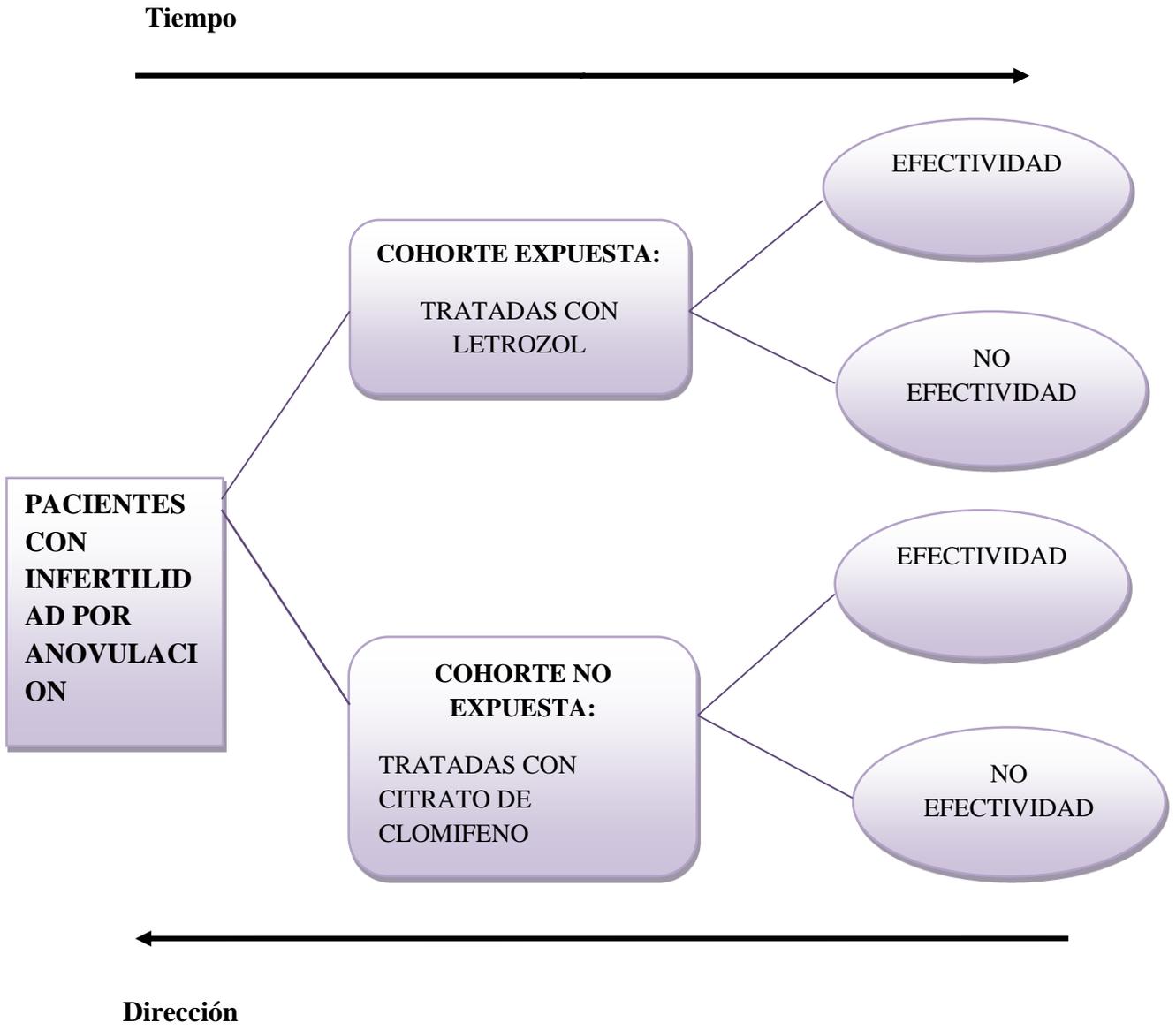
NR : Randomización.

G1 : Pacientes tratadas con letrozol

G2 : Pacientes tratadas con citrato de clomifeno.

O1 : Gestación.

O2 : Numero de folículos ováricos maduros.



2.4. Operacionalización de variables:

VARIABLE DEPENDIENTE	DIMENSION	DEF. OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADORES	CRITERIO
Efectividad	Gestación	Embarazo uterino confirmado con hallazgos de ultrasonografía obstétrica	Cualitativa	Nominal	Hallazgos ecográficos	Si – No
	Número de folículos maduros	Número de folículos que tengan crecimiento adecuado	Cuantitativa	Discreta	Hallazgos ecográficos	Si – No
INDEPENDIENTE:						
Letrozol	Oral	Inhibidor de la aromatasas selectivo	Cualitativa	Nominal	1 a 5 mg	Si – No
Citrato de clomifeno	Oral	Modulador selectivo del receptor de estrógenos	Cualitativa	Nominal	50 a 250 mg	Si - No

Definiciones operacionales:

- **Letrozol:** Inhibidor de la aromatasas selectivos, reversible y de alta potencia; con dosis de tan sólo 1 a 5 mg. Se absorben completamente por vía oral, tienen una vida media aproximada de 45 hrs (rango 30-60 hrs) y se eliminan principalmente por vía hepática. Como principales efectos colaterales se describen: intolerancia gastrointestinal, astenia, bochornos, cefalea, dolor lumbar³³.
- **Citrato de clomifeno:** Modulador selectivo del receptor de estrógenos, cuya acción se basa en una unión prologada a los receptores nucleares de estrógenos, lo que se traduce en; disminución del feedback negativo a nivel hipotalámico; aumento de la secreción de estimulantes de gonadotrofinas a nivel hipotalámico e incremento en la secreción de gonadotrofinas a nivel hipofisiario. Se inicia empíricamente con 50 mg durante 5 días, si no se consigue ovulación, se incrementa en 50 mg durante el siguiente ciclo, y así sucesivamente hasta un máximo de 250 mg/día³⁴.
- **Efectividad:** Para fines de la presente investigación; se tomarán en cuenta como parámetros de efectividad en relación a la inducción de la ovulación: la consecución de la gestación; el número de folículos ováricos maduros por ecografía transvaginal³⁵.

Caso: con letrozol.

Caso: con citrato de clomifeno.

2.5 Procedimientos:

Se incluyeron en el estudio todas las pacientes con anovulación atendidas en la Clínica de la Mujer durante el periodo 2011- 2015 y que cumplieron con los criterios de selección; luego de solicitar la autorización para la revisión de historias clínicas, se procedió a:

1. Seleccionar por muestreo aleatorio simple los individuos pertenecientes al estudio; según el uso de letrozol o citrato de clomifeno.
2. Recoger los datos pertinentes correspondientes a los desenlaces relacionados con la efectividad en la inducción de la ovulación; los cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos.
3. Continuar con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio (Ver anexo 1).
4. Recoger la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

2.6 Recolección y análisis de datos:

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico IBM SPSS versión 22.0, los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Se obtendrán datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas y medidas de centralización y de dispersión para las variables cuantitativas.

Estadística Analítica

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba chi cuadrado para las variables cualitativas y de la prueba t de student para las variables cuantitativas.

Las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo propio del estudio:

Dado que el estudio evaluó la asociación a través de un diseño de cohortes retrospectivas, calculamos entre las variables cualitativas el riesgo relativo de los desenlaces tomados en cuenta como parámetros de efectividad en relación al uso de letrozol o citrato de clomifeno.

		EFFECTIVIDAD	
		SI	NO
	LETROZOL	a	b
	CITRATO DE CLOMIFENO	c	d

2.7. Consideraciones éticas:

El estudio contó con la autorización del comité de Investigación y Ética de la Clínica de la Mujer y de la Universidad Particular Antenor Orrego. Por ser un estudio de cohortes retrospectivo, en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23)³⁹.

III. RESULTADOS

- En la Tabla 1 se comparan los promedios de folículos ováricos maduros; observando la tendencia muestral de que el grupo expuesto a Letrozol tiene un promedio mayor que el grupo expuesto a Clomifeno y a través de la prueba t de student se verifica que esta tendencia es significativa y por tanto se proyectara a nivel poblacional.
- En la Tabla 2 En el análisis se observa que el consumo de letrozol condiciona la posibilidad de gestación a nivel muestral lo que se traduce en un riesgo relativo >1 ; así mismo expresa esta posibilidad a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5%; estas 3 condiciones permiten afirmar que el letrozol tiene una efectividad superior respecto al desenlace gestación en comparación con el uso de citrato de clomifeno.
- En el Gráfico 1 La frecuencia de gestación en los pacientes del grupo expuesto a Letrozol fue de 52% mientras que en los pacientes expuestos a Citrato de Clomifeno fue de 36%.

Tabla N° 01: Comparación del promedio de folículos ováricos maduros entre mujeres expuestas al tratamiento con letrozol respecto a citrato de clomifeno. Clínica de La Mujer 2011 – 2015:

Folículos ováricos maduros	Inductor de ovulación		T de student	P
	Letrozol (n=84)	Clomifeno (n=84)		
Promedio	1.94	1.65	1.78	<0.05
Desviación estandar	0.86	0.98		

FUENTE: CLINICA DE LA MUJER–Fichas de recolección: 2011-2015.

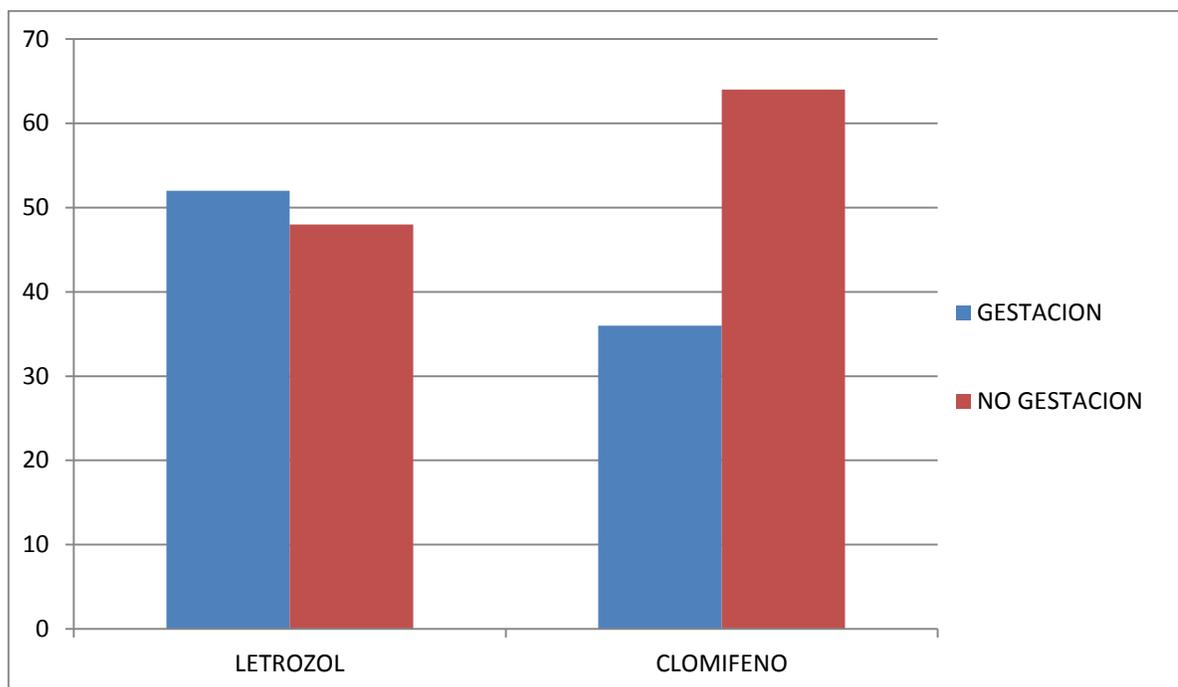
Tabla N° 02: Comparación de las frecuencias de gestación entre mujeres expuestas al tratamiento con letrozol respecto a citrato de clomifeno Clínica de La Mujer 2011 – 2015:

Inductor de ovulación	Gestación		Total
	Si	No	
Letrozol	44 (52%)	40(48%)	84 (100%)
Citrato de clomifeno	30 (36%)	54(64%)	84 (100%)
Total	74	94	168

FUENTE: CLINICA DE LA MUJER–Fichas de recolección: 2011-2015.

- Chi cuadrado: 4.4
- $p < 0.05$.
- Riesgo relativo: 1.46
- Intervalo de confianza al 95%: (1.22 – 2,88)

Gráfico N° 01: Comparación de las frecuencias de gestación entre mujeres expuestas al tratamiento con letrozol respecto a citrato de clomifeno Clínica de La Mujer 2011 – 2015:



Grupo expuesto a Letrozol fue de 52% mientras que en los pacientes expuestos a Citrato de Clomifeno fue de 36%.

IV. DISCUSIÓN:

La anovulación crónica es uno de los problemas más frecuentes con que pueden encontrarse los ginecólogos hoy en día en su práctica diaria^{2,3}. El citrato de clomifeno es el fármaco más usado para inducción de la ovulación. Se trata de un modulador selectivo del receptor de estrógenos, cuya acción se basa en una unión prologada (días) a los receptores nucleares de estrógenos con débil efecto estrogénico y marcada acción antiestrogénica^{18,19}. Anastrozol y letrozol son inhibidores de la aromatasa selectivos, reversibles y de alta potencia. Son más potentes que otros inhibidores y con dosis de tan sólo 1 a 5 mg, los niveles de estrógenos disminuyen entre un 97 a 99%. Se absorben completamente por vía oral, tienen una vida media aproximada de 45 hrs (rango 30-60 hrs) y se eliminan principalmente por vía hepática^{20,21}.

En la Tabla N° 1 se comparan los promedios de número de folículos ováricos maduros tras la aplicación del inductor de ovulación correspondiente entre mujeres expuestas a letrozol o citrato de clomifeno; a través del test estadístico t de student, el cual verifica que los promedios de ambos desenlaces fueron significativamente más elevados en el grupo de usuarias expuestas a letrozol ($p < 0.05$); con lo cual podemos afirmar que en relación a estas variables indirectas de efectividad; el letrozol es superior al clomifeno.

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de He D, et al en China en el 2011 quienes hicieron una comparación entre el uso letrozol y citrato de clomifeno en su efectividad para inducción de ovulación, en una revisión sistemática de tipo metaanálisis en 841 pacientes; observando que el letrozol obtuvo con un mayor número de folículos maduros en comparación con el citrato de clomifeno ($P < 0.00001$); sin diferencias significativas en cuanto a las frecuencias de gestación (RR 0.97; IC 95% 0.79 a 1.18)²⁴.

En la tabla N° 2 se valoran la frecuencia de gestación observada en cada grupo de estudio, siendo este el principal desenlace de efectividad, se registra que el grupo usuario de letrozol consigue la gestación con mayor probabilidad que el grupo de citrato de clomifeno; confirmandose ellos con un riesgo relativo de 1.46; valor suficiente como para extrapolar esta tendencia muestral a toda la población y por ende reconocer significancia estadística ($p < 0.05$) para atribuir al empleo del letrozol una mayor efectividad en el tratamiento de la infertilidad en pacientes con anovulación en comparación con el citrato de clomifeno.

Reconocemos los hallazgos descritos por Roy K, et al en India en el 2012 quienes compararon la efectividad del letrozol y del citrato de clomifeno como inductores de la ovulación, en un ensayo clínico randomizado prospectivo en 204 mujeres, observando que en relación a la frecuencia de gestación alcanzada en ambos grupos esta fue de 44% en el grupo usuario de letrozol y de 26% en el grupo usuario de citrato de clomifeno ($p < 0.05$)²⁵.

Describimos los hallazgos encontrados por Fouda U, et al en Egipto en el 2011 quienes compararon letrozol y citrato de clomifeno en su eficacia como inductores de ovulación, en un ensayo clínico aleatorizado en 214 mujeres divididas en 2 grupos de igual tamaño, observando que las frecuencias de gestación fueron significativamente mayores en el grupo usuario de letrozol (18.96% Vs 11.43%)²³.

V. CONCLUSIONES

- 1.-El promedio de folículos ováricos maduros fue significativamente mayor en las mujeres expuestas al tratamiento con letrozol respecto a las expuestas a citrato de clomifeno.
- 2.-La frecuencia de gestación fue significativamente mayor en las mujeres expuestas al tratamiento con letrozol respecto a las expuestas a citrato de clomifeno.
- 5.-El letrozol es más efectivo que el citrato de clomifeno en el tratamiento de infertilidad por anovulación.

VI. SUGERENCIAS

1. Es recomendable la realización de nuevos estudios multicéntricos con mayor muestra poblacional prospectivos de tipo ensayo clínico con la finalidad de obtener una mayor significancia respecto a los parámetros de efectividad tomados en cuenta en la presente investigación, al comparar letrozol y citrato de clomifeno.

2. Nuevos desenlaces de interés en la práctica clínica diaria debieran integrarse en análisis posteriores al comparar ambas estrategias farmacológicas, como por ejemplo el análisis costo beneficio con miras a estandarizar el inductor de ovulación de elección en las guías de práctica clínica tanto en el ámbito privado como en hospitales de salud pública.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Roa Y. La infertilidad como problema de salud pública en el Perú. Rev peru ginecol obstet. 2012; 58: 79-85.
- 2.-Richards J, Pangas S. The ovary: basic biology and clinical implications. J Clin Invest 2010;120:963-72.
- 3.-Bellver J, Martínez J, Labarta E. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2011;95(7):2335-41.
- 4.-Magendzo A. Anovulation, ovulatory dysfunction and infertility. Rev. Med. Clin. CONDE. 2010; 21(3) 377 – 386.
- 5.-Valdez J, Gamboa A, Vital V, Hinojosa J, Mendoza C, Garcia A. Differential expression of functionality markers in mid-secretory endometrium of infertile women under treatment with ovulation-inducing agents. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 3 (5): 45-49.
- 6.-Escudero L. Estimulación ovárica en reproducción asistida. Rev peru ginecol obstet. 2012; 58(6): 191-199.
- 7.-Blockeel C, Baumgarten M, De Vos M, Verheyen G, Devroey P. Administration of GnRH antagonists in case of elevated progesterone at initiation of the cycle: a prospective cohort study. Curr Pharm Biotechnol 2011;12:423-8.
- 8.-Howles C, Alam V, Tredway D, Homburg R, Warne D. Factors related to successful ovulation induction in patients with WHO group II anovulatory infertility. Reprod BiomedOnline 2011;20:182-90.
- 9.-Valdez F, Vital S, Hinojosa J, Cerbón M. Funcionalidad y cambios endometriales asociados con la inducción de ovulación con citrato de clomifeno y FSH recombinante en mujeres con infertilidad. Ginecol Obstet Mex 2014;82:143-153.
- 10.-Kar, S. Clomiphene citrate or letrozole as first-line ovulation induction drug in infertile PCOS women: A prospective randomized trial. Journal of Human Reproductive Sciences. 2012; 5 (4):262-265.
- 11.-Amita M, Takahashi T, Tsutsumi S, Ohta T, Takata K, Henmi N. Molecular mechanism of the inhibition of estradiol-induced endometrial epithelial cell proliferation by clomiphene citrate. Endocrinology 2011;151:394-405.

- 12.-Hazlina N, Hussain N, Ismail M. Randomized controlled trial of Letrozole versus Clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS): A Malaysian experience. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013, 3, 11-17.
- 13.-Misso ML¹, Costello MF, Garrubba M. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Jan-Feb;19(1):2-11.
- 14.-Abu H., Shokeir, T, Badawy, A. Letrozole versus combined metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*. 2010; 94(4) : 1405-1409.
- 15.- Hirakawa H, Yokoyama Y, Yoshida H. Inhibitory effects of aromatase inhibitor on estrogen receptor-alpha positive ovarian cancer in mice. Hirakawa et al. *Journal of Ovarian Research*. 2014,7:4-13.
- 16.- Kamath M, George K. Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011,9:86-89.
- 17.-Frank S, Kremer JA, Nelen. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;24;2.
- 18.-Hinojosa J, Ramos R, Vital V. Inhibidores de la aromatasa. Aplicaciones potenciales en medicina de la reproducción. *Rev Mex Reprod* 2011;3(2):63-68.
- 19.-Wiley J. Inhibidores de la aromatasa para pacientes subfértiles con síndrome de ovario poliquístico (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. 2 (3): 14-19.
- 20.-Parzamezhad M, Azmoon M, Alborzi S. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin releasing hormone agonist (triptorelin) of uterine leiomyioma volume and hormonal status. *Fertil Steril* 2011;93:193-198.
- 21.-Pritts E. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011, 22(4): 289-294.
- 22.-Zeinalzadeh M, Basirat Z, Esmailpour M. Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrome. *J Reprod Med*. 2010;55(1-2):36-40.
- 23.-Fouda U, Sayed A. Extended letrozole regimen versus clomiphene citrate for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: A randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011, 9(4):84-88.

- 24.- He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(1):91-6.
- 25.-Roy K, Baruah J, Singla S. A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5(1):20-5.
- 26.-Nahid L, Sirous K. Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2012;64(3):253-8.
- 27.-Banerjee P, Ray A, Chakraborti P. Comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in ovulation induction in Indian women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(3):873-7.
- 28.-Legro R, Brzyski R, Diamond M. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014, 10;371(2):119-29.
- 29.-Martínez J, Altagracia M, Kravzov J. Economic burden study of anovulation-related female infertility in a Mexican public hospital: A pilot study. *Rev Mex Cienc Farm*. 2012; 43 (2): 23-29.
- 30.-Pachón J. Panorama actual de los inhibidores de la aromatasa en la inducción de la ovulación current view of aromatase inhibitors in ovulation induction. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2010; 58(2), 135-140.
- 31.-Vital V. Evaluación de la reserva ovárica. *Rev Mex Reprod*. 2010;2(4):89-95.
- 32.-Yun B, Chon S, Park J. Minimal stimulation using gonadotropin combined with clomiphene citrate or letrozole for intrauterine insemination. *Yonsei Med J*. 2015;56(2):490-6.
- 33.-El-Gharib M, Mahfouz A, Farahat M. Comparison of letrozole versus tamoxifen effects in clomiphene citrate resistant women with polycystic ovarian syndrome. *J Reprod Infertil*. 2015;16(1):30-5.
- 34.-Misso M, Teede H, Hart R. Status of clomiphene citrate and metformin for infertility in PCOS. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(10):533-43.
- 35.-Hendawy S, Samaha H, Elkholy M. Letrozole versus Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing Intrauterine Insemination. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2011 Mar 14;5:11-6.

36.-Ghomian N, Khosravi A, Mousavifar N. A Randomized Clinical Trial on Comparing The Cycle Characteristics of Two Different Initiation Days of Letrozole Treatment in Clomiphene Citrate Resistant PCOS Patients in IUI Cycles. *Int J Fertil Steril*. 2015;9(1):17-26.

37.-Kar S. Clomiphene citrate or letrozole as first-line ovulation induction drug in infertile PCOS women: A prospective randomized trial. *J Hum Reprod Sci*. 2012 Sep;5(3):262-5

38.-Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.

39.-Gonzales T. Investigación que involucra seres humanos: análisis de las modificaciones de la Declaración de Helsinki. *BIOMEDICINA*, 2012, 7 (2) |15 - 21 .

ANEXO

ANEXO 1:

Efectividad del letrozol comparado con citrato de clomifeno en el tratamiento de la anovulación en pacientes de la Clínica de la Mujer.

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____ años

1.3. Procedencia: _____

II.- DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE:

Efectividad:

Gestación: Si () No ().

Número de folículos ováricos maduros: _____

III.- DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE:

Fármaco inductor de la ovulación: Letrozol () Citrato de clomifeno ().