

Inhibidores de la aromatasa. Aplicaciones potenciales en medicina de la reproducción

Juan Carlos Hinojosa Cruz,* Rosa Alicia Ramos García,** Víctor Saúl Vital Reyes***

RESUMEN

Los inhibidores de la aromatasa son compuestos que suprimen la biosíntesis de estrógenos a través del bloqueo reversible del complejo enzimático de la aromatasa. La primera generación de inhibidores de la aromatasa se desarrolló en la década de 1960, y las indicaciones para su administración se han ido ajustando paulatinamente gracias a la mayor eficacia y menor toxicidad de los inhibidores de tercera generación. En la actualidad, se usan principalmente como auxiliares en el tratamiento del cáncer de mama con receptores positivos de estrógeno, sobre todo en mujeres posmenopáusicas. Otras indicaciones, como la inducción de la ovulación en pacientes con anovulación crónica por disfunción hipotálamo-hipofisaria (OMS II), la hiperestimulación ovárica controlada en mujeres aptas para técnicas de reproducción asistida y el tratamiento médico en casos seleccionados de miomatosis y endometriosis prometen extender el uso de los inhibidores de la aromatasa en medicina de la reproducción humana.

Palabras clave: reproducción asistida, miomatosis, endometriosis.

ABSTRACT

Aromatase inhibitors (AI) are compounds that diminish estrogen biosynthesis through reversible inhibition of aromatase enzymatic complex. The first generation of AI was developed in 1960, and the indications for their use had been adjusted in time thanks to improvement on their efficiency and less toxicity of the third generation ones. Nowadays, the main indication for their use is as adjuvant therapy in positive estrogen receptors breast cancer mainly in postmenopausal women. Other indications such as ovulation induction in patients with OMS II anovulation, controlled ovarian hyperstimulation in patients going to assisted reproduction techniques and medical treatment of selected cases of myomatosis and endometriosis, promise to extend their use in human reproductive medicine.

Key words: reproductive medicine, myomatosis, endometriosis.

Los inhibidores de la aromatasa son compuestos que suprimen la biosíntesis de estrógenos a través del bloqueo reversible del complejo enzimático de la aromatasa. El paso que

limita la síntesis de estrógenos está mediado fundamentalmente por la aromatización, que cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos.¹

En 1896 la ooforectomía bilateral fue el primer tratamiento efectivo contra el cáncer de mama en estadios avanzados. Otros abordajes para inhibir la producción estrogénica en pacientes con cáncer de mama fueron la hipofisectomía, la adrenalectomía y, actualmente, los reguladores específicos de los receptores de estrógeno (por sus siglas en inglés: SERM) como el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa.²

El complejo enzimático de la aromatasa pertenece a la superfamilia del citocromo P450, el cual cataliza la conversión de andrógenos, fundamentalmente testosterona y androstenediona, en estrógenos, principalmente estradiol y estrona. El gen de la aromatasa CYP19A1 está compuesto por alrededor de 70 kb, y es uno de los más largos de la familia P450, la cual participa en la esteroidogénesis. El gen se ubica en el cromosoma 15 (15q 21.2) y está constituido por 10 exones separados por

* Ginecoobstetra, Biólogo de la Reproducción Humana, coordinador del Comité de Biología de la Reproducción Humana del CMGO. Director de Educación e Investigación en Salud.

** Ginecoobstetra, Bióloga de la Reproducción Humana, adscrita al servicio de Biología de la Reproducción Humana y Ginecoendocrinología.

*** Ginecoobstetra, Biólogo de la Reproducción Humana, maestro y doctor en Ciencias Médicas. Jefe del servicio de Biología de la Reproducción Humana y Ginecoendocrinología. UMAE HGO 3 Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz. Correo electrónico: victor.vital@imss.gob.mx

Recibido: septiembre, 2010. Aceptado: octubre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Hinojosa-Cruz JC, Ramos-García RA, Vital-Reyes VS. Inhibidores de la aromatasa. Aplicaciones potenciales en medicina de la reproducción. Rev Mex Reprod 2010;3(2):63-68.

www.nietoeditores.com.mx

intrones de longitud variable que dan lugar a un cADN de 3.4 kb. El complejo enzimático de la aromatasa se encuentra en las proteínas de membrana en animales y plantas. En el humano, la aromatasa se purificó en 1980 a partir de microsomas placentarios. Tiene un peso molecular de 58 kDa y se expresa en diferentes tejidos, el ovario y la placenta son los órganos con mayor actividad biológica de aromatización en condiciones fisiológicas. La expresión de la aromatasa es menor en otros tejidos, como: el hipotálamo, el hígado, el músculo, el tejido adiposo subcutáneo, la mama y el tejido mamario neoplásico. En mujeres posmenopáusicas, la aromatización es mayor en los tejidos periféricos. El control de la expresión del complejo enzimático de la aromatización es complicado y participan en él citocinas, AMP cíclico, gonadotrofinas, glucocorticoides y factores de crecimiento, entre otros reguladores.²

El complejo enzimático de la aromatasa cataliza tres reacciones de hidroxilación que regulan la conversión de androstenediona a estrona. Las dos primeras dan lugar a la formación de 19-hidroxi y 19-aldehído; consumen 2 NADPH y crean dos moléculas de agua. La tercera hidroxilación implica la pérdida del metilo 19, desprendimiento de ácido fórmico y aromatización del anillo A, utilizando NADH+H.²

En el ovario, las células de la granulosa constituyen la fuente más rica en aromatasas en la mujer durante la vida reproductiva y, por consiguiente, son el principal origen de los estrógenos. La hormona luteinizante (LH) modula la producción de andrógenos por las células foliculares de la teca, mientras que la hormona folículo estimulante (FSH) regula la aromatización en las células de la granulosa. Ambas hormonas actúan de manera sincrónica, de modo que la teca produce los andrógenos que constituyen el sustrato de la aromatasa, mientras que la granulosa convierte el sustrato en estrógeno. La actividad concertada de ambos tipos celulares incrementa hasta 10 veces la concentración de estradiol circulante justo antes de la ovulación.^{2,3}

En la posmenopausia, la corteza suprarrenal y el ovario producen andrógenos débiles, así como androstenediona y DHEA. La aromatasa en tejidos periféricos como los adipocitos, la mama y el hígado, entre otros, convierte los andrógenos en estrona, y a través de la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa, transforma la

estrona en estradiol. La mayor parte de la estrona es conjugada por sulfotransferasas en sulfato de estrona, la cual constituye el estrógeno circulante más abundante en la mujer posmenopáusica. El sulfato de estrona, a su vez, puede ser convertido a estrona a través de la sulfatasa. La estrona puede ser transformada a estradiol por la enzima 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa.^{2,3}

Los inhibidores de la aromatasa se clasifican en dos grupos (Cuadro 1):

Tipo I: también conocidos como inactivadores de aromatasa, compiten con el sustrato natural al unirse al sitio catalítico de la enzima. Después, son transformados por ésta en un producto con actividad alquilante, capaz de reaccionar con la propia enzima. Por último, el inactivador transformado crea enlaces covalentes en el lugar de la unión al sustrato, o cerca de él, inactivando irreversiblemente la enzima. La duración del efecto de los inactivadores depende de la velocidad con que la enzima se recupera a través de su síntesis.⁴

Tipo II: conocidos también como inhibidores competitivos de la aromatasa, se unen reversiblemente al sitio activo de la enzima. Esta acción se mantiene mientras la concentración del inhibidor sea suficiente para tener ocupado el sitio de unión enzimático; ejerce cierta actividad androgénica, que se considera contrarresta la pérdida ósea ocasionada por la hipoes-trogenemia.⁴

Cuadro 1. Inhibidores de la aromatasa de acuerdo con su síntesis y naturaleza farmacológica

| <i>Generación</i> | <i>Tipo 1 (inactivador esteroide)</i> | <i>Tipo 2 (inhibidor no esteroide)</i> |
|-------------------|---|--|
| Primera | Testolactona | Aminoglutetimida Vida media 12-14 horas Dosis 1,000 mg/día |
| Segunda | Formestano Dosis 250-500 mg/día | Fadrozol Dosis 2-4 mg/día Rogletimida |
| Tercera | Exemestano Vida media 9 días Dosis 25 mg/día | Anastrozol Vida media 41-48 horas Dosis 1-10 mg/día Letrozol Vida media 2-4 días 0.5 a 2.5 mg/día Vorozol Dosis 2.5 mg |

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Primera generación

Aparecieron en la década de 1960; sin embargo, sus efectos secundarios limitaron su prescripción. La aminoglutetimida fue el primer agente utilizado para inducir adrenalectomía; posteriormente, se observó que bloqueaba la aromatización. Este derivado de la glutetimida se prescribía como anticonvulsivo, aunque se encontró que inhibía el citocromo P450, el cual modula la hidroxilación de esteroides dependientes de nitrógeno, particularmente los que median la rotura de la cadena lateral del colesterol; por esta razón, se suponía que suprimía por completo la síntesis de esteroides desde su primer paso. Se administró con cierto éxito a pacientes con cáncer de mama; sin embargo, la supresión suprarrenal secundaria ameritaba el reemplazo exógeno de corticoesteroides.⁵ Debido a su elevada neurotoxicidad y fotosensibilización, actualmente se prescribe muy poco.

Segunda generación

El formestano fue el primer inhibidor de aromatasa de segunda generación de naturaleza esteroide; reemplazó a la aminoglutetimida debido a su selectividad, efectividad y pocos efectos colaterales. Desde el punto de vista farmacológico, se considera un inhibidor suicida que se une de manera selectiva y reversible al complejo enzimático. A partir de 1980, se ha utilizado para tratar pacientes con cáncer de mama y receptores positivos de estrógenos.⁵

El fadrozol es otro inhibidor esteroide de la aromatización de segunda generación, que es 600 veces más potente que la aminoglutetimida, es altamente selectivo y tiene baja toxicidad. En algunos países como Japón, está aprobado como tratamiento de segunda línea contra el cáncer de mama.⁵

Tercera generación

En 1990 comenzaron a desarrollarse los inhibidores de la aromatasa de tercera generación, y fueron aprobados en 1996 por la FDA en Estados Unidos. Estos inhibidores son agentes de naturaleza no esteroide de gran potencia, específicos y con mayor eficacia y menor toxicidad que los de primera y segunda generación. Los estudios multicéntricos han demostrado que tienen ventajas sobre

el tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama avanzado.^{5,6}

El exemestano es un inhibidor tipo 1 de naturaleza esteroide que inactiva irreversiblemente el complejo enzimático de la aromatasa a concentraciones plasmáticas realmente bajas. Ejerce una ligera acción androgénica, pero carece de otros efectos hormonales. Es de utilidad en el manejo coadyuvante del cáncer de mama.

El anastrozol es un agente derivado del benciltrazol, que ha mostrado alta eficacia y selectividad como inhibidor de la aromatasa. Carece de efectos en la síntesis de aldosterona y de cortisol. Su vida media es de 32.2 horas, que es comparativamente superior a la de los agentes esteroides. El anastrozol fue el primer inhibidor de la aromatasa de tercera generación aprobado por la FDA, el cual está indicado para tratar pacientes con cáncer de mama metastásico resistente a tamoxifeno; se indica como tratamiento de segunda línea del cáncer de mama.^{5,6}

El letrozol es otro inhibidor de la aromatasa de tercera generación, no esteroide, que fue aprobado por la FDA para el manejo coadyuvante del cáncer de mama. Al igual que el anastrozol, tiene potencia farmacológica y especificidad elevadas, y pocos efectos colaterales.^{5,6}

El vorozol es un inhibidor competitivo específico de la aromatasa, 500 veces más potente que la aminoglutetimida. Se ha utilizado como fármaco de segunda línea en pacientes con cáncer de mama resistentes al tamoxifeno; es más eficaz que éste y tiene menos efectos secundarios.^{5,6}

Los efectos colaterales más comunes de los inhibidores de la aromatasa de tercera generación son: bochornos, artralgias, sequedad vaginal, disminución de la libido y osteopenia.⁷

En la actualidad, la principal indicación de estos fármacos es como auxiliares en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes con receptores positivos de estrógeno, aunque dado su mecanismo de acción, han sido de utilidad y de potencial aplicabilidad clínica en algunos eventos fisiopatológicos con repercusiones reproductivas, como los que se mencionan a continuación.

Inducción de la ovulación

La anovulación crónica por disfunción hipotálamo-hipofisaria se vincula frecuentemente con infertilidad,

y después de modificar el estilo de vida y de corregir otros factores asociados con infertilidad, el citrato de clomifeno es el agente farmacológico de primera línea en la inducción de la ovulación. Debido a la modulación selectiva de los receptores de estrógeno, teóricamente el citrato de clomifeno mejora la liberación y pulsabilidad de la FSH en el hipotálamo y contribuye a un adecuado desarrollo y maduración folicular; es posible que también regule de manera paracrina la esteroidogénesis ovárica. Las principales ventajas del citrato de clomifeno son su bajo costo y alta efectividad en el índice de ovulación (hasta de 80%); sin embargo, las tasas de embarazo (menores de 40%) son comparativamente bajas en relación con las de ovulación, lo que se explica parcialmente por los efectos antiestrogénicos del citrato de clomifeno en el moco cervical y la maduración endometrial; esto hace que incluso 6 de cada 10 pacientes infértiles a quienes se les induce la ovulación con este agente necesiten otra opción terapéutica para el logro del embarazo.⁸ Alrededor de 70% de mujeres infértiles con anovulación crónica tiene síndrome de ovario poliquístico, cuyo común denominador es el hiperandrogenismo clínico o bioquímico. Desde este contexto, si en estas pacientes se bloquea la conversión de andrógenos a estrógenos por el ovario y a nivel periférico de manera selectiva a través de inhibidores de la aromatasa, se restituirá el funcionamiento sincrónico del eje neuroendocrino reproductivo hipotálamo-hipófisis-ovario. El mecanismo teórico de la inducción de la ovulación con inhibidores de la aromatasa implica el bloqueo de la conversión de andrógenos a estrógenos (androstenediona a estrona y testosterona a estradiol), ya sea en el ovario o en la periferia, y secundariamente la reducción de la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre el hipotálamo y la hipófisis; de esta manera se modula la liberación y pulsabilidad de la FSH y el patrón rítmico de LH, con la orquestación final de la foliculogénesis que, conjuntamente con un aumento de los andrógenos intraováricos, propiciará la ovulación y, teóricamente, una mayor probabilidad de embarazo. Los inhibidores de la aromatasa no tienen efectos directos en los receptores a estrógeno y, por tanto, carecen de acción antiestrogénica en el endometrio y el moco cervical.⁹ En pacientes infértiles con resistencia al citrato de clomifeno, los inhibidores de la aromatasa incrementaron modestamente

las tasas de ovulación; sin embargo, las cifras de embarazo no fueron superiores a las de otras modalidades terapéuticas, a pesar de que en estos primeros estudios se demostraron efectos positivos en el crecimiento endometrial a través de ultrasonido. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico se recomiendan los inhibidores de la aromatasa como tratamiento de segunda opción, ante la falla o resistencia al citrato de clomifeno; puede administrarse letrozol o anastrozol del día 3 al 9 del ciclo en dosis variables. Las tasas de ovulación reportadas en este grupo de pacientes son de 60 a 80%, y las de embarazo, de 10 a 20%.^{8,10} Cuando el objetivo principal es la hiperestimulación ovárica en técnicas de reproducción asistida, los inhibidores de la aromatasa inducen una menor concentración de estradiol sérico en el momento de la aplicación del disparo de gonadotropina coriónica, menor número de folículos preovulatorios, mayor grosor endometrial y menor tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) en comparación con las gonadotropinas; sin embargo, no existen diferencias significativas en las tasas de embarazo. Cuando se adicionan los inhibidores al esquema con gonadotropinas, se necesitan menos ampulas de FSH para lograr una hiperestimulación ovárica controlada.¹¹

Otra controversia del uso de inhibidores de la aromatasa en la inducción de la ovulación o hiperestimulación ovárica controlada es la teratogenicidad. Algunos hallazgos recientes sugieren que la tasa de malformaciones vinculadas con estos agentes es igual a la reportada con el clomifeno, que corresponde a la de la población general; lo mismo sucede con las tasas de aborto.¹²

Miomatosis uterina

Después de la cesárea, la histerectomía por miomatosis uterina es la operación ginecológica que se practica con mayor frecuencia en México, en tanto que los miomas uterinos son los tumores más comunes durante la vida reproductiva de las mujeres. Desde una perspectiva teórica, se piensa que los miomas se forman a partir de la expansión clonal de las células miometriales, y que los estrógenos son el sustrato de su fisiopatología, por lo que actualmente se acepta que son tumores benignos hormono-dependientes y que en algunas pacientes con polimorfismos o con sustrato genético existe mayor capacidad de aromatización miometrial uterina; esto

provoca hiperestrogenismo local y alta prevalencia de miomatosis uterina.¹³ El incremento local de estrógenos en el mioma estimula su crecimiento, independientemente de la producción que exista por parte del ovario, lo que se vincula con el incremento en la actividad de la aromatización.¹⁴

En pacientes infértiles con miomatosis se ha establecido una relación causal entre los miomas y la incapacidad de embarazo, por tanto, se indica manejo médico o quirúrgico de los miomas con fines reproductivos; en el caso de las mujeres en edad reproductiva con miomatosis uterina sintomática, se recomienda el manejo conservador de la fertilidad. Las opciones terapéuticas en ambos escenarios van desde el uso de progestágenos, antiandrógenos, análogos de la GnRH, embolización de arterias uterinas hasta la miomectomía con diferentes abordajes quirúrgicos.

Hace poco, y con base en la estrógeno-dependencia del crecimiento de los miomas uterinos y en una mayor capacidad teórica de aromatización miometrial en la etiopatogenia de la miomatosis uterina, se ha propuesto la aplicación farmacológica de los inhibidores de la aromatasa. Evidencias preliminares señalan que en pacientes con miomatosis uterina sintomática, el anastrozol no origina hipoestrogenismo sistémico, en comparación con los análogos de la GnRH, y que ambos fármacos evitan la síntesis estrogénica; en el caso de aGnRH, el volumen del mioma se redujo 10%, en tanto que con el anastrozol disminuyó 40% en un periodo de 12 semanas.¹⁵ Estos resultados indican que los inhibidores de la aromatasa ejercen un efecto positivo en las pacientes con miomatosis uterina sintomática, pero se requieren más pruebas clínicas que demuestren la eficacia y la inocuidad de estos fármacos en esta área de la ginecología.

Endometriosis

Desde la perspectiva de la reproducción humana, la endometriosis es un padecimiento enigmático, puesto que aunque se sabe mucho sobre su fisiopatología, se ignora su origen, en tanto que su clasificación y tratamiento son tema de debate y controversia. Más aun, no se ha establecido su significado biológico en pacientes infértiles o con pérdida recurrente de la gestación.

De manera simple, la endometriosis es la presencia de glándulas y estroma endometrial fuera de la cavidad

uterina (peritoneo, ovarios, tabique rectovaginal, pleura, pericardio, cerebro, etcétera). Se considera una enfermedad poligénica y multifactorial, estrógeno-dependiente, que puede pasar inadvertida hasta que se manifiesta como un cuadro clínico variable que incluye dismenorrea, menorragia, dolor pélvico crónico e infertilidad.¹⁶ La aromatización ocurre de manera fisiológica en el endometrio eutópico; sin embargo, se ha demostrado una mayor expresión y actividad de aromatización en el endometrio ectópico, así como alteraciones en la síntesis de prostaglandinas que contribuyen a un estado de inflamación crónica que distingue a la endometriosis pélvica. En los implantes endometriales se ha observado un incremento de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias, citocinas, moléculas de adhesión y de reguladores de la esteroidogénesis, como la proteína STAR, y una expresión mayor de la aromatasa. Así, el principal producto de la aromatización, el estradiol, que es un potente estimulador de la ciclooxigenasa 2 y las prostaglandinas E2, favorece el círculo vicioso de la formación de estrógenos y prostaglandinas en la endometriosis. En estas pacientes también se ha encontrado disminución de la enzima 17-beta-hidroxiesteroide tipo 2, que inactiva la conversión estradiol a estrona, lo cual mantiene las concentraciones y la actividad biológica del estradiol en estas pacientes.¹⁷

En la actualidad, se acepta que el tratamiento de la endometriosis es ablativo; sin embargo, en muchas pacientes no puede llevarse a cabo dada la severidad, localización y deseo reproductivo, por lo que el esquema farmacológico se enfoca a inducir un estado de hipoestrogenismo o, en su defecto, a antagonizar la acción de los estrógenos. Como manejo coadyuvante se utilizan compuestos antiinflamatorios no esteroides con el fin de disminuir el dolor y la inflamación crónica. Los resultados de las diferentes modalidades enlistadas anteriormente se relacionan con el motivo de consulta de la paciente.

En mujeres que no responden al tratamiento farmacológico, o bien lo hacen de manera parcial con el manejo ablativo, podrían ser de utilidad los inhibidores de la aromatasa, dado que las que padecen endometriosis son dependientes del estrógeno, y algunas de ellas tienen mayor capacidad de aromatización debido a la potencialidad del endometrio ectópico y el sustrato genético poligé-

nico y multifactorial. Hace poco se comunicó que las pacientes con endometriosis y dolor pélvico secundario, manejadas con letrozol y anticonceptivos hormonales orales combinados, experimentaron alivio sustancial del dolor pélvico, sin repercusiones en la pérdida de masa ósea después de seis meses de tratamiento.^{17,18}

También se ha descrito que los inhibidores de la aromatasa administrados durante un periodo de nueve meses disminuyen de manera ostensible el tamaño y la actividad de los implantes, y que esto puede deberse principalmente a la inhibición de la proliferación celular y al aumento de la apoptosis.¹⁹

En casos especiales, como cuando hay endometriosis en la vejiga, se ha utilizado con éxito la combinación de letrozol y acetato de noretisterona, pues alivia el dolor pélvico y los síntomas urinarios.²⁰

Existen otros reportes preliminares que indican resultados favorables en pacientes con endometriosis profunda del tabique rectovaginal; sin embargo, es necesario llevar a cabo ensayos clínicos controlados que demuestren las ventajas, el riesgo y el costo-beneficio de los inhibidores de la aromatasa en el manejo de la endometriosis.

REFERENCIAS

1. Briest S, Stereans V. Adjuvant aromatase inhibitors and emerging quality of life considerations. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8(1):1-4.
2. Czakja I, Simpson E. Aromatase research and its clinical significance. *Pol J Endocrinol* 2010;61(1):126-134.
3. Santen R, Brodie H, Simpson E, Siteri P, Brodie A. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocr Rev* 2009;30(4):343-375.
4. Bueso L, Gago F, López R, Rodríguez N, Vigo S. Lineamientos para el tratamiento del cáncer de mama hormono-dependiente. *Rev Esp Med Quir* 2005;10(1):16-18.
5. Perez E. Safety of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:75-89.
6. Buzdar AU, Robertson JF, Eirmann W. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002;95:2006-2016.
7. Briest S, Steran M. Adjuvant aromatase inhibitors and emerging quality of life considerations. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8(1):1-4.
8. Pachón J, Posada N. Panorama actual de los inhibidores de la aromatasa en la inducción de la ovulación. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2007;58(2):136-141.
9. ACOG. Committee Opinion. Aromatase inhibitors in gynecologic practice. *Obstet Gynecol* 2008;112(2):405-407.
10. Polyzos N, Tsappi M, Mauri D, Atay V, et al. Aromatase inhibitors for infertility in polycystic ovary syndrome. The beginning or the end of a new era? *Fertil Steril* 2008;89:278-280.
11. Badaway A, Abdel B, Abulatta B. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2009;92(3):849-852.
12. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006;85:277-284.
13. Parzamezhad M, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard A, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin releasing hormone agonist (triptorelin) of uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril* 2010;93:193-198.
14. Hilario S, Bozzini N, Barracat E. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in menopausal patients. *Fertil Steril* 2009;91(1):240-243.
15. Hilario S, Bozzini N, Barracat E. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in menopausal patients. *Fertil Steril* 2009;91(1):240-243.
16. Altar E, Bulum S. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril* 2006;85:1317-1318.
17. ACOG. Committee Opinion. Aromatase inhibitors in gynecologic practice. *Obstet Gynecol* 2008;112(2):405-407.
18. Maia H, Casoy J, Valente J. Is aromatase expression in the endometrium the cause of endometriosis of related infertility? *Gynecol Endocrinol* 2009;25(4):253-257.
19. Bilotas M, Meresman G, Stella I, Sueldo C, Barañao R. El tratamiento con inhibidores de aromatasa reduce el tamaño de las lesiones en un modelo de endometriosis murina. *Revista SAMER* 2006;27-36.
20. Ferrero S, Biscaldi E, Ventrin P, Remorgida V. Aromatase inhibitors in the treatment of bladder endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2010;early online: 1-4.