



El surgimiento del letrozol como fármaco de elección en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

The rise of letrozole as the drug of election in the treatment of polycystic ovary syndrome

Raúl Eduardo Piña-Aguilar¹
Zoe Gloria Sondón-García²
Jesús Daniel Moreno-García²

¹ División de Medicina Genómica.

² Servicio de Reproducción Humana.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

En la búsqueda de un manejo óptimo y tomando en consideración las particularidades que implica la reproducción asistida en las pacientes afectadas por el síndrome de ovario poliquístico, se ha propuesto la administración de nuevos medicamentos, como los inhibidores de la aromatasas, que se desarrollaron para el tratamiento del cáncer de mama y ésta es su principal indicación actual. Se consideran una alternativa al tratamiento convencional con citrato de clomifeno que hasta ahora ha sido el de elección en infertilidad por síndrome de ovario poliquístico.

Los dos inhibidores de la aromatasas propuestos para el tratamiento reproductivo en la paciente con síndrome de ovario poliquístico son anastrozol y letrozol. El primero no ha tenido gran popularidad en el tratamiento de la infertilidad. La mejor evidencia disponible indica que su utilidad clínica es limitada, porque dos estudios fase 2 doble ciego, con distribución al azar, con diseño de no inferioridad, evaluaron el efecto de anastrozol como dosis única¹ o como dosis diaria² *versus* citrato de clomifeno durante cinco días en mujeres con oligoovulación y concluyeron que anastrozol fue menos efectivo que el citrato de clomifeno.^{1,2}

Asimismo, letrozol se ha considerado la mejor opción y posible alternativa útil al citrato de clomifeno, porque los metanálisis no tan recientes habían indicado que letrozol *versus* clomifeno producía mayor tasa de ovulación, pero no hubo diferencias significativas en las tasas de embarazo,³ concluyendo que al

Correspondencia

Dr. Jesús Daniel Moreno García
Av. Félix Cuevas 540
03229 México, DF

Este artículo debe citarse como

Piña-Aguilar RE, Sondón-García ZG, Moreno-García JD. El surgimiento del letrozol como fármaco de elección en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Reproducción (México) 2015;7:141-144.

menos no era menos efectivo que el citrato de clomifeno.

No obstante, la administración de inhibidores de la aromatasas en reproducción ha estado limitada principalmente por el hecho de que letrozol no es un medicamento aprobado para inducción de la ovulación. Además, se incluye en la categoría X de medicamentos durante el embarazo, al igual que el citrato de clomifeno.

La historia de la administración del letrozol en reproducción es interesante (revisada por Casper y Mitwally⁴), el fármaco producido por Novartis, con nombre comercial Femara®, fue probado por primera vez en la Universidad de Toronto, Canadá, para mujeres con resistencia al citrato de clomifeno para inducción de la ovulación.⁵ Esto permitió la prescripción "off-label" (fuera de indicación) para inducción de la ovulación, principalmente por grupos en McGill y Montreal, Canadá.

Un vuelco inesperado en este éxito inicial lo generó la presentación en la reunión de la ASRM en 2005 de un resumen donde se comunicó el seguimiento de 150 recién nacidos de mujeres infértiles que recibieron tratamiento con letrozol o letrozol más gonadotropinas en comparación con 36,000 embarazos espontáneos, en el que se encontró que no había diferencias en el número de anomalías congénitas (intervalo: 3-4%), pero había incremento en las anomalías cardíacas y locomotoras respecto al grupo control.⁶ Este estudio no se publicó en un artículo completo, pero llevó a Novartis, en noviembre de 2005, a enviar una carta a los médicos advirtiéndoles que Femara® estaba contraindicado en mujeres premenopáusicas y durante el embarazo y la lactancia debido al potencial de toxicidad materna y fetal y el riesgo de malformaciones congénitas, por lo que la administración de letrozol prácticamente desapareció en Canadá.

Para valorar mejor esta posible asociación se realizó, con el apoyo de Novartis, un estudio multicéntrico para comparar el desenlace al nacimiento en mujeres tratadas con clomifeno o letrozol; se incluyeron 911 recién nacidos de mujeres reclutadas en cinco centros, donde se encontró que la tasa de malformaciones congénitas era de 2.4% en el grupo de letrozol y de 4.8% en el grupo de clomifeno, sin ser significativas.⁷ Otro ensayo clínico más reciente,⁸ independiente de la farmacéutica, tampoco encontró diferencia entre las características neonatales ni en las malformaciones de 129 nacimientos comparados con la administración de citrato de clomifeno o letrozol.

Una encuesta reciente que evaluó la administración de letrozol entre médicos especializados en reproducción en Estados Unidos encontró que 79% prescribía letrozol a pesar de estar considerado en la categoría X durante el embarazo y que su prescripción en reproducción asistida no es una indicación aceptada por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos.⁹ En México su administración en reproducción es limitada; no obstante, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE se ha generado experiencia en los últimos cuatro años, en especial como coadyuvante en ciclos de mínima estimulación.¹⁰

Por lo que se refiere a la evidencia, la revisión más reciente de Cochrane¹¹ indica que la tasa de embarazo es mayor cuando se compara letrozol contra citrato de clomifeno en coito programado (RM 1.63, IC 95% 1.31 a 2.03) e inseminación intrauterina (RM 1.71, IC 95% 1.30 a 2.25). Concluyen que letrozol parece incrementar la tasa de nacidos vivos y de embarazo en mujeres anovuladoras con síndrome de ovario poliquístico comparado con citrato, pero considerando que la calidad de la evidencia era baja y los resultados debían tomarse con reserva.¹¹



Recientemente se publicó en el *New England Journal of Medicine*¹² el largamente esperado ensayo clínico diseñado y patrocinado por la Red de Medicina Reproductiva del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (*National Institute of Child Health and Human Development, NICHD*) en Estados Unidos. Este estudio forma parte de una indicación de letrozol como nuevo fármaco en investigación para la Dirección de Alimentos y Fármacos, para lo que se realizó un ensayo clínico doble ciego multicéntrico con registro NCT00719186. Se distribuyeron al azar 750 mujeres con síndrome de ovario poliquístico en una proporción 1:1 para recibir letrozol 2.5 mg diarios vs citrato de clomifeno 50 mg diarios por hasta cinco ciclos menstruales en una dosis escalada con dosis máxima de 150 mg de clomifeno y 7.5 mg de letrozol y con coito durante el periodo del estudio.¹²

El principal hallazgo fue la tasa de embarazo con letrozol con mayor tasa acumulada de nacimientos: 27.5 vs 19% ($p=0.007$), sin diferencias en el porcentaje de anormalidades congénitas. La tasa acumulada de ovulación también fue mayor en el grupo de letrozol (62%) que en el de clomifeno (48%, $p<0.001$). No hubo diferencias significativas en pérdidas gestacionales: 32 vs 29% o en embarazos gemelares: 3 y 7% con letrozol y clomifeno, respectivamente. En lo que respecta a efectos adversos, clomifeno estuvo mayormente asociado con bochornos y letrozol con fatiga y mareo.¹²

Uno de los aspectos más interesantes de las otras variables analizadas fue la comparación entre los cambios absolutos entre las mediciones basales *versus* las de las visitas en fase lútea. Se encontró que el grosor endometrial, las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales, el índice de andrógenos libres, la concentración de estradiol, la cuenta

antral folicular y la concentración de hormona antimulleriana tuvieron mayor disminución estadísticamente significativa en todas las variables mencionadas.¹² Esto surge que letrozol también es mejor para modificar la fisiología ovárica y endocrinológica que el citrato de clomifeno y, en un contexto amplio, nos hace especular que letrozol podría tener un efecto clínico positivo que no han demostrado claramente otras opciones terapéuticas, como la metformina y los modificadores de la resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Este estudio será un parteaguas en el tratamiento de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y esperamos lleve a la Dirección de Alimentos y Fármacos (FDA) y a la industria farmacéutica a replantear su posición acerca de la seguridad del medicamento y sus indicaciones en reproducción asistida. Otro ensayo clínico patrocinado por el NICHD denominado AMIGOS,^{13,14} con registro NCT01044862, tiene el objetivo de evaluar la administración de letrozol para inducción de la ovulación en inseminación intrauterina comparado con clomifeno y gonadotropinas. Este estudio se terminó recientemente^{14,15} y proveerá evidencia de si existe superioridad de letrozol sobre clomifeno al usar inseminaciones intrauterinas.

En consecuencia, se abren nuevas perspectivas para la administración de letrozol en ciclos de fertilización *in vitro* y para determinar la relevancia que tiene en el mini-FIV, su efecto en el endometrio en ciclos naturales modificados y ciclos con vitrificación embrionaria, de lo que no se tiene evidencia sólida hasta ahora.

Por último, debemos considerar que este surgimiento del letrozol es una oportunidad para que en México se realice un ensayo clínico multicéntrico que permita evaluar al letrozol

versus citrato de clomifeno en el tratamiento de pacientes mexicanas con infertilidad y síndrome de ovario poliquístico. Las condiciones para este estudio en particular son favorables porque desde la perspectiva institucional se dispone de ambos medicamentos en el cuadro básico de salud.

REFERENCIAS

1. Tredway D, Schertz JC, Bock D, Hemsey G, Diamond MP. Anastrozole single-dose protocol in women with oligo- or anovulatory infertility: results of a randomized phase II dose-response study. *Fertil Steril* 2011;95:1725-9.e1-8.
2. Tredway D, Schertz JC, Bock D, Hemsey G, Diamond MP. Anastrozole vs. clomiphene citrate in infertile women with ovulatory dysfunction: a phase II, randomized, dose-finding study. *Fertil Steril* 2011;95:1720-4.e1-8.
3. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, Norman RJ, Costello MF. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:301-312.
4. Casper RF, Mitwally MF. A historical perspective of aromatase inhibitors for ovulation induction. *Fertil Steril* 2012;98:1352-1355.
5. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-309.
6. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005;84:s85.
7. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006;85:1761-1765.
8. Badawy A, Shokeir T, Allam AF, Abdelhady H. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:187-191.
9. Malloch L, Rhoton-Vlasak A. An assessment of current clinical attitudes toward letrozole use in reproductive endocrinology practices. *Fertil Steril* 2013;100:1740-1744.
10. González-Becerra JE, Moreno-García JD, Sondón-García ZG, Regalado-Hernández MA. Efecto de la administración de LH recombinante en día 5 contra día 8 en ciclos de estimulación ovárica. *Ginecol Obstet Mex* 2013;81:440-447.
11. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD010287.
12. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, et al; NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:119-129.
13. Diamond MP, Mitwally M, Casper R, Ager J, et al; NICHD Cooperative Reproductive Medicine Network. Estimating rates of multiple gestation pregnancies: sample size calculation from the assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial. *Contemp Clin Trials* 2011;32:902-908.
14. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, et al; National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Reproductive Medicine Network. Assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial: baseline characteristics. *Fertil Steril* 2015;103:962-973.e4.
15. Clinical Trials Registry. Assessment of Multiple Intrauterine Gestations From Ovarian Stimulation (AMIGOS). Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01044862> (accesado 18 de septiembre de 2014).