

Experiencia preliminar con un protocolo de estimulación ovárica de bajo costo con inhibidores de la aromatasa y HMG en normorespondedoras para reproducción asistida de alta complejidad (TRA)

Grabia Adriana, Papier Sergio, Pesce Romina, Mlayes Linda, Kopelman Susana, Sueldo Carlos. Centro de Estudios en Ginecología y Reproducción (CEGyR), Buenos Aires, Argentina.

Los inhibidores de la aromatasa (IA) han sido utilizados en pacientes postmenopáusicas con carcinoma mamario metastático como supresores de la producción periférica e intratumoral de estrona a partir de la androstenediona. El letrozole es un inhibidor potente, competitivo, selectivo y reversible de la enzima que cataliza mediante tres hidroxilaciones la conversión de androstenediona en estrona y de la testosterona en estradiol.

A partir de su uso experimental en ratas y en algunas especies de monos se evidenció un incremento en la hormona folículoestimulante (FSH) y consecuentemente la estimulación de la ovulación.

El mecanismo de acción propuesto es una disminución en la síntesis de estradiol, reducción del feed back negativo que esta hormona ejerce sobre el eje hipotálamo-hipofisario seguido del incremento de la liberación de gonadotropinas. Un mecanismo adicional descrito a partir de la observación de Weil y Vendola en experiencias con primates, es un aumento de los andrógenos ováricos que amplificaría los genes de los receptores de FSH con la consecuente sensibilización folicular al estímulo del desarrollo folicular. (1,2)

El uso de IA como agentes inductores de la ovulación fue reportado inicialmente en pacientes con anovulación crónica del grupo 2 de la OMS (3,4,5), luego fueron empleados solos (6,7) o combinados con gonadotropinas (8,9,10) en protocolos de estimulación para tratamientos de baja complejidad en pacientes normoovuladoras mostrando resultados comparables con una reducción significativa de la dosis de gonadotropinas utilizada. (11,12)

Más recientemente, fue propuesto su uso para pacientes con pobre respuesta a la hiperestimulación ovárica (13,14). En un estudio realizado por García Velazco y col., evaluaron el uso de IA en pacientes pobres respondedoras en combinación con FSH recombinante y antagonistas en TRA, mostrando un incremento en el número de ovocitos aspirados, en la tasa de implantación, en la tasa de embarazo múltiple, y a nivel endocrino, un aumento de los niveles de testosterona y androstenediona en líquido folicular.

En este estudio preliminar, nuestro objetivo fue evaluar la efectividad del uso de un protocolo combinado con letrozole (Femara, Novartis, Argentina) y hMG a baja dosis (HMG Ferring,

Argentina) en pacientes normorrespondedoras con indicación de TRA. El protocolo fue realizado en pacientes con limitaciones económicas que abonaron sólo los costos del procedimiento.

Materiales y Métodos

Un total de 22 pacientes infértiles que consultaron a CEGYR y tenían indicación de TRA fueron incluídas luego de firmar un consentimiento informado. El estudio fue realizado entre julio y noviembre de 2005. Las causas de la infertilidad fueron: factor masculino (63.6 %), endometriosis (9.1%), factor tubario (12.6 %) y ESCA (13.6 %). Todas las pacientes eran normoovuladoras, la edad media fue 33.7 ± 2.6 años y tenían una FSH y un estradiol normales en día 3 del ciclo (6.8 ± 1.6 mUI/ml y 42 ± 1.6 pg/ml respectivamente).

Las pacientes recibieron el ciclo previo un anticonceptivo oral durante 14-21 días (etinil estradiol 0.30 mg y noretisterona 5 mg.) (Marvelon, Organon, Argentina) y a los 4 días de suspendido el anticonceptivo y habiendo realizado previamente un control ecográfico que informaba ausencia de folículos mayores de 12 mm. y con un valor de estradiol sérico menor a 50 pg/ml se inició el letrozole en dosis de 5 mg/día durante 5 días. El último día de letrozole se agregó hMG 150 UI/día hasta el día de la aplicación de hCG (Gonacor, Ferring, Argentina). El monitoreo del ciclo se realizó con ecografía transvaginal y estradiol sérico a partir del día 5to. de letrozole y al evidenciar un diámetro folicular de 14 mm o un estradiol sérico de 250 pg/ml se indicó la administración de

Cetrorelix 0.25 mg/día (Cetrotide, Serono, Argentina) hasta el día de la hCG.

Cuando el diámetro del folículo dominante alcanzó 18-20 mm. se administró hCG 10.000 UI y a las 35 hs. se programó la aspiración folicular bajo control ecográfico. Se realizó ICSI en todos los casos. La transferencia embrionaria fue realizada a las 48-72 hs. bajo control ecográfico con catéter de Wallace. Las pacientes recibieron progesterona micronizada intravaginal (Utrogestan 200 mg., Pfizer, Argentina) desde el día de la aspiración folicular y hasta obtener el resultado del test de embarazo en dosis de 600 mg/día. En caso de resultar positivo se confirmó presencia de saco y actividad cardíaca con una ecografía transvaginal realizada a las 4 semanas de la transferencia.

Resultados

Como se puede ver en la tabla 1, la dosis de gonadotropinas utilizada con este protocolo fue reducida. Durante el uso de letrozole, el estradiol sérico permaneció en valores cercanos a la supresión y su valor fue incrementando durante el estímulo.(ver tabla 1).

El patrón y grosor endometrial fue de 7.5 mm.

La tabla 2 muestra el número de ovocitos obtenidos, el porcentaje de embriones de buena calidad y el número de embriones transferidos. Si bien el número de ovocitos aspirados por fue bajo, la tasa de fertilización fue del 70.3 % y la calidad embrionaria y la cantidad de embriones transferidos por paciente fue satisfactoria.

Dosis total de hMG por paciente	960 ± 225 UI
Número de ampollas por paciente	6.4 ± 1.6
Estradiol día 5to. de letrozole	29.9 ± 26.2 pg/ml
Número de folículos ≥ 10 mm en día 5º.	1.36 ± 1.7
Estradiol día de la hCG	401.2 ± 205.5
Número de días de estimulación	10 ± 1.9

Tabla 1

La tasa de implantación, embarazo y aborto fue comparable a los tratamientos con protocolo clásico con gonadotropinas. (ver tabla 2)

Discusión

La utilización de un protocolo combinado con letrozole permitió reducir la dosis de gonadotrofinas utilizada y con ello el costo del tratamiento. A pesar de que el número de ovocitos y el número de embriones obtenidos fue bajo y no permitió la criopreservación resultando en una desventaja en chance acumulativa de embarazo, se transfirieron entre 2 y 3 embriones por paciente y un 61 % de ellos fue de buena calidad logrando una tasa de embarazo clínico del 31 %.

El letrozole presenta como ventaja cuando se lo compara con el citrato de clomifeno, su ausencia de efecto antiestrogénico a nivel endometrial permitiendo un adecuado desarrollo del mismo (15,16). En nuestras pacientes, el grosor endometrial medio fue de 7.5 mm., inferior al habitualmente desarrollado con gonadotrofinas. Cuando comparamos las pacientes que se embarazaron con las que no lo lograron no encontramos diferencias en grosor endometrial y la tasa de implantación fue un 15 % y la de aborto un 14 %.

Si bien la dosis de 2.5 mg es la utilizada para mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama, la dosis de IA para estimulación de la ovulación está actualmente siendo evaluada. La administración de 5 mg./día de letrozole durante 5 días, fue reportada en estudios previos de baja complejidad y comparada con

dosis de 2.5 mg. obteniendo un mayor número de folículos maduros (17,18). La dosis efectiva mínima no ha sido todavía determinada, incluso hay estudios con monodosis de 20 mg y con dosis de 7.5 mg/día.(19,6).

Nosotros elegimos para realizar este estudio preliminar un protocolo secuencial adicionando 150 hMG a partir del 5to. día de utilización de letrozole teniendo en cuenta el mecanismo de acción de la droga y la reducción del costo del tratamiento a partir de la disminución de la dosis de gonadotrofinas. Otros autores (13) han realizado protocolos con uso simultáneo de IA y gonadotrofinas, tanto con hMG como con FSH recombinante. Todavía hay pocas pacientes evaluadas para poder determinar que estrategia es más efectiva.

A partir de la evaluación de nuestros resultados y considerando que nuestra población fue normorrespondedoras de recursos económicos limitados con indicación de TRA, creemos que un protocolo combinado de letrozole con gonadotrofinas es una alternativa efectiva, de bajo costo y con buenos resultados. Por supuesto, el número de pacientes estudiadas hasta la fecha, limita la obtención de conclusiones definitivas pero resulta una alternativa interesante que requiere mayor experiencia y estudio. Por otro lado, el análisis profundo de los ciclos estimulados con IA nos permitirá un mayor entendimiento de la fisiología del eje y las interacciones intraováricas para ofrecer a nuestras pacientes un protocolo costo-efectivo.

Número de ovocitos aspirados por pac.	5.3 ± 2.7
Número de ovocitos metafase II por pac.	4.4 ± 1.7
Número de embriones transferidos por pac.	2.4 ± 0.8
Embriones obtenidos clase 3-4 (%)	60 %
Tasa de implantación	15 % (8/53)
Tasa de embarazo clínico	31 % (7/22)
Tasa de aborto	14 % (1/7)
Tasa de embarazo evolutivo	27 % (6/22).

Tabla 2

Referencias

1. Holzer H, Casper R and Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006, 85:277-284.
2. Mitwally M and Casper R. Aromatase inhibition for ovarian stimulation: future avenues for infertility management. *Curr Op in Obst and Gynecol.* 2002, 14:255-263.
3. Mitwally M and Casper R, " Use of an aromatase inhibitor for ovulation induction in patients with an inadequate response to clomiphene citrate" *Fertil Steril* 2001 Feb, 75 (2) 305-309.
4. Sammour A, Biljan MM, Tan SL, Tulsni Y. <prospective randomized trial comparing the effects of letrozole and clomiphene citrate on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing superovulation prior to intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002, 78(suppl1):S110.
5. Elnashar et al. Letrozole induction of ovulation in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome may not depend on the period of infertility, the body mass index, or the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio. *Fertil Steril* 2006, 85:511-513.
6. Al-Fozan H et al. " A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation Abstract " *Fertil Steril* Dec 2004, 82 (6) 1561-3.
7. Biljan MM et al , " Prospective randomized trial comparing letrozole at 2.5 and 5.0 mg on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2002,S1, S55.
8. Mitwally M Casper R, " Aromatase inhibition reduces the gonadotropin dose for ovarian stimulation in unexplained infertility patients. *Hum Reprod* August 2003, 18 (8) 1588-97.
9. Healey S et al. " Effect of letrozole in superovulation in women undergoing intrauterine insemination " *Fertil Steril* December 2003, 80 (6) 1325-29.
10. Mitwally M , Casper R . " Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian stimulation, *J Soc Gynecol Investig* Sep 2004 11 (6) 406-415.
11. Bredaiwy M, Forman R, Casper R. Cost Effectiveness of an Aromatase Inhibitor and Recombinant FSH alone in older patients undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2005, 84(suppl1):S42.
12. Mitwally M, Casper R. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertil Steril*, 2002 (suppl1) 78:S278.
13. Garcia Velasco J et al. " The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization in low responders: a pilot study. *Fertil Steril* July 2005, 84 (1) 82-87.
14. Goswami S, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, Chakravarty B, Kabir S. *Hum Rep* 2004,19:2031-2035.
15. Fisher S, Reid R, Van Vugt D, Casper R. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and de aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril* 2002, 78:280-285.
16. Cortinez A, De Carvalho I, Vantman D, Gabler F, Iñiguez G, Vega M. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fertil Steril* 2005, 83:110-114.
17. Al-Fadlhi R, Silvestre C, Buckett W, Tan S, Tulandi T. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozoles. *Fertil Steril* 2006, 85:161-164.
18. Marinko M, Bilijan, Tan S, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of 2.5mg and 5 mg of letrozole on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing super-ovulation. *Fertil Steril* 2005 (suppl 1)