

**Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Low-dose letrozole - an effective option for women with symptomatic adenomyosis awaiting IVF: a pilot randomized controlled trial”**

Dosis bajas de Letrozol – una opción efectiva para mujeres con adenomiosis sintomática a la espera de un tratamiento de FIV: Ensayo clínico piloto aleatorizado.

Nombre revisor: Carlos Valdera Simbrón (Fundación Jiménez Díaz)

**1. - Artículo Original:**

Sharma S, RoyChoudhury S, Bhattacharya MP, Hazra S, Majhi AK, Oswal KC, Chattopadhyay R. Low-dose letrozole - an effective option for women with symptomatic adenomyosis awaiting IVF: a pilot randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2023 Jul;47(1):84-93. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.03.010. Epub 2023 Mar 18. PMID: 37149412.

**2. Resumen del Artículo:**

**2.1. Introducción:**

La adenomiosis es una enfermedad ginecológica benigna. Se ha descrito que alrededor de un 20,9% y un 34% de mujeres con o sin infertilidad la padecen.

Sus síntomas más frecuentes son menorragia, dismenorrea, aumento del tamaño uterino, infertilidad y disminución de la calidad de vida entre las mujeres afectas.

Se trata de una enfermedad que se caracteriza por la presencia de glándulas endometriales y estroma en el miometrio.

No existe consenso respecto al tratamiento óptimo en mujeres sintomáticas. Las alternativas estudiadas incluyen los anticonceptivos orales, las progestinas, los antagonistas de la GnRH, pero en la actualidad

el tratamiento que más fama ha obtenido es el uso de los agonistas de la GnRH.

Existen pocos estudios que ha evaluado el papel de los inhibidores de la aromataasa en estas pacientes. Estos estudio han utilizado letrozol a dosis de 2,5 mg día, reportando beneficios en estas pacientes pero también tasa de efectos secundarios.

Este estudio se propone a evaluar el uso de dosis bajas (2,5mg de Letrozol 3 veces a la semana) en mujeres infértiles con adenomiosis y su efecto en la disminución de dismenorrea, menorragia y parámetros ecográficos y lo compara con otro grupo similar de pacientes pero tratadas con un análogo de la GnRH.

## **2.2. Metodología:**

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado no ciego.

Este estudio se llevó a cabo en un hospital terciario de la India entre mayo del 2022 y septiembre del 2022.

Criterios de inclusión:

Mujeres sintomáticas menores de 40 años con una reserva ovárica normal previo consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Miomas, hidrosálpinx, útero hipertrófico de un tamaño mayor a las 12 semanas de gestación, anomalías uterinas congénitas o concentraciones de hormona antimülleriana inferiores a 1,1 ng/ml.

De 167 candidatas se reclutaron 156 mujeres. Tras la aleatorización estas pacientes recibieron tratamiento con letrozol a dosis de 2,5 mg 3 veces por semana o bien tratamiento con goserelina 3,6 mg/ mensual subcutánea durante 3 meses. La aleatorización se llevo a cabo usando una tabla aleatoria generada por un ordenador.

Objetivos primarios:

- Reducción de la dismenorrea en términos de puntuaciones de la escala visual analógica (EVA) y de la menorragia en términos de la tabla pictórica de evaluación de la pérdida de sangre (PBAC).

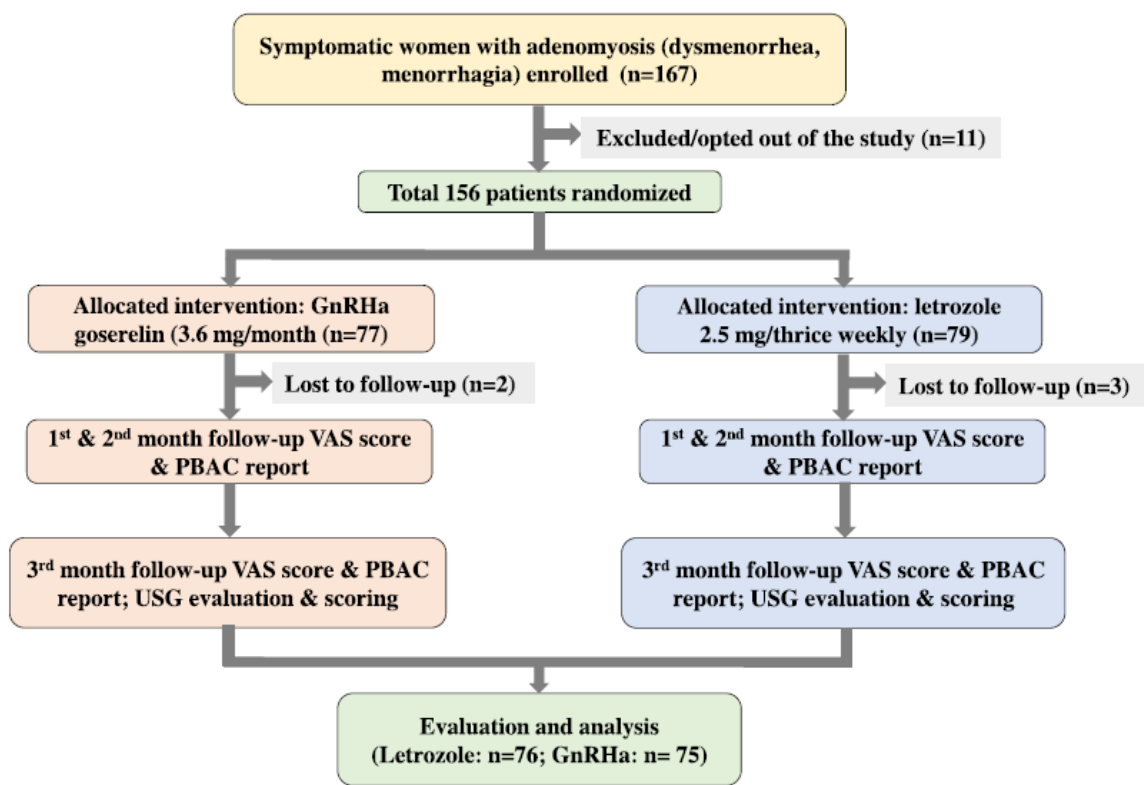
Objetivo secundario:

- Mejora de las características ecográficas de la adenomiosis.

Tamaño muestral: Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó una puntuación VAS inicial de  $8,4 \pm 1,17$  y una disminución esperada del 10% después de 1 mes (tasa de abandono supuesta del 5%).

Se estimó que el tamaño del estudio objetivo era 30 en cada grupo de tratamiento con una potencia estimada del 80% y error alfa aceptable de  $<0.05$  y error beta de 0.2.

**2.3. Resultados:**



Ambos grupos mostraron una marcada mejoría en los síntomas después de 3 meses de tratamiento.

#### Dismenorrea y menorragia:

Tanto en el grupo de letrozol como en el de agonistas de GnRH, las puntuaciones de VAS y PBAC disminuyeron significativamente durante los 3 meses (letrozol:  $P = 0,0001$  y  $P = 0,0001$  para VAS y PBAC, respectivamente; agonista de GnRH:  $P = 0,0001$  y  $P = 0,0001$  para VAS y PBAC, respectivamente).

Las participantes que tomaban letrozol tenían ciclos menstruales regulares, mientras que la mayoría de las mujeres que recibieron el agonista de GnRH padecían amenorrea y sólo cuatro mujeres informaron sangrado leve. Las concentraciones de hemoglobina también mejoraron después de ambos tratamientos (letrozol  $P = 0,0001$ , agonista de GnRH  $P = 0,0001$ ).

#### Características ecográficas:

Es importante señalar que la valoración se realizó por el mismo ecografista sin que este conociera que tratamiento había recibido la paciente.

Las características ecográficas mostraron mejoras significativas después de ambos tratamientos (adenomiosis difusa del miometrio: letrozol  $P = 0,015$ , agonista de GnRH  $P = 0,039$ ; Adenomiosis difusa de la zona de unión: letrozol  $P = 0,025$ , agonista de GnRH  $P = 0,001$ ).

Las mujeres con adenomioma también respondieron bien a ambas terapias (letrozol  $P = 0,049$ , agonista de GnRH  $P = 0,024$ ), mientras que el grupo de letrozol respondió comparativamente mejor en la adenomiosis focal cuando el miometrio externo estaba afectado (letrozol  $P < 0,001$ , agonista de GnRH  $P = 0,26$ ).

No hubo efectos secundarios notables mujeres que recibían tratamiento con letrozol. Además, se descubrió que la terapia con letrozol era más rentable que el tratamiento con agonistas de GnRH.

#### **2.4. Limitaciones y fortalezas:**

Una limitación importante es que en el análisis no incluye los resultados reproductivos obtenidos en el ciclo de FIV

Una fortaleza del estudio es su carácter prospectivo aleatorizado.

#### **2.5. Conclusiones:**

El tratamiento con letrozol en dosis bajas es una alternativa de bajo costo a un agonista de GnRH, con efectos comparables en la mejora de los síntomas y las características ecográficas de la adenomiosis en mujeres que esperan una FIV, además, el uso del letrozol no produce trastornos en el ciclo menstrual permitiendo iniciar un ciclo de FIV inmediatamente tras su suspensión.

### **3. Comentarios:**

Claramente se ha relacionado un peor pronóstico reproductivo para aquellas mujeres con diagnóstico de adenomiosis. El tratamiento de esta patología sigue siendo un reto ya que ha día de hoy no hay un tratamiento médico o quirúrgico estandarizado para estas pacientes.

Actualmente el más expandido es el uso de análogos de la GnRH antes de iniciar un tratamiento de fertilidad, pero no existe evidencia para usarlo rutinariamente en la práctica clínica. El uso del letrozol puede ser una alternativa con menos efectos secundarios y con la ventaja de ser vía oral, en pacientes que va a realizar un tratamiento reproductivo en los próximos meses.