

17

76897

617

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA DE CITRATO DE CLOMIFENO CONTRA
ANASTROZOL EN LA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN PARA EL
TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD EN MUJERES (GRUPO II OMS) NO
HOSPITALIZADAS QUE ACUDEN A LA UMAE HOSPITAL DE GINECO-
OBSTETRICIA NO. 3 CMN "LA RAZA".

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS QUE PARA OBTENER EL GRADO
DE MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

JUAN MANUEL MARTÍNEZ NÚÑEZ
MATRÍCULA 205382483

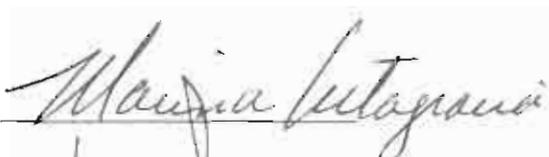
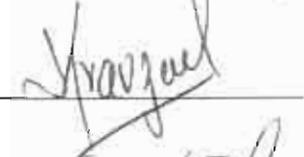
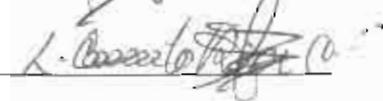
COMITÉ TUTORAL

Tutora: Dra. Marina Altagracia Martínez.
Asesor: Q. Jaime Kravzov Jinich
Asesor: Dr. Camilo Ríos Castañeda

NOVIEMBRE, 2008.

EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA DE CITRATO DE CLOMIFENO CONTRA ANASTROZOL EN LA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD EN MUJERES (GRUPO II OMS) NO HOSPITALIZADAS QUE ACUDEN A LA UMAE HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA NO. 3 CMN "LA RAZA".

Visto Bueno (Vo. Bo.) del Comité Tutorial:

Tutora: Dra. Marina Altagracia Martínez 
Asesor: Q. Jaime Kravzov Jinich 
Asesor: Dr. Camilo Ríos Castañeda 

Sustentante:

Juan Manuel Martínez Núñez (Matrícula: 205362483)



EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA DE CITRATO DE CLOMIFENO CONTRA ANASTROZOL EN LA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE INFERTILIDAD EN MUJERES (GRUPO II OMS) NO HOSPITALIZADAS QUE ACUDEN A LA UMAE HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA NO. 3 CMN "LA RAZA".

Jurado del Examen de Grado:

Presidente: Dr. Rafael Castillo Bocanegra. 

Vocal: M. en C. Edilberto Pérez Montoya. 

Secretaria: Dra. Marina Altagracia Martínez. 

RESUMEN

Este trabajo consiste en una evaluación farmacoeconómica de dos medicamentos utilizados como inductores de la ovulación en el tratamiento de la infertilidad, uno corresponde a un miembro de los antiestrógenos, el citrato de clomifeno, medicamento que durante muchos años ha sido el tratamiento estándar y de primera línea; el otro corresponde a un miembro de la familia de los inhibidores de la aromatasas, anastrozol, de reciente introducción como inductor de la ovulación.

Se realizó un estudio clínico piloto en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional (CMN) "La Raza". Veinticinco pacientes fueron reclutadas en el grupo de citrato de clomifeno y 5 pacientes en el grupo de anastrozol. Se determinaron los costos médicos directos, los costos no médicos directos y los costos indirectos a partir de los expedientes de las pacientes, cuestionarios aplicados a las pacientes, entrevista a un panel de expertos y las bases de datos administrativas del hospital. Además se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva para obtener información sobre la eficacia de los medicamentos evaluados, datos que se combinaron con los resultados de efectividad del estudio clínico piloto mediante la metodología estadística de meta-análisis. Los resultados de costos y eficacia se analizaron por medio del Modelo Analítico de Markov.

El citrato de clomifeno resultó ser el medicamento más exitoso en la inducción de la ovulación además de ser también la terapia con menor costo total promedio por paciente. Citrato de clomifeno fue entonces la terapia más costo-efectiva. En general el costo de la terapia de inducción de la ovulación es alto, principalmente por el costo que representa la consulta externa hospitalaria y la pérdida laboral de las pacientes y su(s) acompañante(s).

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Este trabajo contó con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por medio de la beca con número de registro 204197, proporcionada durante todo el curso de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas, lo que contribuyó a llevar a buen término el trabajo de investigación aquí presentado.

ÍNDICE

Capítulo	Página
Introducción	7
Marco Teórico	8
Hormonas femeninas y la fisiología femenina antes de la gestación ..	8
Infertilidad	19
Tratamientos de la infertilidad	30
Efectos adversos, riesgos y complicaciones	42
Estudios clínicos	45
El análisis costo–efectividad	47
Planteamiento del problema	58
Hipótesis	59
Objetivos	59
Metodología	60
Resultados	72
Datos sociodemográficos	72
Salidas (outputs)	74
Entradas (inputs)	82
Modelo analítico de Markov	95
Análisis de costo–efectividad	104
Análisis de costo/efectividad incremental	105
Valor de actualización de los costos	105
Análisis de sensibilidad	105
Discusión	109
Conclusiones	117
Referencias	119

INTRODUCCIÓN

La infertilidad o la dificultad de concebir un bebé es un serio problema mundial que afecta aproximadamente al 10% de las parejas, lo que algunos autores reportan como 1 de cada 6 ó 10 parejas. Muchas son las causas asociadas a la infertilidad, pero la disfunción hipotálamo–hipofisaria caracterizada por la presencia de anovulación es la principal causa de infertilidad femenina. Existen diversos tratamientos para esta alteración reproductiva como son los inductores de la ovulación, entre los que se encuentran el citrato de clomifeno y el anastrozol. Cada uno de estos medicamentos tiene sus propias ventajas y desventajas, por ejemplo el citrato de clomifeno tiene una alta efectividad y su precio de adquisición es muy bajo, pero tiene asociados varios efectos secundarios, que sin ser graves, tienen que ser atendidos, además de que los embarazos múltiples son más comunes con este tratamiento. Sin embargo, su mayor desventaja es que, debido a su mecanismo de acción (efecto antiestrogénico) y su vida media más o menos larga, tiene un efecto negativo sobre la mucosa cervical y el grosor del endometrio, lo que disminuye las probabilidades de lograr un embarazo. Por su lado, el anastrozol tiene un precio de adquisición muy elevado comparado con el de citrato de clomifeno, pero se reporta que tiene menos efectos secundarios, que los embarazos múltiples casi no se presentan, tampoco tiene efectos negativos sobre la mucosa cervical ni el grosor del endometrio, y que es tan efectivo como el citrato de clomifeno, incluso tiene una ligera ventaja. Esta situación hace difícil la elección del tratamiento más adecuado. La farmacoeconomía es una herramienta valiosa en la toma de decisiones en la práctica clínica, de aquí la necesidad de un estudio farmacoeconómico para evaluar estas dos opciones de tratamiento. Es por eso que se realizó un estudio farmacoeconómico prospectivo para la evaluación del medicamento convencional (citrato de clomifeno) en comparación con el miembro de la familia de los inhibidores de la aromatasas (anastrozol) en el tratamiento de la infertilidad femenina por disfunción hipotálamo–hipofisaria. Para ello se utilizaron los datos obtenidos en un ensayo clínico piloto y se siguieron los 10 pasos básicos del desarrollo de un estudio farmacoeconómico, durante el periodo comprendido entre octubre de 2007 y mayo de 2008.

MARCO TEÓRICO

Hormonas femeninas y la fisiología femenina antes de la gestación¹

La hipófisis y las hormonas sexuales

La hipófisis, denominada también glándula pituitaria, es una pequeña glándula situada en la silla turca (una cavidad ósea de la base del cráneo), y unida al hipotálamo mediante el tallo hipofisario. Esta glándula se divide en dos partes bien diferenciadas: la adenohipófisis y la neurohipófisis. La primera secreta seis hormonas peptídicas importantes y otras menos esenciales, y es la de mayor interés para el tema que se tratará en este trabajo. Entre las hormonas principales que secreta se encuentran las hormonas gonadotrópicas: la hormona foliculoestimulante, o estimulante de los folículos (FSH), y la hormona luteinizante (LH), que controlan el crecimiento de los ovarios y los testículos, así como su actividad hormonal y reproductora. La segunda parte de la pituitaria secreta dos hormonas peptídicas importantes: la hormona diurética o vasopresina y la oxitocina.

Casi toda la secreción de la hipófisis está controlada por señales hormonales o nerviosas procedentes del hipotálamo. En el caso particular de la adenohipófisis, su secreción está regulada por hormonas llamadas "hormonas de liberación y de inhibición hipotalámicas". Las hormonas de liberación son los reguladores más importantes para la mayoría de las hormonas adenohipofisarias. La hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) es la hormona que produce la liberación de las hormonas gonadotrópicas FSH y LH.

De tal manera que el sistema hormonal femenino, como el del varón, se puede dividir en tres jerarquías de hormonas:

1. Una hormona liberadora hipotalámica, la GnRH (siglas en inglés de *gonadotropin releasing hormone*).
2. Las hormonas adenohipofisarias, FSH y LH, ambas secretadas en respuesta a la hormona GnRH del hipotálamo.
3. Las hormonas ováricas, estrógenos (principalmente β -estradiol) y progesterona, que son secretadas por los ovarios en respuesta a las dos hormonas adenohipofisarias.

Estas diversas hormonas no son secretadas en cantidades constantes a lo largo del ciclo sexual mensual femenino, sino que son secretadas en cantidades completamente diferentes en las distintas partes del ciclo (Figura 1).

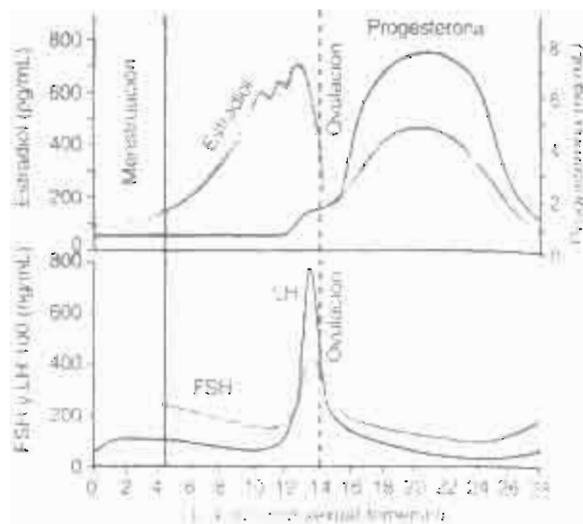


Figura 1. Concentraciones plasmáticas aproximadas de gonadotropinas y hormonas ováricas durante el ciclo sexual femenino normal. FSH, Hormona Foliculo Estimulante; LH, Hormona Luteinizante

El hipotálamo no secreta la GnRH de forma continua, sino que lo hace en pulsos que duran 5 a 25 minutos y se producen cada 1 ó 2 horas. La liberación pulsátil de la GnRH también produce una liberación intermitente de LH, aproximadamente

cada 90 minutos. La actividad neuronal que determina la liberación pulsátil de GnRH se produce principalmente en el hipotálamo mediobasal.

A su vez, la FSH y la LH inducen el crecimiento de algunos folículos cada mes. Durante este desarrollo folicular se forman nuevas capas celulares alrededor del óvulo, una de ellas es la capa interna de las células teca, las cuales tienen la capacidad de secretar estrógenos y progesterona. Los estrógenos como la estrona y el estradiol se sintetizan a partir de la conversión de los andrógenos androstendiona y testosterona respectivamente. De tal manera que la FSH y la LH inducen de forma indirecta la producción de estas hormonas esteroideas.

Por su lado, los estrógenos en cantidades pequeñas ejercen un poderoso efecto inhibitorio de la producción de LH y FSH. Además, cuando está disponible la progesterona, el efecto inhibitorio de los estrógenos se multiplica, incluso aunque la progesterona por sí misma tiene poco efecto. Estos efectos de retroalimentación negativa parecen operar principalmente de forma directa sobre la adenohipófisis, y en menor medida sobre el hipotálamo, para disminuir la secreción de GnRH, sobre todo alterando la frecuencia de los pulsos de GnRH.

Comprendido lo anterior será más fácil entender el comportamiento hormonal a lo largo del ciclo sexual mensual femenino, el cual se describe a continuación:

Aproximadamente, casi en el momento en que comienza la menstruación, la secreción hipofisaria de FSH comienza a crecer, elevándose hasta dos veces (ver Figura 1); luego, varios días después del comienzo de la menstruación, también se incrementa ligeramente la secreción de LH. Estas hormonas inician el nuevo crecimiento folicular y provocan el aumento progresivo de la secreción de estrógenos, alcanzándose un máximo de secreción estrogénica aproximadamente a los 12.5 ó 13 días después del comienzo de la nueva menstruación. De manera casi simultánea, durante los días 11 a 12 del ciclo sexual femenino las tasas de secreción hipofisarias de las gonadotropinas FSH y LH disminuyen ligeramente

debido al efecto de retroalimentación negativa, sobre todo de los estrógenos, sobre la adenohipófisis (Figura 1).

De manera extraordinaria y por razones no del todo conocidas, la adenohipófisis secreta cantidades mucho mayores de LH durante 1 ó 2 días comenzando 24 a 48 horas antes de la ovulación (Figura 1). La secreción de LH aumenta bruscamente entre seis y ocho veces, y la de FSH unas dos veces. Este rápido aumento de secreción de LH produce la ovulación. Las explicaciones posibles contemplan las siguientes causas:

1. El estrógeno, en este punto del ciclo (en el que se encuentra en niveles muy altos) ejerce un efecto de retroalimentación positiva peculiar que estimula la secreción hipofisaria de LH y en menor medida de FSH; esto contrasta con el efecto de retroalimentación negativa que ocurre durante el resto del ciclo mensual femenino.
2. Las células de la granulosa de los folículos (ver más adelante) comienzan a secretar cantidades pequeñas pero crecientes de progesterona, aproximadamente un día antes del pico preovulatorio de LH, y se ha sugerido que éste puede ser el factor que estimula el exceso de secreción de LH.

La parte del ciclo comprendida entre la ovulación y el comienzo de la menstruación es la más fácil de explicar. Durante este periodo el cuerpo lúteo (ver más adelante) secreta grandes cantidades tanto de progesterona como de estrógenos, además de la hormona inhibina. Todas estas hormonas combinadas ejercen una retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis y el hipotálamo para causar supresión de la FSH y la LH, haciendo que desciendan a sus niveles más bajos unos 3 a 4 días antes del comienzo de la menstruación.

mujeres con ciclos normales, aunque la duración anormal del ciclo con frecuencia se asocia con subfertilidad.

Existen dos resultados significativos del ciclo sexual femenino. Primero, normalmente sólo se libera un único óvulo de los ovarios cada mes, de forma que normalmente sólo puede crecer un solo feto cada vez. Segundo, el endometrio uterino se prepara para la implantación del óvulo fecundado en el momento preciso del mes.

Las alteraciones de los ovarios durante el ciclo sexual dependen por completo de las gonadotropinas, FSH y LH. Los ovarios no estimulados por estas hormonas permanecen inactivos, como ocurre durante la niñez, durante la cual casi no se secretan gonadotropinas. A la edad de 9 a 12 años, la hipófisis comienza a secretar cada vez más FSH y LH, lo que culmina con la iniciación de los ciclos sexuales mensuales normales entre los 11 y los 15 años. Este periodo de cambio se denomina pubertad, y el primer ciclo menstrual, menarquia.

Durante la niñez, se cree que las células de la granulosa nutren el óvulo y secretan un factor inhibidor de la maduración del ovocito, que lo mantienen en su estado primordial, detenido durante todo este tiempo en la profase de la división meiótica. Después, tras la pubertad, cuando la FSH y la LH comienzan a ser secretadas en gran cantidad, en el interior de los ovarios completos algunos de los folículos comienzan a crecer.

La primera fase del crecimiento folicular es un moderado crecimiento del propio óvulo, que aumenta su diámetro dos o tres veces. Esto va seguido del crecimiento de más capas de células de la granulosa en algunos folículos; estos folículos se denominan folículos primarios. Como ya se mencionó anteriormente, durante unos pocos días al comienzo de cada ciclo sexual mensual femenino, las concentraciones de FSH y LH aumentan ligera o moderadamente; el aumento de FSH es algo mayor y precede en unos días al de LH. Estas hormonas,

especialmente FSH, inducen el crecimiento acelerado de 6 a 12 folículos primarios cada mes. El efecto inicial es la proliferación rápida de las células de la granulosa. Además, células fusiformes derivadas del intersticio ovárico se agrupan formando varias capas por fuera de las células de la granulosa, dando origen a una segunda masa de células denominadas teca. Esta se divide en dos capas. En la teca interna, las células adoptan características epitelioides similares a las de las células de la granulosa y desarrollan la capacidad de secretar hormonas sexuales esteroideas adicionales (estrógenos y progesterona). La capa externa, la teca externa, es una cápsula de tejido conectivo muy vascularizada que se convierte en la cápsula del folículo en desarrollo.

Tras la fase temprana proliferativa de crecimiento, que dura unos días, la masa de células de la granulosa secreta un líquido folicular que contiene una gran concentración de estrógeno. La acumulación de este líquido hace que aparezca un antro en el interior de la masa de células de la granulosa, como se muestra en la Figura 3.

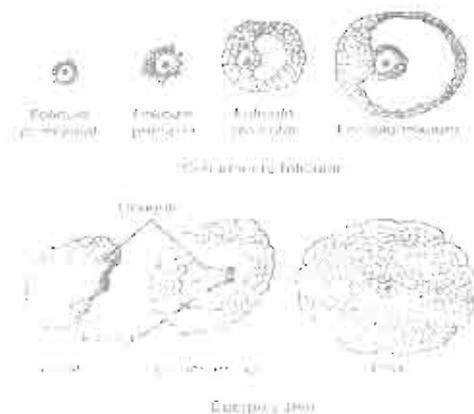


Figura 3. Estadios del crecimiento folicular en el ovario, mostrando la formación del cuerpo lúteo.

El crecimiento temprano del folículo primario hasta la etapa antral es estimulado principalmente por la FSH sola. Después, se produce un crecimiento muy acelerado, que forma folículos mucho más grandes denominados folículos vesiculares. Este crecimiento acelerado es causado por:

1. La secreción de estrógenos al interior del folículo, que hacen que las células de la granulosa formen cantidades crecientes de receptores de FSH; esto causa un efecto de realimentación positiva, pues hace que las células de la granulosa sean incluso más sensibles a la FSH adenohipofisaria.
2. La FSH hipofisaria y los estrógenos se combinan para estimular también receptores de LH en las células de la granulosa originales, permitiendo así la estimulación de estas células por la LH, además de por la FSH, y originando un rápido aumento de la secreción folicular.
3. La cantidad creciente de estrógenos del folículo, más el aumento de la LH hipofisaria, actúan juntos para inducir la proliferación de las células teca del folículo y aumentar su secreción.

Por tanto, una vez que comienzan a crecer los folículos antrales, su desarrollo posterior se produce rápidamente. El óvulo también aumenta su diámetro unas tres o cuatro veces más, lo que da un aumento del diámetro total desde el principio de hasta 10 veces, o un incremento de la masa de 1000 veces. A medida que crece el folículo el propio óvulo permanece sepultado en una masa de células de la granulosa situadas en un polo del folículo.

Transcurrida una semana de crecimiento o más, pero antes de que se produzca la ovulación, uno de los folículos comienza a crecer más que los demás; los 5 a 11 folículos restantes comienzan a involucionar (un proceso denominado atresia), y se considera que estos folículos se vuelven atrésicos. La causa de la atresia es desconocida, pero se ha afirmado que es la siguiente: las grandes cantidades de estrógenos procedentes del folículo de crecimiento más rápido actúan sobre el hipotálamo disminuyendo todavía más la secreción de FSH por la adenohipófisis, y se cree que de esta manera bloquean el crecimiento de los folículos menos desarrollados. Así, el folículo más grande continúa su crecimiento por su

retroalimentación positiva intrínseca, mientras que todos los folículos restantes detienen su crecimiento y, de hecho, involucionan.

El único folículo que alcanza un tamaño de 1 a 1.5 cm en el momento de la ovulación se denomina folículo maduro.

La ovulación en una mujer que tiene un ciclo sexual femenino normal de 28 días se produce 14 días después del comienzo de la menstruación. La LH es necesaria para el crecimiento folicular final y la ovulación. Sin esta hormona, incluso aunque estén disponibles grandes cantidades de FSH, el folículo no progresa hasta la etapa de la ovulación.

Unos dos días antes de la ovulación, por razones que no son completamente conocidas, cuyas probables causas ya se han descrito en párrafos anteriores, la tasa de secreción de la LH por la adenohipófisis se incrementa notablemente, aumentando de 6 a 10 veces y alcanzando un máximo unas 16 horas antes de la ovulación. La FSH también aumenta dos o tres veces al mismo tiempo, y las dos hormonas actúan de forma sinérgica para hacer que el folículo se hinche rápidamente en los días previos a la ovulación. La LH tiene también un efecto específico de convertir a las células de la granulosa y de la teca en células secretoras principalmente de progesterona. Por tanto, la tasa de secreción de estrógeno comienza a disminuir aproximadamente un día antes de la ovulación, a la vez que comienzan a secretarse cantidades crecientes de progesterona.

Es en este entorno de 1) el crecimiento rápido del folículo, 2) la disminución de la secreción de estrógeno, y 3) el comienzo de la secreción de progesterona, en el que tiene lugar la ovulación. Sin el pico inicial preovulatorio de la LH, la ovulación no tiene lugar.

La LH a su vez, induce la secreción rápida de hormonas esteroideas foliculares, que por primera vez contienen progesterona. En pocas horas se producen dos

hechos, ambos necesarios para la ovulación: 1) la teca externa (la cápsula del folículo) comienza a liberar enzimas proteolíticas de los lisosomas, que causan la disolución y el consiguiente debilitamiento de la pared de la cápsula folicular, lo que determina una mayor hinchazón de todo el folículo y la degeneración del estigma, y 2) simultáneamente, se produce el crecimiento rápido de nuevos vasos sanguíneos en el interior de la pared del folículo, y al mismo tiempo se secretan prostaglandinas (hormonas locales que provocan vasodilatación) en los tejidos foliculares. Estos dos efectos producen trasudación de plasma al interior del folículo, que también contribuye a que éste se hinche. Poco tiempo antes de la ovulación, la pared externa del folículo, que hace relieve, se hincha rápidamente, y una pequeña zona en el centro de la cápsula folicular, denominada estigma, forma una protuberancia similar a un pezón. En otros 30 minutos, más o menos, comienza a manar líquido folicular a través del estigma. Unos dos minutos más tarde, cuando el folículo se hace más pequeño por la pérdida de líquido, el estigma se rompe ampliamente y un líquido más viscoso, que ha ocupado la porción central del folículo, se vierte hacia fuera, hacia la cavidad abdominal, junto a los extremos fimbriados de las dos trompas de Falopio. Este líquido viscoso lleva consigo el óvulo rodeado de varios miles de pequeñas células de la granulosa denominadas corona radiada. La Figura 4 muestra de forma esquemática el proceso de la ovulación.



Figura 4. Mecanismo probable de la ovulación

Durante las primeras horas tras la expulsión del óvulo del folículo, las células de la granulosa y de teca interna que quedan se convierten rápidamente en células luteínicas. Aumentan su diámetro dos veces o más, y se llenan de inclusiones lipídicas que les dan un aspecto amarillento. Este proceso se denomina luteinización, y el conjunto de la masa de células se denomina cuerpo lúteo (Parte inferior de la Figura 3). También crece el interior del cuerpo lúteo una neovascularización bien desarrollada.

Las células de la granulosa del cuerpo lúteo desarrollan un extenso retículo endoplásmico liso que forma grandes cantidades de las hormonas sexuales femeninas progesterona y estrógeno, pero sobre todo progesterona. Las células de la teca forman principalmente los andrógenos androstendiona y testosterona. Sin embargo, la mayor parte de estas hormonas son convertidas en hormonas femeninas por las células de la granulosa.

En la mujer normal, el cuerpo lúteo crece hasta alcanzar 1.5 centímetros de diámetro, alcanzando este estadio de desarrollo unos 7 u 8 días después de la ovulación. Después comienza a involucionar y termina por perder su función secretora, así como su aspecto amarillento lipídico, característico, unos 12 días después de la ovulación, convirtiéndose en el llamado *corpus albicans*; en las siguientes semanas es sustituido por tejido conjuntivo, y al cabo de algunos meses es reabsorbido. La transformación de las células de la granulosa y de la teca interna en células luteínicas depende principalmente de la LH secretada por la adenohipófisis. La luteinización también depende de la extrusión del óvulo del folículo. Una hormona local todavía por caracterizar en el líquido folicular, denominada factor inhibidor de la luteinización, parece mantener frenado el proceso de la luteinización hasta después de producida la ovulación.

El estrógeno en especial, y en menor grado la progesterona, secretada por el cuerpo lúteo durante la fase luteínica del ciclo ovárico, ejercen un poderoso efecto de retroacción sobre la adenohipófisis para mantener bajos niveles de secreción

de FSH y de LH. Además, las células luteínicas secretan pequeñas cantidades de inhibina, la cual inhibe la secreción por la adenohipófisis, especialmente de FSH. Como consecuencia, descienden a valores muy bajos las concentraciones sanguíneas de FSH y de LH, y la pérdida de estas hormonas hace que el cuerpo lúteo degenera completamente, un proceso denominado involución del cuerpo lúteo. La involución final se produce casi al final del duodécimo día de vida del cuerpo lúteo, que es aproximadamente el 26° día del ciclo sexual femenino normal, dos días antes del comienzo de la menstruación. En ese momento la interrupción brusca de secreción del estrógeno, de progesterona y de inhibina por el cuerpo lúteo elimina la inhibición por retroacción de la adenohipófisis, permitiendo que comience de nuevo la secreción de cantidades crecientes de FSH y LH. La FSH y la LH inician el crecimiento de nuevos folículos, para comenzar un nuevo ciclo ovárico. Pero antes de que estos folículos puedan progresar significativamente, la escasez de la secreción de progesterona y estrógeno causa la menstruación uterina.

Infertilidad

La infertilidad es definida como la incapacidad de concebir después de un año de relaciones sexuales frecuentes y sin protección en mujeres menores de 35 años, o después de 6 meses en mujeres de 35 años o mayores.^{2, 3} Muchos son los factores que están implicados en la infertilidad, los cuales se abordarán más adelante.

Los problemas de infertilidad en una pareja no son exclusivos de la mujer, aproximadamente la mitad de los casos de infertilidad de pareja con causas conocidas pueden ser atribuidos solamente o parcialmente a factores masculinos.³

La infertilidad o la dificultad de concebir un bebé es un serio problema mundial que afecta aproximadamente al 10% de las parejas, lo que algunos autores reportan como 1 de cada 6 ó 10 parejas.^{4 5} Otros autores reportan que 10%–20% de las parejas que tratan de quedar embarazadas tienen que esperar más de 12 meses para lograrlo.⁶ Aproximadamente la mitad de estas parejas conciben espontáneamente durante el siguiente año o con la ayuda de un tratamiento relativamente simple, el resto son parejas con subfertilidad y necesitan un tratamiento más complejo tal como fertilización *in vitro* y otras técnicas de concepción asistida.^{4. 5}

Debido a que la mayoría de las medidas demográficas de la infertilidad están hechas sobre la mujer, las estimaciones de la prevalencia de infertilidad están usualmente basadas sobre ellas. En una sociedad estrictamente monógama estas medidas reflejarán la infertilidad de las parejas, mientras que en una sociedad en la cual el hombre tiene muchas parejas estas medidas pueden solamente reflejar la infertilidad femenina.⁷

En Estados Unidos se ha llevado una vigilancia nacional de fertilidad desde 1955. Actualmente el seguimiento de fertilidad lo realiza The National Center for Health Statistics (NCHS) bajo el nombre de National Survey of Family Growth (NSFG) de donde se han obtenido interesantes datos sobre la infertilidad en ese país. En 1988 se reportó que alrededor de 2.3 millones de parejas casadas, en las cuales las mujeres tenían de 15–44 años, eran infértiles, lo que equivale al 8% del total de las parejas casadas, porcentaje que prácticamente no había cambiado desde 1965.⁸

En una revisión de 1996, hecha por la ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) Capri Workshop, se dieron a conocer las tasas estimadas de infertilidad primaria por regiones y de algunos países. Para África se

reportó una tasa del 10.1%, para Asia y Oceanía una tasa de 4.8%, en Europa de 5.4%, en el medio oriente de 3.0%, para Estados Unidos 6.0%, para el caribe 6.5% y para Latinoamérica una tasa del 3.1%.⁷

Entre los países del caribe destacan Haití y Jamaica ambos con una tasa del 7%, seguido de República Dominicana con una tasa del 6%, y Trinidad y Tobago con 5%. Dentro de los países latinoamericanos destacan Colombia con una tasa de infertilidad primaria del 4%, seguido de México, Panamá, Paraguay y Perú todos con una tasa del 3%, y Venezuela con 2%. Es importante mencionar que hay una variación en tasas entre cohortes de diferentes edades tanto entre países como dentro de un mismo país.⁷

En nuestro medio existen limitaciones para conocer con precisión el número de parejas afectadas por infertilidad, aunque éste puede aumentar por distintos motivos: tendencia a posponer los embarazos en edades avanzadas, uso de métodos anticonceptivos, aumento en la incidencia de enfermedades de transmisión sexual, dietas, ejercicios extenuantes y exposición a tóxicos ambientales.⁹

Factores involucrados en la infertilidad

La infertilidad masculina puede ser debida a varios factores, por ejemplo, cualquier anomalía en la cantidad, calidad o ambas del semen pueden conducir a infertilidad. La causa más común es la falla o disfunción testicular, también referida como hipogonadismo primario. Causas menos comunes son la disfunción del hipotálamo y la pituitaria, también llamada hipogonadismo secundario, y las condiciones que afectan el transporte del semen. Aproximadamente en 50 % de la infertilidad masculina no es posible determinar el factor causante, o no es muy claro.²

En lo que respecta a los factores que inducen la infertilidad femenina se hará un análisis más extenso, debido a que es el tema de interés de este trabajo de investigación. Las causas de infertilidad en la pareja femenina incluyen desórdenes de la ovulación, daño de las trompas de Falopio, y factores uterinos o cervicales.²

Desórdenes de la ovulación. Estas causas constituyen el 40% de los casos de infertilidad femenina² y varios factores se encuentran dentro de esta clasificación:

- a) Edad: La disminución de la fecundidad a medida que aumenta la edad de la mujer ha sido ampliamente reconocida en estudios demográficos y epidemiológicos, los cuales coinciden en que la fecundidad empieza su decaimiento cerca de los 35 años. Las bases biológicas de esta disminución de la fecundidad son principalmente que las células germinales femeninas no son regeneradas durante el periodo de vida; que la debilitación, disminución y utilización de los folículos provoca una disminución de óvulos del nacimiento a la menopausia; y que la calidad y cantidad de los óvulos disminuye con la edad. La frecuencia de relaciones sexuales también disminuye con la edad.^{10, 11}

La edad es un factor importante para la provisión de servicios para la fertilidad, para el manejo clínico de la infertilidad y en el diseño de ensayos clínicos. El número de mujeres que recurren a los servicios médicos para tratar problemas de infertilidad está creciendo debido a que el número de mujeres entre 35 y 45 años está incrementándose.¹²

- b) Reserva de ovarios disminuida.²
- c) Desórdenes endocrinos: La reproducción es controlada por el sistema endocrino por lo que las alteraciones en este sistema son una causa común de la infertilidad femenina. En Europa y Estados Unidos se ha identificado a

la disfunción endocrina en alrededor de 10% – 20% de las mujeres que presentan infertilidad. El defecto primario puede ocurrir en cualquier componente del eje hipotálamo–hipófisis–ovario provocando la ausencia de ovulación. Estas alteraciones se pueden dividir en las siguientes cinco categorías:¹²

- Hipogonadismo hipergonadotrópico: Se caracteriza por niveles elevados de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) lo que indica fallo ovárico. Casi siempre es debido a una depleción de óvulos.
- Hipogonadismo hipogonadotrópico: Se caracteriza por la falta de secreción de FSH y LH, cuyas causas son múltiples, aunque es común que se deba a un bajo peso. La falta de ovulación puede ocurrir con modestas disminuciones de peso (alrededor del 10% del peso corporal) y es debido a una disminución en la secreción de la hormona GnRH por el hipotálamo. No se conoce completamente el mecanismo, pero es probablemente similar a esos mecanismos que protegen a las hembras de los animales de las consecuencias del embarazo cuando la comida es insuficiente.
- Hiperprolactinemia: Esta asociada con una secreción reducida de gonadotropinas y por lo mismo con la ausencia de ovulación. Grados menores pueden que no prevengan la ovulación pero pueden causar una inadecuada fase lutea tal como ocurre comúnmente durante el establecimiento de los ciclos en la pubertad o después de la lactación. Se puede identificar un adenoma pituitario en casi el 50% de las mujeres con hiperprolactinemia.
- Ausencia de ovulación normogonadotrópica: Este grupo representa cerca del 50% de las mujeres con una causa endocrina de infertilidad e

incluye a las mujeres con el síndrome de ovario policístico (SOPC). La etiología de esta condición no se conoce, pero tiene un componente genético el cual incluye mutaciones en genes involucrados con la homeostasis metabólica.

- Misceláneos: Existen otras condiciones de origen endocrino, por ejemplo el síndrome de folículo luteinizado irrompible (LUF). La base endocrina de esta condición no está clara. Las prostaglandinas están involucradas en el mecanismo de la ruptura del folículo, y muchas mujeres con el síndrome de LUF tienen una historia de ingestión de antiinflamatorios no esteroideos.

d) Síndrome de ovario poliquístico. es una condición común caracterizada por anormalidades menstruales y típicas anormalidades clínicas o bioquímicas de hiperandrogenismo. Se trata de un síndrome metabólico que puede incluir hiperinsulinemia, hiperlipidemia, diabetes mellitus, y posiblemente enfermedad cardíaca, así como el típico aumento en los niveles de andrógenos y de LH, problemas cosméticos, ausencia de ovulación, infertilidad, cáncer endometrial, y obesidad.¹³

El nombre de este síndrome viene por la presencia de ovarios poliquísticos que se caracterizan por presencia de quistes periféricos (10 o más) de menos de 10 mm en un ovario alargado con un crecimiento considerable en el estroma central. Cabe aclarar que la presencia de ovarios poliquísticos también son encontrados en mujeres que no muestran evidencias de disfunción menstrual o hiperandrogenismo, e incluso en mujeres que no tienen este síndrome, por lo que el hallazgo por medio de ultrasonido de ovarios poliquísticos no es suficiente para diagnosticar este síndrome.¹³

La patogénesis del síndrome de ovario poliquístico no es clara, pero todo parece indicar que el defecto primario puede ser una resistencia a insulina

dando como consecuencia una hiperinsulinemia; de esta manera las células teca, las cuales envuelven al folículo y producen los andrógenos para su conversión a estrógenos en el ovario, son sobre-estimuladas por el exceso de insulina, lo que provoca un incremento en su tamaño y una sobre-producción de andrógenos, los niveles de la LH aumentan al parecer por la alta y constante concentración de estrógenos que puede alterar el control de esta hormona por el eje hipotálamo-pituitaria. La combinación de niveles altos de andrógenos, estrógenos, insulina y LH explica la presentación de hirsutismo, ausencia de ovulación o sangrados disfuncionales, y disfunción del metabolismo de la glucosa.¹³ Otras hipótesis que tratan de explicar la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico es que anomalías en el eje hipotálamo-pituitaria causan una secreción anormal de la GnRH y de LH, resultando en un incremento en la producción de andrógenos en el ovario, o que un defecto enzimático de esteroidogénesis en el ovario favorece el exceso de producción de andrógenos.¹⁴

La prevalencia de este síndrome es de 5%–10% en mujeres en edad reproductiva (dato obtenido usando el criterio diagnóstico de la US National Institutes of Health). En Estados Unidos hay alrededor de 5 millones de mujeres con este síndrome, que frecuentemente no se reconoce.^{13, 14} Se considera como la endocrinopatía más común entre las mujeres en edad reproductiva.¹⁵

- e) Fallo ovárico prematuro (FOP): esta condición refiere al desarrollo de amenorrea debido a un detenimiento de la función de los ovarios antes de los 40 años y después de la pubertad, por lo que también se le conoce como menopausia prematura.^{16, 17} Las mujeres con FOP sufren de ausencia de ovulación y de hipoestrogenismo, y presentan amenorrea primaria o secundaria, infertilidad, deficiencia de esteroides sexuales y niveles elevados de gonadotropinas.¹⁶

Varios mecanismos patogénicos pueden conllevar al desarrollo de FOP entre los que se incluyen genéticos, autoinmunidad, metabólicos, infecciones y causas iatrogénicas¹⁶:

El FOP afecta aproximadamente al 1% de las mujeres. Esta condición trae como consecuencias significantes secuelas psicosociales e implicaciones de salud mayores; se ha reportado un incremento de aproximadamente 2 veces en la tasa de mortalidad en mujeres con esta condición.¹⁶

- f) Uso de tabaco: Varios estudios han demostrado una alta prevalencia de infertilidad, una baja fecundidad, y un incremento en el tiempo de concepción entre mujeres fumadoras comparadas con no fumadoras. El porcentaje de mujeres que experimentan un retardo en la concepción por encima de 12 meses es 54% más alto para fumadoras que en no fumadoras. Se ha encontrado una correlación entre el incremento en el tiempo de concepción y el número de cigarrillos fumados por día.¹⁸

La menopausia ocurre de uno a cuatro años más temprano en mujeres fumadoras que en mujeres no fumadoras. Aparentemente los químicos del cigarrillo están involucrados en la disminución de la función folicular y en la pérdida de la función reproductiva. Los niveles de FSH aumentan significativamente en mujeres fumadoras y la excreción urinaria de estrógenos durante la fase lutea disminuye en dos tercios en comparación con las mujeres no fumadoras, posiblemente porque los componentes del tabaco inhiben la aromatasa granulosa celular. La gametogénesis parece ser vulnerable a daño por los componentes del tabaco, pues tanto los cromosomas como el ADN de las células germinales pueden dañarse.¹⁸

Daño de las trompas de Falopio: las trompas de Falopio son una parte esencial en el aparato reproductor femenino, llevan a cabo tareas altamente especializadas y son un prerrequisito esencial para la fertilidad normal humana. Su función es la de

recoger y transportar los óvulos, transportar el espermatozoide, es el sitio donde ocurre la fertilización, aloja al óvulo fecundado durante los primeros 4 días de desarrollo y transporta el embrión hasta el útero. Las trompas de Falopio son vulnerables a infecciones y daño quirúrgico lo que puede afectar la delicada fimbria o al endosalpinx. Las obstrucciones de las trompas de Falopio son responsables del 12% al 33% de los casos de parejas infértiles.¹⁹

Las infecciones pélvicas son las responsables de la mayoría de los casos de subfertilidad, en las cuales *Chlamydia trachomatis* es el agente patógeno más común, aproximadamente en la mitad de los casos de las inflamaciones pélvicas severas en mujeres de países desarrollados. A menudo las infecciones por *Chlamydia* no son detectadas debido a que son asintomáticas o presentan pocos signos de infección. Tanto las infecciones con síntomas o asintomáticas pueden dañar el tracto reproductivo, causar uretritis, cervicitis, endometritis y salpingitis, las cuales pueden resultar en adhesiones de los tubos de las trompas de Falopio o generar abscesos que obstruyen el tracto tubular. Estas adhesiones pueden causar subfertilidad y dolor crónico pélvico. Otras condiciones como gonorrea y los dispositivos intrauterinos pueden causar los mismos problemas.¹⁹

Endometriosis: Se define como una condición en donde tejido o glándulas endometriales o del estroma se encuentran en sitios fuera del endometrio o miométrio del útero tales como los ovarios, el peritoneo, ligamentos útero-sacos, en la bolsa de Douglas y el septo retrovaginal.^{20, 21} Es una condición que se presenta en 20% - 40% de los casos de subfertilidad femenina.²² Se trata de una enfermedad crónica que afecta considerablemente la calidad de vida y que favorece una potencial infertilidad. Los síntomas son variados e inespecíficos, los más comunes son dismenorrea, dolor pélvico y, por supuesto el síntoma más presentado, infertilidad.²⁰

Factores uterinos o cervicales: patologías uterinas tales como malformaciones uterinas, miomas submucosos uterinos, y adhesiones endometriales pueden interferir en la fertilidad.¹²

- **Malformaciones uterinas:** Las malformaciones uterinas son un grupo de anomalías congénitas misceláneas del tracto genital femenino con una ocurrencia de aproximadamente 4.5% de la población general. El útero septado es la anomalía uterina más común (35%), seguido por el útero bicornado (25%).¹²
- **Miomas submucosos uterinos:** son una patología uterina común la cual puede interferir con la implantación del embrión, incremento del aborto, incrementos de partos prematuros, y causar complicaciones durante el embarazo tal como una inadecuada formación de la placenta. Además, pueden estar asociados con un sangrado uterino anormal.¹²
- **Adhesión endometrial:** se trata de una condición con una incidencia muy variable entre las pacientes infértiles, llegando hasta un 20% de los casos. Se caracteriza por la adhesión o unión del endometrio del útero que puede llegar a un nivel organización que incluso favorezca la formación de tejido fibroso.¹²

Otros factores: factores como contaminantes ambientales, sustancias contenidas en los alimentos o factores biológicos como la obesidad pueden afectar la fertilidad humana.²³

Sustancias como los fitoestrógenos pueden afectar significativamente la función de las hormonas sexuales, a este grupo pertenecen los isoflavonas, abundantes en la soya, alimento que es ampliamente consumido especialmente en poblaciones orientales como la china y la japonesa. Bien es conocido el caso del

dietilestilbestrol que causó numerosos estragos en el aparato reproductivo de las hijas de las mujeres que ingirieron este fármaco durante el embarazo en las décadas de los 50's y 60's, principalmente en Estados Unidos. Otros compuestos que pueden alterar la función de las hormonas sexuales son los lignanos, otros fitoestrógenos que son consumidos en la dieta, y el etinil–estradiol el cuál es el componente de las píldoras anticonceptivas.²³

La obesidad, particularmente la abdominal, esta asociada con alteraciones reproductivas. Los mecanismos por los cuales la obesidad afecta la fertilidad son complejos y aún no se comprenden completamente. Se ha visto que la obesidad esta asociada con ciclos menstruales irregulares, incremento en el riesgo de abortos, y carcinomas sensibles a hormonas. Se ha encontrado también que la ausencia de ovulación, la oligomenorrea y el hirsutismo, presentados de manera separada o asociados, son más frecuentes en mujeres con sobrepeso. Varios estudios epidemiológicos han sugerido que los cambios en el peso o composición corporal son factores críticos reguladores del desarrollo durante la pubertad. La Leptina es un producto principal en un cuerpo con sobrepeso, que regula las gonadotropinas las cuales inician el desarrollo de los diferentes estadios de la pubertad. Otros estudios han reportado que la menarquia, la producción incrementada de FSH en la menopausia y el fallo ovárico inician años antes en mujeres obesas que en aquellas con un peso normal.²⁴

Un mecanismo por el cual el sobrepeso puede interferir con la fertilidad femenina es que la obesidad interfiere con muchas funciones neuroendocrinas y ováricas provocando una ausencia de la ovulación.²⁴

Se ha reportado que en 30%–40% de las parejas el hombre es responsable de los problemas de infertilidad, que una combinación de factores puede ser responsable aproximadamente de 5–15% de las parejas con subfertilidad y que en cerca del 20% de las parejas no tienen causas obvias de infertilidad.⁵

En 1989 se reportó que en México el factor endocrino–ovárico es la causa de infertilidad más frecuente, con un 35%, entre los cuales el síndrome de ovario poliquístico es la alteración más frecuente en 43%. El factor tuboperitoneal representó el 28% de las causas de infertilidad seguido del factor masculino con el 26%.²⁵

Otro estudio epidemiológico realizado en el Hospital Juárez de México en 1999 reporta a los factores causantes de la infertilidad con el siguiente orden de importancia: el factor que con mayor frecuencia se vio alterado fue el endocrino–ovárico (82.7%), seguido del factor cervical (80%), el factor masculino (38.7%) y en último lugar el factor tuboperitoneal (29.3%). Es necesario aclarar que el 88.7% de las mujeres estudiadas tuvo dos o más factores alterados. Dentro del factor endocrino–ovárico el hiperandrogenismo ocupó el primer lugar con 42.7%, seguido de la disfunción hipotálamo–hipófisis con 31.2%, insulinoresistencia con 13.5% y el síndrome de ovario poliquístico con 12.5%.⁹

La inconsistencia de los estudios epidemiológicos realizados en México impide ofrecer conclusiones firmes de la tendencia en tasas de infertilidad. La distribución común de las causas de infertilidad puede desconocerse debido a la escasez de información proveniente de las clínicas de infertilidad.⁹

Tratamientos de la infertilidad

Como se mencionó en apartados anteriores, los desórdenes de la ovulación debidos principalmente a factores endocrino–ováricos parecen ser las causas más frecuentes de la infertilidad, los cuales se caracterizan por la presencia de anovulación. En la ausencia de otros factores de infertilidad, la inducción exitosa de la ovulación frecuentemente restaura una fertilidad normal.²⁶ Debido a esto los tratamientos que se tratarán en este capítulo se enfocarán principalmente a los

utilizados en estos casos. A estos medicamentos se les denomina con el nombre de inductores de la ovulación.

- **Gonadotropinas humanas:** las gonadotropinas son usadas para la inducción de la ovulación en mujeres. Estas son la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), las cuales pueden ser urinarias o productos recombinantes.²⁷ De manera natural estas hormonas son secretadas por la glándula pituitaria y ambas son estimuladoras de las gónadas. La FSH estimula el crecimiento folicular, la FSH junto con la LH estimulan la secreción de estrógeno, y la LH induce la ovulación, la formación del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona y estrógeno. Estas dos hormonas inducen la transformación glandular del endometrio con proliferación endometrial, y también causan cambios en el epitelio vaginal. Por lo tanto, estas hormonas son responsables de la función del ritmo ovárico, y éste en turno controla la proliferación y función del endometrio para crear las condiciones óptimas para la implantación del óvulo fecundado. Estas hormonas administradas en una mujer infértil inducirá todas las funciones descritas anteriormente.²⁸
- **Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH):** también conocida como hormona liberadora de la hormona luteinizante, es el factor reproductivo hipotalámico neuroendocrino que es sintetizado en el diencéfalo y posteriormente transportado por los axones a la terminal neuronal, en donde es liberado intermitentemente dentro de los capilares de la circulación pituitaria–portal. Posteriormente se une al receptor GnRH en las células pituitaria gonadotróficas donde estimulan la liberación de LH y FSH de manera ordenada, lo cual es crucial para el control de la función normal de las gónadas.²⁹

En la actualidad existen terapias con agonistas de GnRH, aunque su uso no es muy recomendado en la inducción de la ovulación, especialmente en

pacientes con el síndrome de ovario poliquístico, ya que provoca una hiperestimulación ovárica y con ello un crecimiento folicular múltiple, aunado a que los niveles de abortos son elevados.²⁹

El tratamiento con estos agonistas es apropiado para mujeres con la glándula pituitaria intacta, y especialmente para aquellas con hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático y con amenorrea relacionada con bajo peso. Dosis elevadas de GnRH pueden ser efectivas en mujeres con mutaciones en el receptor de GnRH.²⁷

- Antiestrógenos: Los dos antiestrógenos más usados para la inducción de la ovulación son el citrato de clomifeno y el tamoxifén. Este último es igual de efectivo que el clomifeno pero su uso es muy limitado. El clomifeno es un trifeniletileno no esteroideo que exhibe propiedades tanto agonistas y antagonistas de los estrógenos. En general, las propiedades estrogénicas agonistas son manifestadas solamente cuando los niveles de los estrógenos endógenos son extremadamente bajos. De otra manera, el citrato de clomifeno actúa solamente como un antagonista competitivo de los estrógenos. El citrato de clomifeno es manufacturado con una mezcla racémica de dos esteroisómeros de sales de citrato, enclomifeno y zuclomifeno, de los cuales el primero es más potente en la inducción de la ovulación.^{26, 30} El clomifeno actúa bloqueando el efecto de retroalimentación negativa del estradiol, provocando la estimulación de la secreción de gonadotropinas desde la glándula pituitaria. Esto conlleva a la selección del folículo y la producción de estrógeno, lo que provoca una elevación de LH a mitad del ciclo. Por lo tanto, en pacientes tratadas con clomifeno no hay necesidad de administrar Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) exógena para la ruptura del folículo, a menos que la ovulación no ocurra a pesar del desarrollo de los folículos.²⁷ Este tratamiento no sólo es efectivo, también es seguro, de fácil administración (tabletas orales), barato y no hay necesidad de monitoreo del curso.³¹

- Agentes sensibilizadores de insulina: Varios compuestos han sido probados como sensibilizadores de insulina en el tratamiento de la inducción de la ovulación y el incremento de la tasa de embarazo, entre los que destaca la metformina. La metformina es una biguanida (dimetilbiguanida) de administración oral, ampliamente utilizada en el tratamiento de hiperglicemia, que no causa hipoglucemia en pacientes normoglicémicos. La resistencia a la insulina es muy común en pacientes con el síndrome de ovario poliquístico (50%–80%); hay una asociación documentada entre concentraciones altas de insulina e infertilidad anovulatoria. Evidencias *in vitro* sugieren que la infertilidad es debida a una interacción sinérgica entre LH y la insulina, lo que promueve la secreción de andrógenos desde las células teca luteína. La metformina actúa reduciendo la secreción de insulina y, consecuentemente, baja su circulación total y los niveles de andrógenos libres, resultando en un mejoramiento clínico del hiperandrogenismo. También parece tener una acción directa importante sobre las células teca ováricas disminuyendo la producción de andrógenos. La administración de metformina mejora significativamente la concentración de insulina, la sensibilidad a la insulina y la concentración sérica de andrógenos, acompañados de una disminución de LH. Estas acciones restauran los ciclos menstruales regulares y reactiva la ovulación. Su uso también sugiere que disminuye la alta incidencia de abortos espontáneos usualmente asociados con SOP. Su uso es recomendado en casos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico resistentes al citrato de clomifeno, aunque también se recomienda como tratamiento de primera línea. La combinación de metformina con clomifeno parece ser más efectiva que el clomifeno o la metformina administrados de manera individual tanto en la inducción de la ovulación como en embarazo.^{27, 30, 32}

Aparte de la metformina hay otros sensibilizadores de insulina como el D-quiró-inositol y las tiazolidinadonas, entre que se incluyen la troglitazona,

rosiglitazona y la pioglitazona, los cuales tienen la propiedad de disminuir las concentraciones de insulina, pero aún siguen bajo investigación.^{27 30}

- Inhibidores de la aromatasa: La aromatasa (producto del gen CYP 19) es una hemoproteína enzimática del grupo del citocromo P450 que cataliza el paso limitante en la producción de estrógenos mediante tres pasos de hidroxilación, por ejemplo la conversión de andrógenos (androstendiona y testosterona) en estrógenos (estrón y estradiol, respectivamente).^{33 34} Hay que recordar que el estradiol, al unirse a sus receptores, ejerce una retroalimentación negativa en la producción de gonadotropinas, es decir, da la señal de disminuir su secreción desde la pituitaria anterior.²⁷ La aromatasa está presente en muchos tejidos, por ejemplo los ovarios, testículos, placenta, cerebro, tejido adiposo, músculo, fibroblastos de piel, osteoblastos, hígado y tejido mamario. El principal proveedor de estrógenos circulantes en las mujeres premenopáusicas son los ovarios y en las mujeres posmenopáusicas es el tejido adiposo. Se han postulado dos hipótesis acerca del mecanismo de los inhibidores de la aromatasa en la inducción de la ovulación, el primero es un mecanismo central en el que se bloquea la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre la producción de gonadotropinas por la glándula pituitaria por medio del bloqueo de la aromatasa.^{33, 34} De esta manera la producción de estrógenos en los ovarios, tejido adiposo y los estrógenos producidos localmente en el cerebro es interrumpida lo que libera al eje hipotálamo–pituitaria de la retroalimentación negativa estrogénica, el resultado es un incremento en la liberación de gonadotropinas (FSH) con la consecuente estimulación del crecimiento de los folículos ováricos.³³

La segunda hipótesis que se suma al mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasa en la inducción de la ovulación involucra un incremento en la sensibilidad folicular a la estimulación de la FSH. Esto puede resultar de la acumulación temporal de andrógenos intraováricos.

debido a que la conversión de andrógenos a estrógenos es bloqueada por éste fármaco. Las evidencias sugieren que los andrógenos juegan un papel estimulante en el crecimiento folicular temprano y la testosterona aumenta la expresión de receptores de FSH.³³

Los inhibidores de la aromatasa han sido utilizados en la práctica clínica por más de 20 años principalmente en el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, patología para cuyo tratamiento fueron desarrollados originalmente. En los últimos 7 años se ha demostrado la aplicación terapéutica de los inhibidores de la aromatasa como una alternativa al clomifeno en la inducción de la ovulación.^{35, 36}

Durante las últimas 3 décadas se han desarrollado numerosos fármacos como inhibidores de la aromatasa (Tabla 1), sin embargo la tercera generación de estos fármacos, desarrollada durante los últimos 10 años después del fallo clínico de la primera y segunda generación, han mostrado una alta especificidad en el bloqueo de la enzima aromatasa.³³

Tabla 1. Diferentes clases de inhibidores de la aromatasa.

Generación	No esteroideas	Esteroidales
Primera	Aminoglutetimida	
Segunda	Rogletimida	Formestano
	Fadrozol	
	Anastrozol	Exemestano
Tercera	Letrozol	
	Vorozol	

Los inhibidores de la aromatasa se dividen en dos grupos de acuerdo a su estructura: esteroideas (tipo 1) y no esteroideas (tipo 2). Los esteroideas son todos los derivados de la androstendiona que actúan como sustratos falsos y se unen irreversiblemente al sitio de unión de los andrógenos con el tratamiento continuo, por lo cual también se les llega a llamar inhibidores suicidas. Los no esteroideas ejercen su función por medio de la unión al grupo hemo del citocromo P450.³⁴

Dos de los compuestos de tercera generación, el anastrozol y el letrozol, han sido el foco de estudio como agentes terapéuticos potenciales en la inducción de la ovulación.³⁵

- Laparoscopia de perforación ovárica (LPO): Consiste en un tratamiento quirúrgico invasivo en el cual se realizan pequeñas perforaciones en la cápsula ovárica.³⁷

El primer reporte del uso de esta técnica para el tratamiento de la infertilidad lo hizo Gjönnaes en 1994, utilizando un electrodo con una aguja en el extremo para realizar perforaciones de 2 a 4 mm en la superficie de los ovarios. En la actualidad la perforación ovárica puede hacerse con electrodos de aguja ó láser de las cuales se prefiere la primera. La técnica consiste en hacer de 10–20 hoyos (dependiendo del tamaño del ovario) en la cápsula y el estroma de cada ovario (Figura 5).³⁸

El mecanismo de acción de la LPO no está completamente comprendido, pero se piensa que los orificios hechos en la superficie ovárica incrementan la sensibilidad de los ovarios a la FSH endógena.³⁹ Una perforación excesiva puede causar la atrofia del ovario y menopausia prematura. Las perforaciones también pueden dañar el suministro sanguíneo de los ovarios y también pueden causar sangrado. La coagulación en la superficie de los ovarios debe evitarse al máximo para prevenir adhesiones ováricas.³⁸ La ventaja que tiene esta alternativa es que al mismo tiempo que se restaura la ovulación en las pacientes también se checa la integridad tubular de las trompas de Falopio.³²

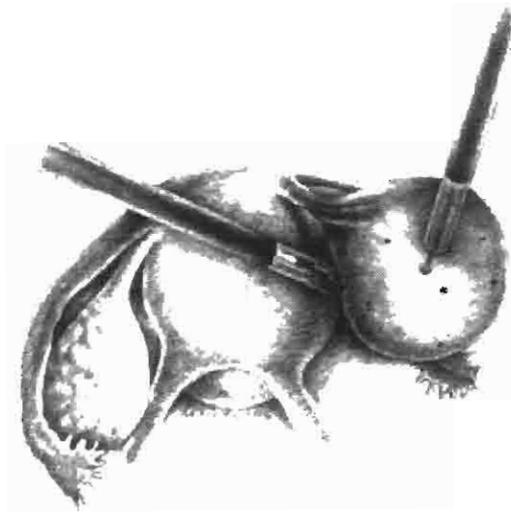


Figura 5. Tratamiento laparoscópico de ovarios poliquísticos con un electrodo de aguja.³⁸

Guías Farmacoterapéuticas

En general, los autores coinciden en que el protocolo a seguir para la inducción de la ovulación en mujeres con desórdenes de la ovulación, tales como mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), es el que se muestra en la Figura 6.⁴⁰

El Síndrome de Ovario Poliquístico es el diagnóstico más común entre las mujeres infértiles con desórdenes de la ovulación. Más de la mitad de las mujeres con SOP tienen sobrepeso o son obesas, y la pérdida de peso representa la alternativa más apropiada para la inducción de la ovulación.⁴⁰ Se ha visto que la pérdida de peso en pacientes obesas con SOP mejora sustancialmente la hyperandrogenemia y la sensibilidad a la insulina, disminuye las concentraciones de LH y restaura la fertilidad normal. Incluso una reducción del 5–10% en el peso corporal tiene un impacto exitoso. Además de la dieta, el ejercicio también es importante y promueve la sensibilización a la insulina.²⁷ Se ha demostrado que con una pérdida de aproximadamente 10 Kg/m² el 90% de las mujeres ovula espontáneamente y de estas el 78% concibe.⁴¹ Debido a que la pérdida de peso y el ejercicio implican un gasto económico mínimo, se considera que deben ser recomendados como la primera elección para el manejo de mujeres obesas con SOP.²⁷

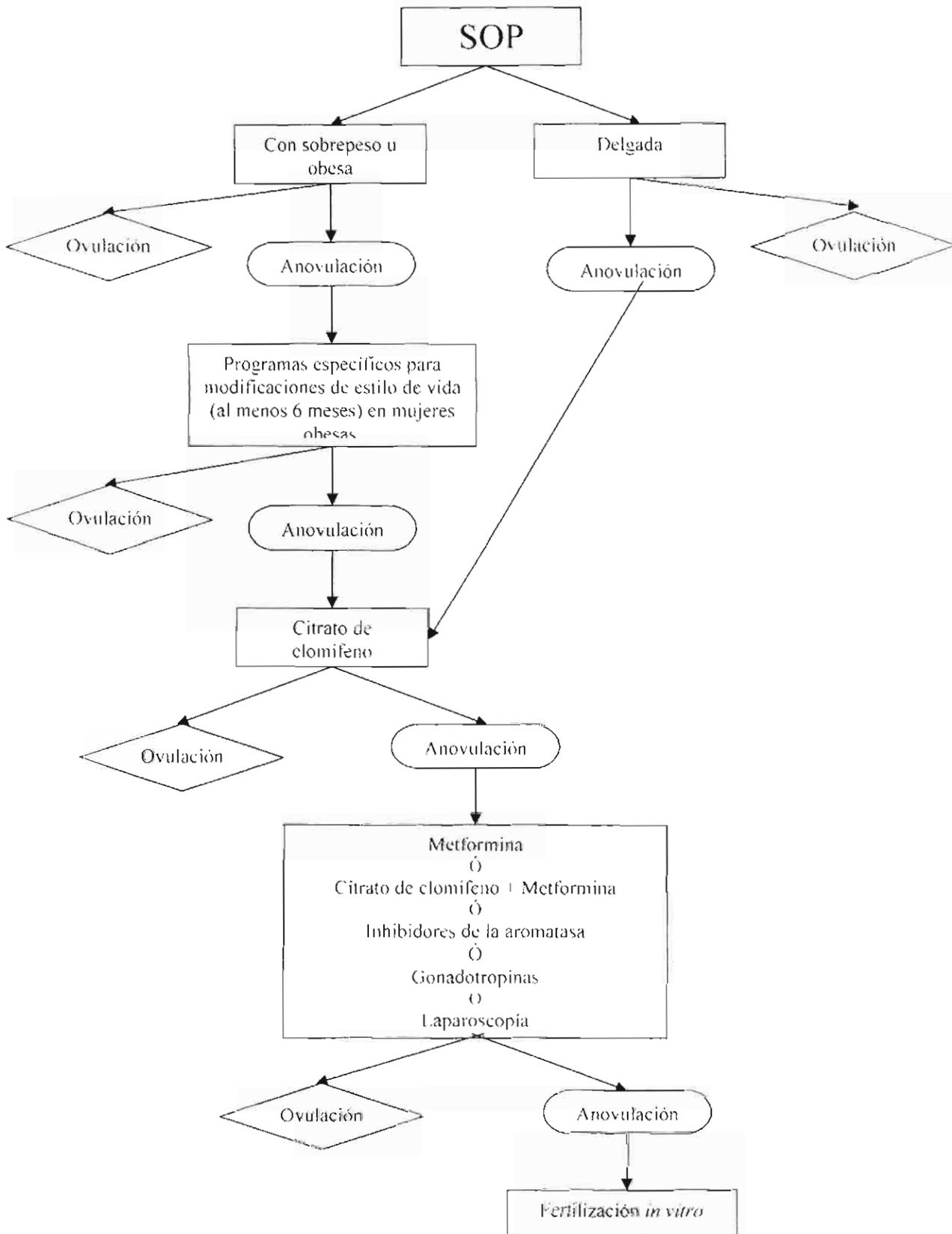


Figura 6 Diagrama de flujo para el manejo de la infertilidad anovulatoria en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) por medio de la inducción de la ovulación.

Si la disminución de peso falla, entonces el citrato de clomifeno (CC) es el agente de primera línea y el mejor evaluado por los ginecólogos y endocrinólogos de la reproducción para la inducción de la ovulación. Con una dosis y una duración apropiadas, el citrato de clomifeno favorecerá que el 80% de las mujeres con SOP ovule. La estrategia es empezar con dosis bajas de CC (50 mg/d) por cinco días (usualmente del 3^{er} día al 7^{mo} o del 5^{to} día al 9^{no} día del ciclo menstrual), esto para favorecer la ovulación en pocos folículos (de preferencia uno solo). Al día 13 se recomienda realizar a la paciente un ultrasonido con la finalidad de monitorear el desarrollo folicular. Si a este día hay más de 2 folículos preovulatorios entonces las dosis pueden ser reducidas a 25 mg/d en los próximos 2 ciclos. Si no hay evidencia del desarrollo de un folículo dominante a la dosis de 50 mg, la dosis o la duración del tratamiento pueden incrementarse.⁴⁰ Además se recomienda monitorear el tratamiento por medio de los niveles de estrógenos y de los niveles de progesterona lútea (>20 nmol/L).¹³ Aunque los regímenes de dosificación de más de 100 mg/d por cinco días no son recomendados por el fabricante, regímenes que usan dosis altas o duraciones más prolongadas son seguros y ampliamente utilizados, aunque no se recomiendan dosis que excedan los 150 mg/día con una duración de 5 días, ya que el incremento porcentual de la ovulación es mínimo.⁴⁰ A pesar de que el CC induce la ovulación a razones altas (70–90%), el porcentaje de embarazos es menor (30–40%). En pacientes apropiadamente seleccionadas con ninguna otra causa de infertilidad, el embarazo puede lograrse en 60% de ellas después de 6 ciclos, y en el 97% después de 10 ciclos. Los embarazos múltiples (generalmente gemelos) se presentan de 6–8% de los casos.²⁷

Alrededor del 10 – 30% de las pacientes serán "citrato de clomifeno resistentes" cuando la anovulación no se mejore después de 6 meses de tratamiento. Las mujeres obesas con hiperandrogenemia tienden a responder menos al CC. Cuando el embarazo no se logra a pesar de una estimulación de la ovulación exitosa, se dice que ha habido "fallo al clomifeno".²⁷ Para las mujeres con SOP citrato de clomifeno resistentes (hasta 150 mg/d por 5 días) otros tratamientos

pueden ser la solución, tales como la Metformina (sola o como adyuvante del CC), la laparoscopia y recientemente los inhibidores de la aromatasa.⁴⁰

En el tratamiento con metformina se recomienda utilizar una forma farmacéutica de liberación prolongada debido a que incrementa la tolerabilidad y por su muy probada eficacia en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Se sugiere empezar con dosis bajas de metformina (500 mg/día) con o después de los alimentos para disminuir efectos adversos gastrointestinales. La dosis puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 2000 a 2500 mg/día (dos tabletas dos veces al día ó una tableta de 850 mg 3 veces al día),^{42, 43} durante 6–8 semanas.⁴⁴ En terapias combinadas se utilizan hasta 200 mg de metformina y 50 mg de citrato de clomifeno por día.³² Otra recomendación en la terapia combinada es administrar 1500 mg/día de metformina (500 mg tres veces al día) de 6–8 semanas y 100 mg/día de citrato de clomifeno durante 5 días empezando el tercer día del ciclo menstrual.⁴⁴ Pocos estudios han realizado la comparación entre los resultados obtenidos con citrato de clomifeno, metformina y la terapia combinada; uno de estos estudios fue realizado por Legro y colaboradores en el cual se demostró que el clomifeno es superior a la metformina teniendo un porcentaje mayor de embarazos, aunque con el clomifeno hubo un 6.0% de embarazos múltiples y ninguno con la metformina pero si tuvo más efectos adversos gastrointestinales. Con la terapia conjunta clomifeno–metformina se obtuvo el mejor porcentaje de embarazos, incluso por arriba de la monoterapia con clomifeno, con 3.0% de embarazos múltiples.⁴³

Como se ha mencionado anteriormente el uso de un inhibidor de la aromatasa representa una alternativa reciente para el tratamiento de mujeres infértiles con SOP resistente a citrato de clomifeno. A pesar de que la dosis de los inhibidores de la aromatasa no se ha establecido perfectamente,⁴⁵ varios son los estudios en los que se han utilizado dosis orales de 2.5 mg/día de letrozol ó 1 mg de anastrozol, administrados por un periodo que va del tercer al séptimo día del ciclo menstrual.^{46, 47, 48, 49} Se han reportado estudios en los que se han probado

diferentes dosis de letrozol (2.5, 5 y 7.5 mg/día), los resultados encontrados es que dosis más altas no proporcionan mejores resultados en cuanto al porcentaje de embarazos con respecto a la dosis más baja de 2.5 mg/día, además que dosis más altas pueden provocar una hiperestimulación ovárica e infavorables efectos sobre el endometrio.⁵⁰

Recientemente se ha retomado el tratamiento quirúrgico con la realización de perforaciones ováricas con diatermia o láser, para la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad debida a SOP refractaria a los tratamientos farmacológicos con inductores de la ovulación como el clomifeno en altas dosis, encontrando una menor proporción de embarazos múltiples. Más de la mitad de las pacientes conciben dentro del primer año después de la perforación ovárica.^{37, 38, 51} Sin embargo, falta más investigación sobre los efectos de este procedimiento a largo plazo.⁵¹

Las Gonadotropinas Humanas son usadas como una segunda línea de tratamiento para la inducción de la ovulación en pacientes con SOP, en caso de que haya falla al citrato de clomifeno.²⁷ Debido a que el tratamiento con gonadotropinas induce, principalmente en las pacientes con SOP, la estimulación de varios folículos ováricos codominantes (llamado clínicamente Síndrome de Hiperestimulación Ovárica)⁴⁰, los protocolos de la inducción de la ovulación involucran dosis bajas de de FSH, empezando con 75 UI/día administradas subcutáneamente por 7 a 14 días. El tratamiento puede empezarse en cualquier día del ciclo menstrual, monitoreando simultáneamente por ultrasonido la actividad ovárica. Cuando al menos un folículo de 12 mm o más se haya desarrollado, la dosis se incrementará 37.5 UI/día semanalmente hasta alcanzar una dosis máxima de 225 UI/día. Cuando el folículo líder tenga 18 mm o más de diámetro y no haya folículos con más de 14 mm de diámetro se administrará la inyección de Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) con la finalidad de ayudar a la maduración final del óvulo y la ovulación.^{27, 40} Con la estrategia descrita se han reportado que el 69% de las mujeres ovulan un sólo ovocito con una incidencia

muy baja de síndrome de hiperestimulación ovárica (1.4%). Sin embargo, las pacientes obesas tienen una respuesta pobre (menos del 10% de embarazos) a este tratamiento, lo que sugiere que la dosis inicial de FSH debe ser ajustada de acuerdo al índice de masa corporal y la respuesta a los ciclos de estimulaciones previas.²⁷

Otra estrategia del tratamiento de mujeres con infertilidad debida a SOP con gonadotropinas humanas es el protocolo "step-down". La modificación más reciente a este protocolo involucra la administración de FSH a una dosis inicial de 150 UI/día hasta que el folículo tenga 10 mm o más, posteriormente la dosis se disminuye 37.5 UI/día hasta llegar a administrar 75 UI/día, dosis que se mantendrá constante hasta el día en que se administre la HCG. El desarrollo monofolicular se ha visto en 56% de los ciclos con una razón de embarazos del 16% por ciclo tratado y una razón acumulada de embarazos del 47%.³⁹

Efectos adversos, riesgos y complicaciones

Citrato de Clomifeno:

Por lo general el citrato de clomifeno es bien tolerado. Algunos efectos adversos son relativamente comunes, y raramente son persistentes o muy severos como para causar daño durante los 5 días usuales de administración o al siguiente ciclo de tratamiento. Aunque el tratamiento con CC si tiene riesgos intrínsecos, son generalmente modestos y manejables. Las ruborizaciones ocurren en aproximadamente 10% de las pacientes tratadas con CC, pero desaparecen inmediatamente después de que terminan el tratamiento. Los cambios de humor también son comunes. La alteraciones visuales contemplan visión borrosa, visión doble y sensibilidad a la luz, no son comunes (prevalencia < 2%) y son reversibles, aunque hay reportes aislados de síntomas persistentes y complicaciones más severas como neuropatía óptica. Efectos adversos menos específicos incluyen

seno sensible, incomodidad pélvica y náusea, todos observados de 2% al 5% de las mujeres tratadas con CC.²⁶

En un estudio clínico prospectivo en el que se comparó la eficacia del tratamiento de infertilidad de mujeres con SOP con metformina y citrato de clomifeno se encontró que los efectos adversos más comunes con CC fueron dolor e incomodidad abdominal (53%), dolor de cabeza (44%), náusea (39%), ruborizaciones (28%), diarrea (23%), dismenorrea (20%), seno sensible o dolor (19.6%), flatulencia (18%) y fatiga (18%).⁴³

La complicación más frecuente en el tratamiento con CC es la gestación múltiple. El desarrollo multifolicular es relativamente común durante el tratamiento con CC y el riesgo de embarazo múltiple se incrementa claramente de 6% a 8%.²⁶ La gran mayoría de los casos son embarazos de gemelos. La prevalencia de abortos espontáneos de un embarazo clínico seguido de la terapia con CC se ha reportado que ocurren en ~20% de los casos, ligeramente más alto de los abortos espontáneos reconocidos clínicamente en la población normal (12 – 15%).³⁰ El desarrollo de Síndrome de hiperestimulación ovárica es poco común y algunos autores reportan que nunca lo han observado.^{26, 30}

Metformina:

Con respecto a los efectos adversos de metformina se incluyen náusea, vómito, diarrea y otras formas de intolerancia gastrointestinal, los cuales ocurren en 10–25% de las pacientes. Efectos adversos serios como acidosis láctica raramente son vistos en pacientes jóvenes (0.3 episodios por 10,000 pacientes por día), pero los pacientes deben ser advertidos acerca de la interacción entre metformina y alcohol.^{32, 35} La hepatotoxicidad es casi nula pero puede presentarse.²⁶

En el mismo estudio mencionado anteriormente, en el que se comparó la eficacia del tratamiento de infertilidad de mujeres con SOP con metformina y citrato de clomifeno, se reportaron los siguientes efectos adversos para metformina: diarrea (65%), náusea (62%), dolor o incomodidad abdominal (59%), dolor de cabeza (42%), vómito (30%), distensión abdominal (27%), fatiga (20%), flatulencia (18%), humor alterado o cambios de humor (17%), Seno sensible o con dolor (17%), y mareos (16.8%). Cómo puede observarse los efectos adversos más comunes son gastrointestinales.⁴³

Se reporta que los embarazos múltiples no se presentan en el tratamiento con metformina.⁴³

Inhibidores de la aromatasa:

Por otro lado, los principales efectos adversos de los inhibidores de la aromatasa son ruborizaciones, malestares gastrointestinales (náusea y vómito) y calambres en las piernas. Los inhibidores de la aromatasa están asociados con una incidencia menor de embarazos múltiples comparados con el citrato de clomifeno. Se necesitan más estudios sobre los efectos adversos de estos medicamentos.³³

Laparoscopia de perforación ovárica:

Los potenciales inconvenientes de la laparoscopia son las adhesiones postoperatorias, las consecuentes obstrucciones del tubo, y la disminución de la reserva ovárica.^{26 32, 40} Una excesiva perforación puede causar atrofia ovárica y menopausia prematura. La perforación ovárica también puede afectar el suministro de sangre al ovario y/o causar sangrado.³⁸

Gonadotropinas:

Las gonadotropinas comerciales como la FSH tienen asociados varios efectos adversos y complicaciones, la principal es que su uso provoca embarazos múltiples, incluso a dosis bajas la razón de este tipo de embarazos se reporta que es del 6%.^{30 52} Debido a que es un potente inductor de la ovulación incrementa el riesgo de un excesivo desarrollo folicular y con ello existe una alta probabilidad de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica. Las gonadotropinas purificadas a partir de la orina tienen el problema adicional de contener una contaminación por proteínas diferentes, lo que resulta inconveniente debido a que se presentan reacciones adversas como alergia o hipersensibilidad local,⁵² hasta llegar al desarrollo de una enfermedad iatrogénica llamada enfermedad de Creutzfeld Jacob causada por un prión contenido en la orina de algunas personas infectadas por esta proteína, que provoca alteraciones en el sistema nervioso central.⁵³

Estudios clínicos

El citrato de clomifeno es el fármaco más prescrito para la inducción de la ovulación.⁴⁹ Con el advenimiento de las nuevas terapias alternativas al clomifeno, las cuales ya se han abordado ampliamente en los apartados anteriores, se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos para comparar la eficacia y la efectividad de éstos frente al clomifeno. Debido a que el tema que nos ocupa es la evaluación farmacoeconómica de los inhibidores de la aromatasa contra el citrato de clomifeno en la inducción de la ovulación en mujeres infértiles, sólo se abordarán en este capítulo ensayos clínicos en los que se involucra directamente a estos medicamentos.

Varios estudios clínicos se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de los inhibidores de la aromatasa frente a la del citrato de clomifeno. Uno de ellos fue el

que se realizó en Taiwán, de junio a noviembre del 2004, en el que se comparó la inducción de la ovulación entre el inhibidor de la aromatasas anastrozol y el citrato de clomifeno en mujeres con infertilidad primaria o secundaria por lo menos durante 1 año. A las 33 mujeres participantes se les asignó aleatoriamente el tratamiento con 1 mg/día de anastrozol o 100 mg/día de citrato de clomifeno, administrados del día 3 al día 7 del ciclo menstrual. El desarrollo folicular fue más numeroso y rápido con el tratamiento con clomifeno que con anastrozol (1.2 vs 1.8; $p < 0.05$), sin embargo el grosor del endometrio fue menos deteriorado con el tratamiento con anastrozol que con clomifeno (10.6 mm vs 7.8 mm, $p < 0.05$).⁴⁹

Durante los años 2004 y 2005 en Turquía se llevó a cabo otro estudio (prospectivo y aleatorizado) en el que se comparó la eficacia del inhibidor de la aromatasas letrozol frente al citrato de clomifeno en el tratamiento de infertilidad, pero en este caso en mujeres infértiles debido al síndrome de ovario poliquístico. A un grupo de mujeres se le administró 2.5 mg/día de letrozol y a otro 100 mg/día. En ambos grupos se administró hCG (10,000 UI) para ayudar a la ovulación cuando al menos 1 folículo maduro (≥ 18 mm) se había desarrollada. Se evaluaron 99 ciclos en el grupo de letrozol y 95 ciclos en el grupo del clomifeno. Ambos tratamientos fueron administrados en los días 3 al 7 del ciclo menstrual. A todas las pacientes se les calendarizó para tener relaciones sexuales con su pareja. La ovulación ocurrió en 65.7% de los ciclos con letrozol y en 74.7% con clomifeno ($P = 0.17\%$). La media de folículos $>$ a 15 mm de diámetro en el día de la administración de hCG fue significativamente menor en el grupo de letrozol ($P = 0.015$). El grosor del endometrio en ambos grupos fue de 8 mm ($P = 0.06$) al día de la administración de hCG. El embarazo fue exitoso en 9.1% en los ciclos de letrozol y en 7.4% de los ciclos de citrato de clomifeno ($P = 0.03$). No hubo embarazos múltiples en ninguno de los dos grupos. A pesar de las diferencias encontradas, se consideró al letrozol como un nuevo agente terapéutico para la inducción de la ovulación.³⁵

En otro estudio realizado en Québec, Canadá, durante el periodo comprendido entre julio del 2002 y septiembre del 2003, se compararon los efectos del inhibidor

de la aromatasa letrozol (7.5 mg/día) y el citrato de clomifeno (100 mg/día). Se estudiaron un total de 238 ciclos de superovulación e inseminación intrauterina en mujeres con infertilidad idiopática (74 pacientes. 115 ciclos con letrozol, y 80 pacientes, 123 ciclos con clomifeno). Ambos tratamiento se administraron durante el intervalo comprendido entre el día 3 al 7 del ciclo menstrual espontáneo. También se administró hCG (10,000 UI) para ayudar a la ovulación cuando el diámetro del folículo dominante alcanzó ≥ 18 mm, y la inseminación intrauterina se realizó de 24 a 48 horas después. El tiempo requerido para alcanzar un folículo dominante fue de 10.1 ± 0.3 días en el grupo de letrozol y de 10.8 ± 0.9 días en el grupo del clomifeno. El número total de folículos durante la estimulación fue similar entre los dos grupos (5.5 ± 0.4 en el grupo de letrozol y 4.8 ± 0.3 en el grupo del clomifeno). El número de folículos ≥ 14 mm y > 18 mm fue mayor en el grupo de letrozol. No hubo diferencias en el grosor del endometrio entre los dos grupos. El número de embarazos por ciclo fue de 11.5% en el grupo del letrozol y de 8.9% en el grupo del clomifeno. Cuatro de once embarazos en el grupo del clomifeno resultó en aborto (36.7%). No hubo abortos en el grupo de letrozol, pero se encontraron 2 embarazos ectópicos. Un embarazo de gemelos ocurrió en el grupo de clomifeno y ninguno en el grupo de letrozol. Los resultados de este estudio sugiere que la superovulación con letrozol y con clomifeno esta asociada con tasas similares de embarazos.⁴⁵

El análisis costo–efectividad⁶⁴

Antes de llevar a cabo un análisis de costo–efectividad es necesario ubicar la perspectiva desde la cual se llevará a cabo el estudio, como puede ser social, gubernamental, hospitalaria, etc., debido a que cada perspectiva requerirá que se incluyan o excluyan diferentes costos. En general, para estandarizar los estudios de costo–efectividad se requiere que en todos los análisis se asuma la misma perspectiva. Para ello, el Panel sobre Costo–Efectividad en Salud y Medicina sugiere que se adopte la perspectiva social.

El análisis costo–efectividad es un método de investigación diseñado para ayudar a determinar cuál estrategia sanitaria provee el resultado más efectivo con el menor costo posible. En un análisis de costo–efectividad se recopila información de varias fuentes sobre la manera en la cual una intervención en salud cambia el estado de salud de un grupo de personas. Esta información se combina con información sobre la manera en la cual la intervención sanitaria cambia la esperanza de vida y el costo de una enfermedad en la sociedad.

En este sentido, es necesario determinar la efectividad (medida de la habilidad de un tratamiento para reducir la duración o severidad de una enfermedad) o la habilidad de un examen diagnóstico para detectar una enfermedad en un estado clínico, y el costo asociado a la estrategia sanitaria evaluada (recursos consumidos).

El cociente del costo de la estrategia adoptada dividido entre la efectividad proporciona la relación costo–efectividad, la cual indica cuánto cuesta la estrategia sanitaria en relación con la efectividad obtenida en comparación con otra intervención para tratar o prevenir la misma enfermedad (Ecuación 1).

$$\text{Costo–efectividad} = \frac{\text{costo de la estrategia}}{\text{unidades de efectividad de la estrategia}}$$

Ecuación 1. Cálculo de la razón costo/efectividad.

En un análisis costo–efectividad el denominador es, en un sentido estricto, un resultado de cantidad como el número de hospitalizaciones evitadas, número de años de vida ganados, número de enfermedades prevenidas, milímetros de mercurio disminuidos, número de casos exitosos, etc. Es muy frecuente que en lugar de estos resultados se utilicen algunas medidas de calidad como los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVACs o QALYs por sus siglas en inglés) ganados con una estrategia terapéutica determinada, los cuales representan el número de años de perfecta salud que serían obtenidos por proveer dicha intervención (más

adelante se detallará el significado de los AVACs), de tal manera que la Ecuación 1 se modifica de la siguiente forma:

$$\text{Costo - efectividad} = \frac{\text{costo de la estrategia}}{\text{AVAC's ganados por la estrategia}}$$

Ecuación 2. Cálculo de la razón costofectividad utilizando AVACs.

Ahora bien, los costos de la intervención que forman parte del numerador de la relación costo–efectividad explicada arriba son los costos asociados con el tratamiento, por ejemplo el precio de la medicación, los costos de las visitas médicas requeridas para recibir el tratamiento, el costo de los efectos adversos provocados por el tratamiento, etc. Además incluye algunos costos no médicos como el tiempo invertido por el paciente en las visitas médicas o durante la hospitalización, los costos de transporte, etc. También es frecuente que se incluyan costos ambientales o costos de educación cuando su impacto puede ser considerable. Por otro lado, los costos evitados por aplicar una intervención en específico también son incluidos, por ejemplo evitar complicaciones que ocasionen futuras visitas al médico o incluso una hospitalización. Los costos por tiempo del paciente, costos de transportación, e incluso costos ambientales se pueden reducir o evitar por la intervención adoptada; en este caso estos costos evitados deben ser incluidos en la Ecuación 2 como una resta. Resumiendo, el numerador incluye casi todos los costos y ahorros asociados con una intervención en particular. De manera que la Ecuación 2 se transforma como sigue:

$$\text{Costo - efectividad} = \frac{\text{costo de la estrategia} - \text{costos evitados por la estrategia}}{\text{AVAC's ganados por la estrategia}}$$

Ecuación 3. Cálculo de la razón costo efectividad considerando los costos evitados.

Cabe aclarar que la relación costo–efectividad no provee información sobre cuánto más o menos costosa y efectiva es una intervención para prevenir o tratar la enfermedad que se este estudiando comparada con otra, o comparada con la

intervención considerada como estándar. Para comparar diferentes estrategias se utiliza la relación costo–efectividad incremental, que es el cociente de la diferencia del costo total de la intervención 1 menos el costo total de la intervención 2 entre la efectividad de la intervención 1 menos la efectividad de la intervención 2 (Ecuación 4).

$$\text{Costo – efectividad incremental} = \frac{\text{costo total estrategia 1} - \text{costo total estrategia 2}}{\text{efectividad estrategia 1} - \text{efectividad estrategia 2}}$$

Ecuación 4. Cálculo de la razón costo/efectividad incremental.

Cuando se calcula la relación costo–efectividad incremental, la intervención menos efectiva siempre se coloca en el lado derecho de la ecuación. Debido a que en este tipo de estudios el interés se centra en la comparación de intervenciones médicas, en la publicación del estudio sólo se reporta la relación costo–efectividad incremental. El análisis costo–efectividad provee información más útil cuando la intervención se compara con las prácticas médicas comunes o la intervención estándar (generalmente la terapia más antigua o la más barata), pues puede proporcionar información de cuánto más cuesta la intervención médica propuesta. A menudo es de gran ayuda incluir un comparador como “cero intervención” o “hacer nada”. Un análisis de cero intervención proveerá al consumidor del análisis de costo–efectividad con un punto de referencia concreto.

A pesar de que los análisis de costo–efectividad idealmente deben comparar todas las alternativas con la alternativa estándar, no siempre es posible debido a la limitación de recursos, datos o resultados. Como mínimo se deben de comparar y examinar las alternativas más comunes contra la alternativa estándar. Si una intervención es más efectiva y menos costosa que las otras se dice que es una estrategia dominante, mientras que si la intervención es menos efectiva y a la vez más costosa se dice que es una intervención dominada. Cuando se presenta alguna de estas dos situaciones la decisión es obvia y no es necesario conducir un análisis costo–efectividad, es decir, si ocurriera el primer caso (caso II, Figura 7)

siempre se elegirá esta intervención, en cambio si ocurriera el segundo caso (caso IV, Figura 7) la intervención nunca se debe elegir. Sin embargo, hay ocasiones en que las intervenciones más costosas son también las intervenciones más efectivas, las que salvan más vidas y mejoran en mayor medida la calidad de vida, o bien, que la intervenciones menos costosas son también menos efectivas, presentan más efectos adversos y disminuyen la calidad de vida (casos I y III, Figura 1 respectivamente); en estas situaciones la decisión se torna difícil y por lo tanto es necesario llevar a cabo análisis de costo–efectividad que puedan ayudar a decidir cuál estrategia es la que más conviene adoptar.

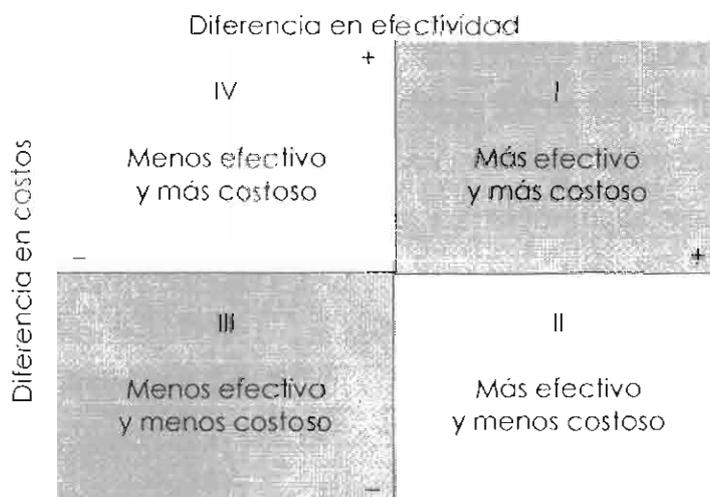


Figura 7. Plano de costo efectividad. En los cuadrantes II y IV la elección es obvia, y en los cuadrantes I y III se debe de hacer un análisis de costo–efectividad.

AVACs y otras medidas de calidad

El número de años de salud perdidos son también considerados costos, debido a que si un miembro productivo de la sociedad muere o se enferma significativamente, dejará de contribuir a la sociedad, lo que repercutirá en un costo para la misma. Aunado a esto, una vida humana tiene un valor intrínseco y es, en sí misma, un bien de la sociedad. Éste junto con los otros costos que no están considerados dentro del numerador de la relación costo–efectividad son aquellos que se capturan dentro del denominador.

Debido a la controversia del tema y la dificultad de asignar un valor monetario a algo tan apreciable e intangible como la vida humana o el dolor y sufrimiento causado por una enfermedad, el análisis costo–efectividad hace uso de los AVACs, separándolos de los costos y presentándolos como un resultado adicional en el denominador de la relación costo–efectividad. Recordemos que los AVACs ganados por una intervención representan el número de años de perfecta salud que serían obtenidos por proveer dicha intervención.

Ahora bien, no siempre una intervención previene de complicaciones futuras de la enfermedad. Del mismo modo, no todas las intervenciones son totalmente benéficas, pues habrá algunas que ayuden al mejoramiento de la enfermedad pero tengan efectos secundarios o adversos que disminuyan la calidad de vida de un paciente. Por lo tanto, un año de vida ganado puede no vivirse en un estado de perfecta salud, por lo que es necesario medir la calidad de ese año ganado de vida.

Para ello, se necesita obtener información acerca de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS o HRQL por sus siglas en inglés) por medio de la gente con la patología estudiada, la cual se refiere al efecto de una enfermedad sobre la manera en que una persona disfruta la vida, incluyendo la afectación de las habilidades de una persona para vivir libre de dolor, trabajar productivamente e interactuar con los seres queridos, es decir, es la valuación de la vida en un estado particular de salud en donde se traduce la percepción de calidad de una persona en un número. Así que mientras un AVAC representa un año de vida de perfecta salud, la CVRS representa la proporción de un año de vida que es vivido en perfecta salud.

La CVRS es la medida básica de la calidad en un análisis de costo–efectividad. El número total de AVACs en un estado de salud es igual al producto del promedio de la CVRS y el número de años vividos en dicho estado de salud, o bien, la suma de las CVRSs del periodo de tiempo analizado. En otras palabras, un AVAC

representa un año de vida de perfecta salud, mientras que la CVRS representa la proporción de un año de vida que es vivido en perfecta salud.

Los costos que incluye la CVRS son aquellos que envuelven dolor, sufrimiento o pesar (calidad de vida) y algunas veces son llamados costos intangibles por la dificultad de asignar un valor monetario a la vida o a las experiencias humanas subjetivas. Al involucrar una medida de dolor o sufrimiento, algunos costos indirectos, como aquellos asociados a la pérdida de productividad o de tiempo libre, son contemplados en el denominador de la relación costo–efectividad, ya que la enfermedad puede afectar la cantidad y calidad del trabajo de una persona, la capacidad para disfrutar su trabajo, o porque la persona puede morir. De la misma forma la enfermedad puede afectar la manera en que una persona utiliza su tiempo libre. En el análisis costo–efectividad estos costos son referidos como costos de morbilidad y los costos relacionados con la muerte son llamados costos de mortalidad. Los costos de morbilidad son incluidos en la CVRS y los costos de mortalidad son incluidos como años de vida perdidos por enfermedad.

Otro tipo de análisis

Existen otros tipos de análisis económicos que complementan el análisis de costo–efectividad porque proveen diferente tipo de información, entre los cuales se encuentran el análisis de costo–utilidad, el análisis de costo – beneficio, el análisis de minimización de costos y el análisis de carga de la enfermedad.

Análisis costo–utilidad: Un análisis de costo–utilidad puede ser considerado como un tipo de análisis de costo–efectividad en el cual la calidad de vida de los sujetos del estudio es incluida en el denominador de la relación costo–efectividad. En el estricto sentido un análisis costo–utilidad siempre incluye alguna medida de calidad como el efecto del dolor o sufrimiento en la salud (por ejemplo, AVACs u otra medida ajustada por calidad). Cuando un análisis de costo–efectividad

incluye alguna medida de CVRS entonces se considera dentro de la categoría de “análisis de costo–utilidad”. A pesar de que esta clasificación es clara, está ampliamente generalizado llamar a este tipo de estudios como análisis de costo–efectividad.

Otras veces las medidas de calidad, como las medidas de CVRS, son combinadas con medidas de cantidad como el número de años de vida ganados por una intervención. Juntas, estas medidas de cantidad y calidad se clasifican dentro de la categoría genérica de Años de Vida Ajustados por Salud (AVAS ó HALYs por sus siglas en inglés), la cual incluye los AVACs, los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD ó DALYs por sus siglas en inglés), y los Años de Salud Equivalentes (ASE o HYE por sus siglas en inglés), entre otros. Aunque solamente los AVACs pueden ser utilizados en caso de un análisis de referencia.

Análisis costo–beneficio: En este tipo de análisis se asigna un valor monetario tanto a los costos como a la efectividad de la intervención, de tal manera que el resultado final es un valor monetario. Puede usarse básicamente para dos fines: para comparar los costos y los beneficios totales de un tratamiento con los de otro, o bien, para comparar los costos y beneficios adicionales asociados al uso de uno u otro tratamiento. Cuando se desea comparar los costos y beneficios asociados al uso de un tratamiento que podría sustituir a otro que ya se está aplicando, se valoran el incremento del costo de este tratamiento y el de los beneficios que produce. El incremento de costo de un nuevo tratamiento es el costo de este tratamiento comparado con el del tratamiento convencional. Análogamente, el incremento de beneficio resulta de comparar el beneficio obtenido con el nuevo tratamiento con el del tratamiento convencional⁵⁵. Para las comparaciones de costos y beneficios totales se suele preferir el análisis de incremento de costos, porque permite precisar las diferencias entre dos modalidades de tratamiento.

Los estudios de costo–beneficio se usan típicamente para tomar decisiones en proyectos que no están relacionados con salud. Algunos autores opinan que es preferible conducir un el análisis costo–beneficio que un análisis de costo–efectividad ya que proporciona un punto final más definitivo y porque su uso puede permitir la comparación de intervenciones médicas con intervenciones no médicas. Otros autores argumentan que es muy difícil asignar un valor monetario a la vida humana, lo cual es requerido en el análisis de costo–beneficio, situación que se evita en el análisis de costo–efectividad con el uso de AVACs ganados con una intervención ya que es una medida separada de los costos.

Análisis de minimización de costos: El análisis de minimización de costos es ampliamente utilizado en los casos en que los resultados de dos intervenciones diferentes son similares, pero sus costos son diferentes. Por lo tanto se comparan sus costos y se elige la alternativa más económica. Es una evaluación completa porque antes que nada se analizan los efectos sobre la salud de las alternativas a evaluar, y si se ve que son iguales entonces la decisión se centra en la comparación de los costos. Algunos autores dicen que los estudios de minimización de costos son un tipo de análisis de costo–efectividad en el que las dos alternativas tienen los mismos efectos sobre la salud de los pacientes. Esta situación es poco frecuente⁵⁶.

Análisis de carga de la enfermedad: Un análisis de carga de la enfermedad suele situarse dentro del marco general de la investigación de los resultados en salud más que dentro del campo de la farmacoeconomía. El estudio de la carga de la enfermedad hace hincapié en los costos de los componentes más tangibles, de modo que las variables de interés en un análisis de carga de la enfermedad son los costos médicos directos totales del tratamiento de una enfermedad, el número de defunciones, hospitalizaciones, días de trabajo perdidos, entre otros⁵⁷.

Otros autores mencionan que a diferencia de los tipos de estudios descritos anteriormente los análisis de carga de la enfermedad no incorporan información

sobre el costo de una enfermedad. Estos estudios son usados para determinar cuales enfermedades son responsables de la mortalidad y morbilidad más altas dentro de un país. Tradicionalmente, la carga de una enfermedad ha sido medida por el número de años de vida perdidos por una enfermedad particular. Recientemente, los análisis de carga de la enfermedad pueden incorporar los AVACs como medida de calidad de vida.^{55, 56, 57}

Etapas del desarrollo de un estudio de costo–efectividad

Los análisis de costo–efectividad son conducidos usando una serie de 10 pasos metodológicos básicos (Figura 8). A continuación se describen brevemente estos pasos.⁵⁴

1. *Desarrollo de la pregunta de investigación:* Una pregunta de investigación es una afirmación bien definida acerca de la hipótesis sobre un tópico particular. Para probar esta hipótesis se debe indicar claramente cuáles serán las intervenciones que se compararán, cuáles serán los sujetos que se incluirán y como se conducirá el análisis.
2. *Diseño del análisis:* En el diseño de un análisis de costo–efectividad, el investigador debe revisar sistemáticamente la información disponible y reportada en la literatura sobre la enfermedad y las intervenciones terapéuticas en estudio, y entonces hacer un diagrama con los diferentes cambios y direcciones que una enfermedad puede tomar cuando se aplican diferentes intervenciones.
3. *Obtención de datos relevantes para el análisis de costo–efectividad:* Los datos relevantes para el análisis pueden provenir de estudios publicados en la literatura médica, de bases de datos electrónicas, estudios clínicos prospectivos, o de otras fuentes tales como panel de médicos expertos.
4. *Organización de datos:* Los datos se organizan frecuentemente usando bases de datos y notas describiendo las fuentes de donde fueron obtenidos.

5. *Evaluación de errores en los datos*: En los análisis de costo efectividad es importante entender y saber las faltas o deficiencias de los datos que son incluidos dentro del análisis, así como tratar de encontrar e incorporar datos lo más libre de errores.

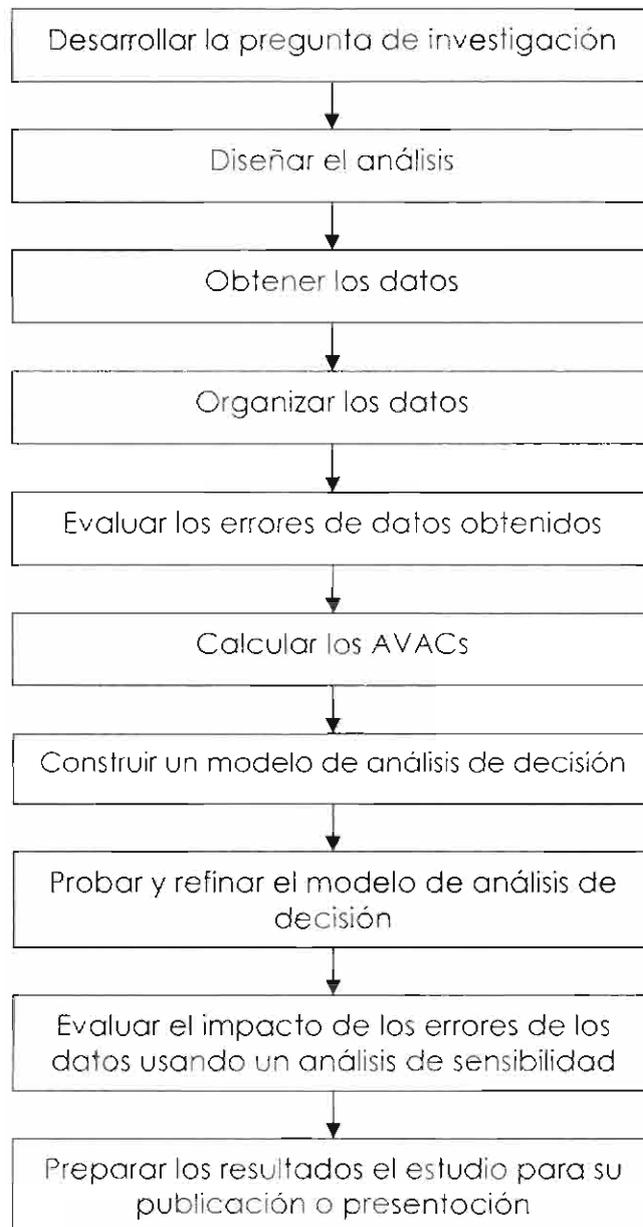


Figura 8. Los diez pasos para desarrollar un análisis de costo-efectividad ⁵⁴

6. *Cálculo de los AVACs*: En los análisis de costo–efectividad deben usarse al menos AVACs como medida de resultado para que pueda compararse con otros estudios de costo–efectividad.
7. *Construir un modelo de análisis de decisión*: Un análisis de decisión combina todos los datos que fueron colectados.
8. *Probar y refinar el modelo de análisis de decisión*: Usualmente los modelos de análisis de decisión tienen omisiones, errores, o fórmulas incorrectas. Antes de usarse el modelo estos errores deben ser detectados y corregidos.
9. *Conducción de un análisis de sensibilidad*: Ningún dato está completamente libre de errores. El análisis de sensibilidad evaluará como los errores de las fuentes de datos pueden afectar el costo o la efectividad de cada una de las intervenciones médicas estudiadas.
10. *Preparar los resultados del estudio para presentación o publicación*: Una vez que el estudio ha finalizado, los resultados deberán presentarse de una manera que todos puedan entenderlos. La adopción de los formatos estándar de publicación pueden ayudar a lograr este objetivo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infertilidad o la dificultad de concebir un bebé es un serio problema mundial que afecta aproximadamente al 10% de las parejas.^{4, 5} Para México, se ha reportado aproximadamente un 3%.⁷ Actualmente existe suficiente información epidemiológica que sustenta la asociación de varios factores de riesgo de cáncer de mama, en particular los relacionados con el comportamiento reproductivo: edad al primer nacimiento, lactancia materna, nuliparidad, menopausia y menarquia.⁵⁸

Pocos estudios han estimado específicamente las consecuencias económicas de la infertilidad femenina, pero de acuerdo a la experiencia epidemiológica en otros contextos geográficos, se sabe que la carga financiera asociada a esta condición es consistentemente alta. Los estudios reportados hasta el momento han demostrado que el medicamento anastrozol es tan efectivo como el citrato de clomifeno (tratamiento estándar) y de uso habitual en la práctica clínica. En algunos casos anastrozol presenta una modesta ventaja de efectividad sobre dicho tratamiento estándar, además de que produce menos embarazos múltiples y no afecta la secreción del moco cervical ni el grosor del endometrio (efectos que son atribuibles a clomifeno). Sin embargo, el costo de adquisición de anastrozol es mucho mayor que el de citrato de clomifeno. Esta situación hace difícil la elección del tratamiento para la infertilidad por anovulación.

Por lo anterior, se requiere contrastar el uso de ambos medicamentos en la práctica clínica para conocer ¿cuál de estos dos medicamentos presenta una mejor relación costo/efectividad?

HIPÓTESIS

Si se evalúa la eficacia y los costos asociados a las terapias con anastrozol y citrato de clomifeno en el tratamiento de la infertilidad por anovulación utilizando un modelo analítico farmacoeconómico, la razón costo/efectividad será mayor para el tratamiento de anastrozol que para el tratamiento estándar de citrato de clomifeno.

OBJETIVOS

Objetivo general: Conducir un estudio farmacoeconómico para la evaluación de los medicamentos convencionales (citrato de clomifeno) en comparación con el

miembro de los inhibidores de la aromatasa (anastrozol) en el tratamiento de pacientes adultas no hospitalizadas con infertilidad por anovulación debida a disfunción hipotálamo–hipofisaria.

Objetivos particulares:

- Determinar los costos y las consecuencias terapéuticas asociadas al tratamiento de la infertilidad femenina.
- Desarrollar la metodología farmacoeconómica para la evaluación del tratamiento de la infertilidad femenina.
- Determinar cuál de los dos tratamientos, anastrozol o citrato de clomifeno, es el más costo/efectivo.
- Demostrar la importancia que tienen las evaluaciones farmacoeconómicas en la elección de tratamientos en los que existen varias alternativas terapéuticas y cuya elección sea difícil.
- Difundir los resultados obtenidos.

METODOLOGÍA^{54, 55, 57 59}

1. Definición del problema

1.1 Se trató de un estudio farmacoeconómico para comparar los diferentes tratamientos para la inducción de la ovulación en pacientes adultas infértiles no hospitalizadas.

1.2 *Alternativas terapéuticas a evaluar:* Fueron aquellas que más se utilizan en la práctica clínica habitual y son más eficientes en el tratamiento de la infertilidad.

Las opciones recomendadas en las guías farmacoterapéuticas son citrato de clomifeno (50 – 150 mg/día) y anastrozol (1.0 mg/día), ambos administrados de los días 3 al 7 del ciclo menstrual. Estas recomendaciones se modificaron de acuerdo a las prácticas habituales del hospital de gineco–obstetricia en donde se realizó el estudio y a las opiniones del panel de expertos (gineco–obstetras). Con esta información se construyó el algoritmo de tratamiento de esta patología.

1.3 *Población*: La población estuvo compuesta por mujeres adultas (> 18 años) no hospitalizadas, con infertilidad debida a anovulación.

1.4 *Horizonte temporal de la evaluación*: El seguimiento de las pacientes se realizó hasta que la inducción de la ovulación fue exitosa o hasta un periodo máximo de 6 meses en caso de que no haya ocurrido ovulación.

1.5 *Perspectiva del estudio*: El estudio se realizó desde la perspectiva de un hospital del sector público de México: UMAE Hospital de Gineco–Obstetricia No. 3 CMN “La Raza”.

2. Determinación de las salidas (outputs) y entradas (inputs) de las alternativas terapéuticas

Salidas (outputs)

2.1 *Efectividad*: La respuesta estuvo clasificada como exitosa si las pacientes presentaron ovulación comprobada con la concentración de progesterona (por arriba de 5 ng/mL [16 nmol/L]), o si ocurrió embarazo confirmado con pruebas de embarazo positivas, y clínicamente con un diagnóstico positivo si el ensayo sérico cuantitativo de β –gonadotropina coriónica humana reportó concentraciones por arriba de 5–10 mUI/mL.

2.2 Efectos adversos: Se tomaron en cuenta la incidencia de los efectos adversos de cada uno de las alternativas terapéuticas como dolor e incomodidad abdominal, dolor de cabeza, náusea, vómito, midriasis, ruborizaciones, diarrea, dismenorrea, seno sensible o adolorido, flatulencia, calambres y fatiga.

Entradas (inputs)

2.3 Tratamiento de la infertilidad por anovulación

- Costos del medicamento utilizado para el tratamiento de la infertilidad por anovulación (citrato de clomifeno o anastrozol).
- Costos de los medicamentos utilizados para corregir aspectos que pudieran afectar la efectividad del inductor de la ovulación, tales como infecciones en vías urinarias, administrados antes de haber iniciado la inducción de la ovulación.

2.4 *Pruebas de laboratorio:* Se consideraron todas las pruebas de laboratorio necesarias durante la evolución del tratamiento, el equipo utilizado para realizar dichas pruebas así como el tiempo de los químicos utilizado para realizar las pruebas.

- Monitoreo del desarrollo folicular por medio de ultrasonografía transvaginal.
- Monitoreo del desarrollo folicular por medio de mediciones seriadas de estradiol, LH y FSH en suero sanguíneo.
- Monitoreo de la ovulación por medio de mediciones séricas de progesterona.
- Monitoreo del embarazo por medio de mediciones de β -hCG sérica.
- Pruebas de embarazo con orina.

2.5 *Tiempos involucrados en las consultas de las pacientes*

- Tiempo de permanencia en el hospital por motivo de las consultas médicas medido en horas, el cuál involucró todos los gastos que se generaron por la estancia y ocupación del espacio físico en el hospital tales como aseo, higiene, etc.
- Tiempo de médicos titulares, médicos residentes y enfermeras invertido en la paciente medido en horas.
- Tiempo invertido por el personal de limpieza hospitalaria en el aseo del espacio físico ocupado por la paciente.

2.6 *Efectos adversos*

- Descontinuación temporal o permanente del tratamiento en caso de reacciones o efectos adversos.
- Tratamiento de los efectos adversos en los que se incluyeron los medicamentos utilizados y, en el caso de que la administración así lo haya requerido, equipo para su administración.

2.7 *Costos no médicos directos e indirectos.*

- Costos debidos a la pérdida laboral de las pacientes y sus acompañantes.
- Costos asociados al transporte de las pacientes y sus acompañantes.
- Otros costos adicionales que las pacientes hayan subsidiado directamente.

3. *Medición de los efectos*

Para la medición de los efectos se consideraron las unidades específicas propias de la naturaleza de cada efecto.

3.1 *Efectividad:* Este efecto se midió como el porcentaje de pacientes que obtuvieron una respuesta exitosa en el ensayo clínico piloto que se realizó en el hospital, y se compararon con los datos reportados en la literatura de otros ensayos clínicos con los mismos medicamentos ensayados.

3.2 Las medidas de los efectos de los tratamientos, especialmente de eficacia, se determinaron a partir de un ensayo clínico piloto que realizó el personal médico del hospital “La Raza” del IMSS.

El estudio se realizó con 30 pacientes adultas (mayores de ≥ 18 años) no hospitalizadas, con infertilidad confirmada por anovulación. No se tomaron en cuenta aquellas pacientes con otras causas de infertilidad como daño de las trompas de Falopio, daño peritoneal, factores uterinos o cervicales, verificado por medio de histerosalpingografía, colposcopia, laparoscopia diagnóstica o ultrasonografía transvaginal. Además, quedaron excluidas del estudio aquellas pacientes cuyas parejas presentaron factores de subfertilidad masculina.

Se revisaron los expedientes de las pacientes reclutadas. También se utilizaron datos recopilados por medio de entrevistas a un panel de Expertos.

3.3 Además, para el caso de la medición de la efectividad y de la mortalidad se utilizaron los datos reportados en la información científica. Más adelante se describirá cómo se hizo dicha búsqueda.

4. Recopilación de datos de eficacia

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica para obtener la información correspondiente a la eficacia de las dos opciones terapéuticas a evaluar. Para ello se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos en la literatura médica actualizada. Las guías terapéuticas y los artículos de revisión relacionados con el tema de investigación fueron también revisados con la finalidad de encontrar referencias primarias importantes para su posterior análisis.

4.1 Las bases de datos electrónicas para la búsqueda sistemática que se revisaron son:

- PUBMED
- Medline/PreMedline
- Bandolier
- Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)
- Cochrane Database of Systemic Reviews (CDSR)
- Controlled Clinical Trials
- Current Controlled Trials (CCT)
- Embase
- NHS Economic Evaluations Database (NHS EED)
- National Research Register (NRR)
- NICE
- Outcomes Research
- Science Citation Index
- Social Sciences Citation Index

4.2 La búsqueda se realizó por medio de los siguientes términos (individuales y en combinación)

- Female infertility
- Female subfertility
- Polycystic ovarian syndrome (PCOS)
- Antiestrogens
- Aromatase inhibitor
- Clomiphene citrate
- Letrozole
- Anastrozol
- Clinical trial
- Prospective randomized trial

Sólo se revisaron aquellos artículos en inglés, español y francés.

No hubo ninguna restricción en cuanto a fecha de los artículos.

4.3 Criterios de inclusión de los artículos:

- Intervención terapéutica con citrato de clomifeno y/o anastrozol.
- Dosis de 50 – 150 mg/día para citrato de clomifeno y de 1.0 mg/día para anastrozol, ambos administrados por cinco días (del día 3 al 7 del ciclo menstrual).
- Mismo criterio para establecer que la respuesta o el éxito terapéutico es favorable.
- Participantes: pacientes adultas (mayores de ≥ 18 años), con infertilidad confirmada por anovulación, sin otras causas de infertilidad.
- Diseño metodológico: Estudios clínicos, controlados y aleatorizados.

4.4 Se identificaron todos los resúmenes que tuvieran alguna relación con el tema de investigación.

- 4.5 Después de leer los resúmenes se procedió a elegir aquellos con información relevante y que cumplieran a primera vista con los criterios de inclusión mencionados arriba.
- 4.6 Se obtuvieron los artículos en texto completo de las bases electrónicas de la UNAM y la UAM, en la hemeroteca de la Facultad de química, hemerobiblioteca de la Facultad de Medicina y la biblioteca del Instituto de Ciencias Biomédicas de la UNAM. Se leyeron y analizaron, y se decidió, en base a los criterios de inclusión establecidos anteriormente, si eran incluidos.
- 4.7 Una vez seleccionados los artículos se procedió a una revisión detallada, análisis y a la interpretación de la evidencia científica. Se resumieron en tablas los resultados de eficacia de las opciones terapéuticas a evaluadas de cada uno de los ensayos individuales que fueron incluidos.

5. Meta-análisis

- 5.1 Se sintetizó la evidencia obtenida y se combinaron los resultados. Con esos datos se procedió a estimar los puntos e intervalos de confianza al 95% y se analizó la heterogeneidad de los resultados.
- 5.2 Los datos de eficacia determinada en el ensayo clínico piloto en el hospital La Raza del IMSS también fueron incluidos.
- 5.3 Con estos resultados se obtuvieron las probabilidades de los eventos (efectividad ponderal) en cada una de las terapias evaluadas.

6. *Valuación de los costos (directos e indirectos)*

Costos directos.

- 6.1 Los costos se calcularon en pesos mexicanos (\$) desde la perspectiva del hospital, asumiendo que la paciente no contribuyó en los pagos, para el año 2008.
- 6.2 Los costos directos de adquisición de los medicamentos se determinaron de la base de datos del Departamento de Finanzas de la UMAE Hospital de Gineco–Obstetricia No. 3 CMN “La Raza”.
- 6.3 Mediante análisis observacional y de las nóminas del hospital se determinaron otros costos directos involucrados tales como:
- Tiempo y recursos humanos empleados (médicos, enfermeras, farmacéuticos, químicos y personal de limpieza)
 - Costos directos de las pruebas de laboratorio, equipo y reactivos utilizados
 - Costos directos por el equipo requerido para la administración del medicamento
 - Costos directos por las consultas médicas hospitalarias.
- 6.4 Otros costos directos como los costos de la consulta externa, costo de pruebas clínicas y diagnósticas, cirugías y días de hospitalización fueron determinados a partir de la publicación del Diario Oficial de la Federación (DOF) del 26 marzo de 2008. Al menos que se indique lo contrario.
- 6.5 Los costos se determinaron durante todo el periodo de tratamiento y al final se determinó el respectivo promedio.

Costos indirectos:

6.6 Se aplicó una encuesta a las pacientes para determinar los siguientes aspectos:

- Costos de transporte por la visita al médico del hospital antes y después de la hospitalización (pasajes, gasolina,
- Tipo de empleo del paciente
- Horas que trabaja por día
- Salario que recibe por este empleo
- Numero de días laborales perdidos por causa de la infertilidad.

En caso de que alguna(s) persona(s) acompañó (aron) a la paciente a las visitas médicas la encuesta contempló los siguientes aspectos:

- Costos de transporte por acompañar al paciente a las visitas médicas del hospital antes y después de la hospitalización.
- Tipo de empleo del acompañante
- Horas laborales por día
- Salario que recibe por este empleo.
- Número de días laborales perdidos por acompañar al paciente durante sus visitas médicas.

7. Selección del método analítico–económico adecuado

Después de obtener los resultados del análisis de costos y del meta–análisis se decidió el tipo de análisis económico más adecuado para llevar a cabo la evaluación.

- Análisis costo–efectividad: Se utilizaron los datos de efectividad y los costos asociados a estas dos opciones terapéuticas. La efectividad se midió en QALY's.

9. Desarrollo del modelo analítico

Los resultados de efectividad, efectos adversos y costos totales por tratamiento se modelaron, utilizando el modelo de árbol de ciclos de Markov, inicialmente para un paciente. Para ellos se siguieron los siguientes pasos:

- a) Construcción del árbol de decisiones
- b) Llenado del árbol de decisiones
- c) Análisis del árbol de decisiones
- d) Construcción del árbol de ciclos de Markov basado en el árbol de decisiones construido previamente
- e) Análisis del árbol de ciclos de Markov.

8. Desarrollo del análisis costo/efectividad incremental

Se realizó un análisis de costo/efectividad incremental del tratamiento con letrozol en relación con el tratamiento convencional con citrato de clomifeno. Este consistió en dividir la diferencia de costos entre la diferencia de efectos:

$$C/E = \frac{C_a - C_b}{E_a - E_b}$$

donde:

C/E es la relación costo/efectividad incremental

C_a es el costo de tratamiento con el tratamiento a

C_b es el costo de tratamiento con el tratamiento b

E_a es la efectividad del tratamiento a

E_b es la efectividad del tratamiento b .

10. Actualización de los costos

Se calculó el factor de descuento para actualizar el valor del tratamiento a 5 años y con una tasa de descuento del 0.05 anual mediante la siguiente ecuación:

$$FD = \frac{1}{(1+r)^t}$$

donde:

FD es el Factor de Descuento,

r es la tasa de descuento (en tanto por uno),

t es el periodo de tiempo (considerado respecto al momento actual)

11. Análisis de sensibilidad

Para evaluar la robustez de los resultados se utilizó una técnica de modelación por medio de una simulación de cohortes, suponiendo una población de 10,000 pacientes y variando los costos totales, la efectividad y los efectos adversos por tratamiento.

12. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el modelo de árbol ciclos (modelo de Markov) que se diseñó previamente.

En este modelo el porcentaje de una cohorte hipotética de pacientes (10,000 pacientes) en un estado del árbol de ciclos se multiplicó por el costo o utilidad asociada a este estado, y este producto fue sumado sobre todos los estados y todos los ciclos. (Análisis de cohortes).

RESULTADOS

Datos sociodemográficos

Durante el estudio clínico piloto realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Gineco–Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional (CMN) “La Raza” se reclutaron 30 pacientes todas mujeres mayores de 18 años, con pareja y con infertilidad primaria por anovulación comprobada mediante una prueba de progesterona (P4).

El grupo control con el tratamiento convencional (citrato de clomifeno 50 mg/día administrado del día 3 al 5 del ciclo menstrual) estuvo integrado por 25 pacientes, mientras que el grupo experimental (anastrozol 1 mg/día administrado del día 3 al 5 del ciclo menstrual) estuvo integrado por 5 pacientes. El periodo de reclutamiento comprendió los meses de noviembre y diciembre de 2007 y su seguimiento se prolongó hasta el mes de mayo de 2008.

En la Tabla 1 se muestran las características sociodemográficas que fueron extraídas de los expedientes de las pacientes incluidas en el estudio clínico piloto.

Tabla 1. Características sociodemográficas de las pacientes.^a

Característica	Grupo de anastrozol (n = 5)		Grupo de citrato de clomifeno (n = 25)	
Edad (años) ^c	30.0 ± 5.0		30.0 ± 4.0	
Altura (cm) ^b	159 ± 12		152 ± 2	
Peso (Kg) ^c	68 ± 13.0		60.5 ± 4.3	
IMC (Kg/cm ²) ^c	27.5 ± 12.5		26.4 ± 2.6	
Lugar de origen	Edo. Mex.	1	Edo. Mex.	5
	Hidalgo	1	Hidalgo	4
	D. F.	2	D. F.	14
	Oaxaca	1	Oaxaca	1
	Guerrero	0	Guerrero	1
Lugar de residencia	Edo. Mex.	2	Edo. Mex.	16
	Hidalgo	1	Hidalgo	2
	D. F.	2	D. F.	7

^a Estos datos fueron obtenidos de los expedientes de las pacientes que fueron incluidas en el estudio clínico piloto realizado en la UMAE No 3 HGO CMN La Raza
^b Diferencia significativa P < 0.05
^c Diferencia no significativa P > 0.05.

En la Tabla 1 se puede observar que la edad promedio de las pacientes en ambos grupos fue de 30 años sin diferencia estadísticamente significativa, específicamente de 30±5.0 años para el grupo de anastrozol y de 30±4.0 años para el grupo de citrato de clomifeno (P = 0.99).

En cuanto a la altura, las pacientes del grupo de anastrozol tuvieron una estatura promedio de 159±12 cm mayor que la estatura promedio de las pacientes del grupo control que fue de 152±2 cm. Así mismo el peso promedio del grupo de anastrozol fue de 68±13 Kg mientras que las pacientes del grupo de citrato de clomifeno tuvieron un peso promedio de 60.5±4.3 Kg. Cabe señalar que la diferencia en la estatura entre los dos grupos fue estadísticamente significativa (P = 0.045), aunque en cuanto al peso de las pacientes la diferencia no fue significativa (P = 0.15).

El índice de masa corporal (IMC) promedio fue ligeramente mayor para el grupo de anastrozol con un valor de 27.5±12.5 contra 26.4±2.6 en el grupo de clomifeno,

aunque la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($P = 0.63$).

Los lugares de origen y de residencia de las pacientes más comunes fueron el Distrito Federal, Estado de México e Hidalgo (Tabla 1).

Salidas (outputs)

Eficacia terapéutica

Los resultados de efectividad de ovulación y embarazo para ambos tratamientos fueron obtenidos a partir de la revisión sistemática de la literatura. Esta revisión identificó 2 ensayos clínicos que cumplieran con los criterios de inclusión (Badawy A. *et al.* 2008 y Wu H. *et al.* 2007).^{60, 61} Los dos ensayos comprendieron un total de 249 mujeres (502 ciclos de inducción de la ovulación), evaluando tanto la tasa de ovulación y de embarazo por ciclo.

Todas las pacientes incluidas en los dos estudios antes citados eran infértiles por anovulación. Ambos estudios fueron ensayos prospectivos controlados monocéntricos. Sólo uno de los estudios mencionó explícitamente haber realizado la asignación del tratamiento de forma aleatorizada (Wu H. *et al.* 2007), en el otro estudio el método de aleatorización es desconocido (Badawy A. *et al.* 2008). Ninguno de los dos ensayos mencionó ser estudio ciego o doble ciego.

Las dosis utilizadas en ambos estudios son las mismas, 1 mg de anastrozol/día y 100 mg de citrato de clomifeno/día administrados del día 3 al 7 del ciclo menstrual. En los dos estudios se administró Hormona Gonadotropina Coriónica (hCG) intramuscular cuando al menos un folículo tenía un tamaño mayor o igual a 18 mm con la finalidad de promover el rompimiento folicular. El embarazo fue buscado de manera natural por medio de calendarios coitales establecidos en uno de los

estudios (Badawy A. *et al.* 2008), en el otro el embarazo se buscó por medio de una inseminación artificial (Wu H. *et al.* 2007). Los datos de estos estudios formaron parte del meta-análisis realizado. En las Tablas 2 y 3 se detallan las características de los ensayos incluidos.

Los resultados del estudio clínico piloto realizado en la UMAE Hospital de Gineco-obstetricia No. 3 del CMN "La Raza" también fueron introducidos en el meta-análisis. En este estudio clínico piloto se utilizaron dos inductores de la ovulación, el control fue citrato de clomifeno con dosis de 50 mg/día administrados del día 5 al 9 del ciclo menstrual y el medicamento experimental fue anastrozol a dosis de 1 mg/día administrado también del día 5 al 9 del ciclo menstrual. La asignación de los tratamientos no se realizó siguiendo una aleatorización rigurosa. Todas las pacientes reclutadas en el estudio tenían infertilidad por anovulación, sin ningún otro factor alterado, o en su caso, corregidos con anterioridad. El embarazo se buscó de manera natural, siguiendo un calendario coital establecido por el médico asignado. Se realizó monitoreo folicular mediante ultrasonografía pélvica. La ovulación se monitoreó clínicamente mediante pruebas de laboratorio de progesterona. El embarazo se monitoreó por medio de pruebas de laboratorio inmunológicas y ultrasonido. Sólo se consideraron los resultados de ovulación para el meta-análisis, pues es el resultado que hasta el momento se ha registrado completamente con la primera línea de tratamiento. El embarazo no se consideró en el meta-análisis porque las pacientes que no ovularon con el inductor de la ovulación de primera línea se encontraban en tratamiento con la terapia de rescate: Hormona Folículo Estimulante recombinante (FSHr). En ninguna paciente se administró hCG. En la Tabla 4 se describe con más detalle el estudio.

Respecto a la inducción Wu reportó un éxito en la inducción de la ovulación del 92.9% con el tratamiento de anastrozol y del 100.0% con el tratamiento con citrato de clomifeno, Badawy reportó un éxito del 67.9% con el tratamiento de anastrozol

Tabla 2. Detalles del ensayo clínico de Badawy A. et al. (2008) incluido en la revisión

Referencias	Características del estudio	Características básicas de la población	Intervenciones medicamentosas
Badawy A et al. (2008)	<p>Estudio prospectivo controlado. 216 pacientes fueron incluidas en este estudio (469 ciclos). 115 pacientes en el grupo de anastrozol y 101 pacientes en el grupo de citrato de clomifeno. El periodo de estudio fue de septiembre de 2005 a enero de 2007. El lugar de estudio comprendió la Clínica Ambulatoria de Infertilidad en el Hospital de la Universidad de Mansoura Egipto, y una clínica de atención privada. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital y todas las participantes dieron su consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio</p>	<p>El estudio comprendió pacientes con síndrome de ovario poliquístico. El diagnóstico de SOP fue hecho en base a las recomendaciones del Róterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Todas las pacientes incluidas en el estudio tenían trompas de Falopio normales probado con histerosalpingografía, y sus parejas tuvieron análisis de semen normales. Todas las pacientes tuvieron niveles normales de prolactina, TSH, y 17α-hidroxiprogesterona. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en edad, duración de la infertilidad, peso, estatura e índice de masa corporal.</p>	<p>Anastrozol (Arimidex[®], mg/día Zeneka Pharmaceuticals, Reino Unido) contra Clomifeno (100 mg, Hoechst Marion Roussel, Cairo, Egipto). Los tratamientos se iniciaron un día 3 del ciclo menstrual espontáneo o inducido administrado por 5 días. Todas las pacientes fueron monitoreadas mediante ultrasonido transvaginal los días 10, 12 y 14 del ciclo menstrual para determinar el volumen folicular promedio y el grosor endometrial. En aquellas pacientes con ciclos irregulares se utilizó medroxiprogesterona (10 mg/tableta) por 10 días antes de iniciar la inducción de ovulación. Se administró inyección de hCG (5000 UI, 10000 UI, IM) cuando presentaban menos un folículo medido ≥ 18 mm.</p>

Tabla 3. Detalles del ensayo clínico de Wu H et al (2007) incluido en la revisión

Referencias	Características del estudio	Características básicas de la población	Intervenciones medicamentosas
Wu H. <i>et al</i> (2007)	<p>Es un estudio aleatorizado. La aleatorización se realizó por computadora. 33 pacientes fueron incluidas en el estudio (32 ciclos) 14 pacientes en el grupo de anastrozol y 19 pacientes en el grupo de citrato de clomifeno (El periodo de estudio comprendió de junio de 2004 a noviembre de 2004 El estudio fue realizado en el Hopital Changhua Christian, Taiwan. El estudio fue aprobado por el comité institucional de revisión del hospital Todas las pacientes dieron su consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio</p>	<p>Pacientes con infertilidad primario a secundaria por lo menos con 1 año de evolución Se excluyeron a todas aquellas pacientes con obstrucción tubal bilateral diagnosticada por histerosalpingografía o laparoscopia, con parejas con infertilidad masculina severa, con quistes ováricos preexistentes identificados con sonografía en un día 3 del ciclo, con uso de píldoras anticonceptivas o citrato de clomifeno un mes antes del comienzo del estudio y uso de acetato de medroxiprogesterona 6 meses antes del estudio No hubo diferencia significativa en edad, peso, estatura índice de masa corporal y duración de la infertilidad entre los dos grupos</p>	<p>Anastrozol (Arimidex, AstraZeneca, Waltham, EU) contra Citrato de Clomifeno (Clomid®; Yun-Tai, Taichung, Taiwan). pacientes en el grupo de anastrozol fueron tratados con 1 mg/día de anastrozol diario por vía oral y pacientes del grupo de clomifeno fueron tratadas con 100 mg/día de citrato de clomifeno por vía oral, ambas recibieron el tratamiento día 3 al día 7 del ciclo menstrual. Cuando un folículo dominante media 20 mm y dos folículos medias 18 mm se les administró intramuscularmente 5000 IU de hCG (Profasi®, Serono, Aubonne, Suiza) Se realizó una inseminación intrauterina 24–32 horas después de la inyección de hCG Empezando un día 3 después de la inseminación todas las pacientes recibieron 100 mg/12 horas por vía oral durante 10 días de progesterona micronizada (Utrogestan®; TTY Biopharm, Chungli Taiwan) como soporte de la fase lútea</p>

Tabla 4. Detalles del ensayo clínico piloto realizado en la UMAE No. 3 CMN "La Raza"

Referencias	Características del estudio	Características básicas de la población	Intervenciones medicamentosas
Estudio Clínico Piloto	Estudio prospectivo controlado. Se incluyeron un total de 30 pacientes (180 ciclos), 5 pacientes en el grupo experimental con anastrozol y 25 pacientes en el grupo control citrato de clomifeno. El periodo de estudio comprendió desde el mes de noviembre de 2007 hasta el mes de abril de 2008. El estudio se realizó en la UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 del CMN "La Raza". El proyecto fue aprobado por el comité de investigación del hospital. Todas las pacientes dieron su consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.	El estudio comprendió pacientes con infertilidad debida a anovulación comprobada mediante prueba de progesterona, descartando cualquier otra causa de infertilidad. Si había otra causa esta fue corregida antes de incluir en el estudio. No hubo diferencia significativa entre los grupos en edad, estatura y peso.	Anastrozol (10 mg) contra Citrato de Clomifeno (100 mg/día). Ambos tratamientos fueron iniciados en un día 5 del ciclo menstrual espontáneo inducido con clomadinorol (50 mg/12 horas, durante 5 días) administrado por 5 días. La ovulación fue monitorizada mediante prueba clínica de progesterona sérica en un día 21 del ciclo menstrual.

y del 66.4% con el tratamiento de citrato de clomifeno, y en el estudio clinico piloto realizado se encontró un éxito del 40.0% con el tratamiento de anastrozol y del 65.3% con el tratamiento de citrato de clomifeno.

En cuanto a los embarazos logrados Wu reportó un éxito del 14.3% con anastrozol y del 0.0% con citrato de clomifeno mientras que Badawy reportó un éxito de 10.3% con anastrozol y del 8.0% con citrato de clomifeno. En el estudio clinico piloto no se realizó la evaluación de los embarazos logrados.

Las Figuras 9 y 10 resumen los resultados dicotómicos para los estudios incluidos en el meta-análisis. La Figura 9 representa los resultados ponderados para ovulación mientras que la Figura 10 representa los resultados ponderados para el embarazo. Los resultados de la prueba estadística de χ^2 del meta-análisis no mostraron evidencia de heterogeneidad entre las poblaciones tanto para ovulación como embarazo ($P = 0.04$ y $P = 0.27$). El meta-análisis proporcionó una razón de momios (OR por sus siglas en inglés) para la ovulación de 0.85 (95% IC 0.61–1.20) y para el embarazo de 1.46 (95% IC 0.79–2.70) de anastrozol contra citrato de clomifeno.

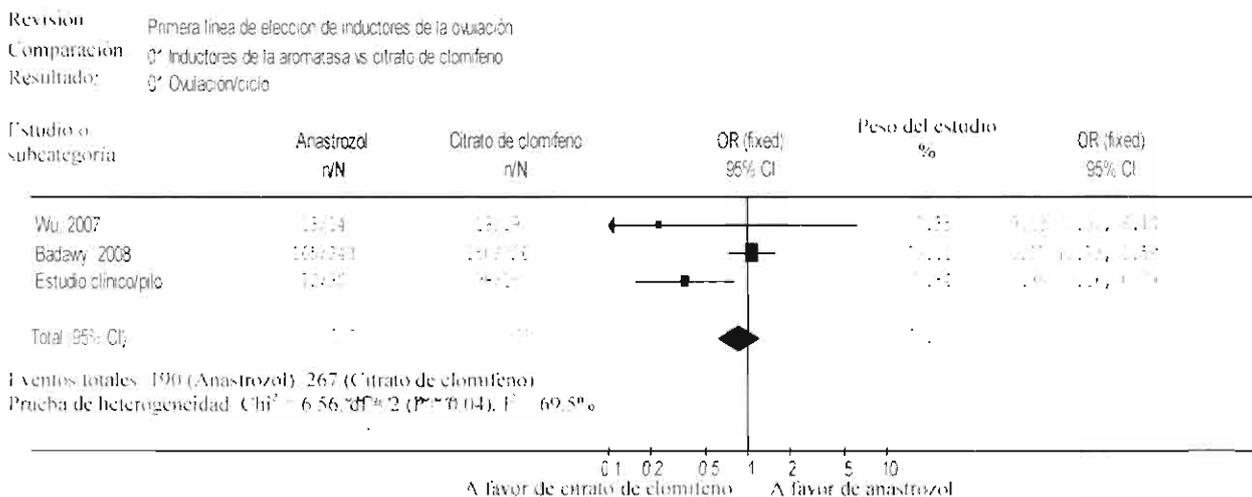


Figura 9. Meta-análisis de los resultados de ovulación en mujeres con infertilidad por anovulación utilizando como control al citrato de clomifeno y como tratamiento experimental al anastrozol como tratamientos de primera línea para la inducción de la ovulación.

Revisión: Primera línea de elección de inductores de la ovulación
 Comparación: 01 Inductores de la aromatasa vs citrato de clomifeno
 Resultado: 02 Embarazo/ciclo

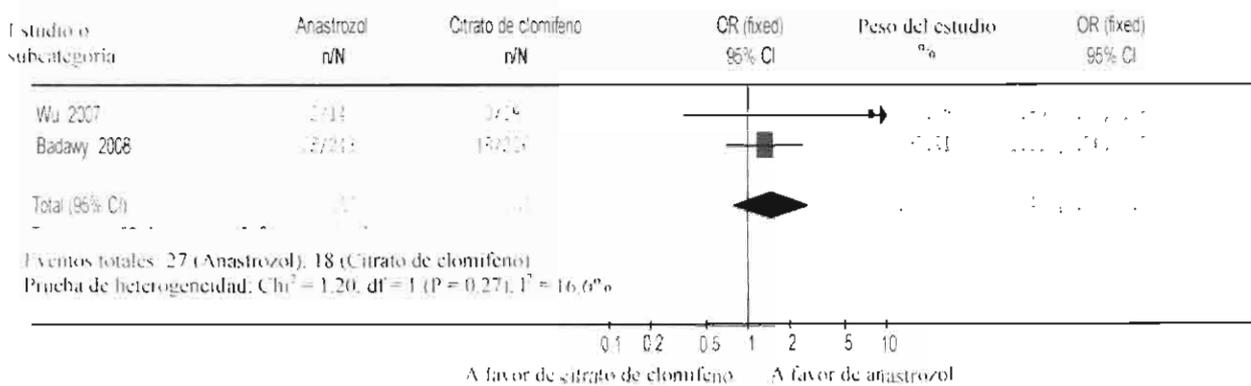


Figura 10. Meta-análisis de los resultados de embarazo en mujeres con infertilidad por anovulación utilizando como control al citrato de clomifeno y como tratamiento experimental al anastrozol como tratamientos de primera línea para la inducción de la ovulación

En la inducción de la ovulación con el tratamiento con citrato de clomifeno se obtuvo un porcentaje ligeramente más alto que el obtenido en el grupo de anastrozol, 67.6% y 66.2% respectivamente; mientras que en los embarazos logrados se obtuvo un resultado ligeramente mejor con el tratamiento con anastrozol que con citrato de clomifeno, 10.5% y 7.4% respectivamente. Ver Tabla 3.

Tabla 3. Resultados clínicos en los grupos de anastrozol y citrato de clomifeno.^a

	OR	IC 95%	Grupo de anastrozol	Grupo de citrato de clomifeno
Ovulación/ciclo	0.85	0.61–1.2	190/287 (66.2%)	267/395 (67.6%)
Embarazo/ciclo	1.46	0.79–2.7	27/257 (10.5%)	18/245 (7.4%)

^a Datos obtenidos del meta-análisis realizado con los artículos obtenidos en la búsqueda sistemática y el estudio clínico piloto

Eventos adversos

Los eventos adversos fueron identificados mediante el seguimiento que se realizó de las pacientes incluidas dentro del estudio clínico piloto. Los efectos secundarios identificados en la población en estudio fueron mastodinia, náuseas postprandiales, estreñimiento, cefalea y cólico abdominal (Tabla 4). Estos eventos adversos aunque no fueron graves fueron tratados farmacológicamente.

Tabla 4. Eventos adversos al uso de los inductores de la ovulación utilizados.

Efecto secundario	Grupo de anastrozol (n = 5)	Grupo de citrato de clomifeno (n = 25)
Mastodinia	0	2
Náuseas postprandiales	2	0
Estreñimiento	0	1
Cólico abdominal	1	0
Cefalea	1	0
Total de efectos secundarios	4	3
Efectos secundarios/paciente	0.8	0.12

Mastodinia: Dolor mamario, sensibilidad de las mamas

Cabe señalar que los eventos adversos detectados no fueron causa de abandono o suspensión de la terapia de inducción de la ovulación.

El grupo de pacientes tratadas con citrato de clomifeno presentó menor número de efectos secundarios que el grupo de pacientes tratadas con anastrozol, de esta manera, los efectos secundarios por pacientes en el grupo de anastrozol fueron de 0.8 mientras que para el grupo de citrato de clomifeno fue de 0.12.

Entradas (inputs)

Costos médicos directos

Los costos médicos directos fueron obtenidos a partir de la base de datos del Departamento de Finanzas de la UMAE Hospital de Gineco–Obstetricia No. 3 CMN “La Raza”⁶² y de la publicación de costos unitarios de atención médica emitida por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Diario Oficial de la Federación (DOF) del miércoles 26 de marzo de 2008, número 20, segunda sección.⁶³ Para los costos obtenidos del DOF se utilizaron aquellos reportados para la atención en unidades de tercer nivel.

Dentro de los costos subsidiados directamente por el hospital en la atención médica brindada a las pacientes con infertilidad por anovulación, el que tiene el mayor valor es la cirugía de laparoscopia diagnóstica con un costo de \$4,683,⁶² seguido del costo por día de la hospitalización con un valor de \$4,477,⁶³ el costo de adquisición del anastrozol \$1,736.28 y el costo de la atención médica en la consulta externa con un valor de \$1,234.⁶²

Con respecto a La atención médica su costo considera los costos del personal de salud que tiene trato directo durante la atención médica en la consulta externa, y los procedimientos diagnósticos o de seguimiento involucrados en cada visita. En cada consultorio hay un médico especialista, una enfermera y dos residentes en promedio. Los estudios de diagnóstico o seguimiento involucran el uso del equipo de ultrasonido que hay en cada consultorio. El costo total de la consulta por visita de la paciente es de \$1,234.00 (Tabla 5).⁶³

Los medicamentos utilizados como primera línea en este estudio son el citrato de clomifeno (medicamento convencional) y el anastrozol (medicamento experimental). El precio de adquisición por caja para estos medicamentos son

\$39.99 y \$1,735.28 respectivamente.⁶² En la Tabla 6 se detallan los aspectos relevantes de estos medicamentos.

Tabla 5. Costo por visita de la atención médica en consulta externa por paciente

	Fuente de información	Costo por consulta (\$)
COSTO DE LA ATENCIÓN MÉDICA POR PACIENTE. Considera el costo asociado a los recursos humanos utilizados en cada paciente (Médico especialista, enfermera y 2 médicos residentes) y el uso del equipo ultrasonográfico para monitoreo y seguimiento folicular.		
	<ul style="list-style-type: none"> • DOF 26 marzo de 2008 	1,234 00

Tabla 6. Costo de los medicamentos utilizados para la inducción de la ovulación.

	Medicamento	Fuente de información	Costo unitario (\$)
FÁRMACOS PROPORCIONADOS POR EL HOSPITAL	Clomifeno (Caja con 10 tabletas de 50 mg de citrato de clomifeno)	<ul style="list-style-type: none"> • Base de datos del Departamento de Finanzas de la UMAE HGO No. 3 CMN La Raza. • Clave IMSS del medicamento: 1531 	39.99/caja
	Anastrozol (Caja con 28 tabletas de 1 mg de anastrozol)	<ul style="list-style-type: none"> • Base de datos del Departamento de Finanzas de la UMAE HGO No. 3 CMN La Raza. • Clave IMSS del medicamento: 5449. 	1736.28/caja
	FSH recombinante (Caja con 1 ampollita de 50 UI de FSH)	<ul style="list-style-type: none"> • Base de datos del Departamento de Finanzas de la UMAE HGO No. 3 CMN La Raza • Clave IMSS del medicamento: 5206 	360 46

En caso de que con la primera línea de medicamentos no haya ovulación se tiene que elegir una segunda opción de tratamiento, también llamada terapia de rescate. De acuerdo a las guías farmacoterapéuticas⁴⁰ y a la práctica habitual de la UMAE Hospital de Gineco–Obstetricia No. 3, la segunda opción de tratamiento es hormona foliculo estimulante recombinante (FSHr) intramuscular iniciando a una dosis de 50 UI. El costo de adquisición de una ampollita de FSHr a esta concentración es de \$360.46.⁶²

Previo al inicio de la terapia de inducción de la ovulación se tuvieron que solucionar algunos aspectos en la pareja infértil como infecciones en vías urinarias, infecciones vaginales o en el sistema reproductor masculino. Estas infecciones debieron quedar corregidas para que el tratamiento de inducción de ovulación pudiera administrarse, de lo contrario su eficacia podría verse disminuida.

También se tuvieron que regularizar los ciclos menstruales de algunas pacientes, o bien, inducir la menstruación en caso de amenorrea, pues un ciclo de inducción de la ovulación debe iniciarse en un día 5 del ciclo menstrual. En otras ocasiones las pacientes refirieron eventos adversos al inductor de la ovulación, que sin ser graves tuvieron que ser tratados. O bien, se les proporcionaron analgésicos en caso de cólicos menstruales y dolor abdominal.

En aquellas pacientes con síndrome de ovario poliquístico y con resistencia a la insulina se les proporcionó metformina.

Todos estos medicamentos aumentaron el costo de la terapia de inducción de la ovulación. Los costos de adquisición para cada uno de los medicamentos identificados en los expedientes de las pacientes se muestran en la Tabla 7,⁶² la cual se muestra a continuación:

Tabla 7. Dosis, presentación, clave IMSS y costo de otros medicamentos utilizados y proporcionados por el hospital.

Medicamento	Dosis	Clave IMSS	Costo unitario por envase (\$)	Fuente de información
Clormadinona (tabletas)	2 mg/tableta Envase con 10 tabletas.	1521	9.40	<ul style="list-style-type: none"> Base de datos del Departamento de Finanzas de la UMAE HGO No. 3 CMN La Raza
Metronidazol (tabletas)	500 mg/tableta Envase con 30 tabletas.	1308	4.07	
Amikacina (solución inyectable)	500 mg/ampolleta Envase con 1 ampolleta de 2 mL.	1956	9.10	
Ketoconazol (tabletas)	200 mg/tableta Envase con 10 tabletas.	2016	4.65	
Nitrofurantoina (cápsulas)	100 mg/cápsula Envase con 40 cápsulas.	1911	14.47	
Ciprofloxacino (tabletas o cápsulas)	250 mg/tableta ó cápsula. Envase con 8 piezas.	4255	1.93	
Bromocriptina (tabletas)	2.5 mg/tableta Envase con 14 tabletas.	1096	3.90	
Metronidazol (óvulos)	500 mg/óvulo Envase con 10 óvulos.	1561	3.07	
Levotiroxina (tabletas)	100 µg/tableta Envase con 100 tabletas.	1007	17.89	
Ketorolaco (solución inyectable)	30 mg/ampolleta 3 ampolletas por envase.	3422	4.6	
Goserelina (implante de liberación prolongada)	3.6 mg/implante Envase con implante cilíndrico estéril, en una jeringa lista para su aplicación.	3048	2,206.16	
Piroxicam (cápsula o tableta)	20 mg/cápsula ó tableta Envase con 20 piezas.	3415	2.27	
Dicloxacilina (cápsula o comprimido)	500 mg/cápsula o comprimido Envase con 20 piezas.	1926	11.48	
Trimetoprima c/sulfametoxazol (Tabletas)	Trimetoprima 80 mg. sulfametoxazol 400 mg/tableta. Envase con 20 tabletas.	1903	3.00	
Doxiciclina (cápsula o tableta)	100 mg/cápsula o tableta Envase con 10 piezas.	1940	27.71	
Polivitaminas y minerales (tabletas)	Varios	4376	7.33	
Nistatina (óvulos)	100 000 UI/óvulo. Envase con 12 óvulos.	1566	3.90	
Metformina (tabletas)	850 mg/tableta Envase con 30 tabletas.	5165	3.82	

Antes de que la paciente fuera sometida a una inducción de la ovulación se aseguró que el factor más importante de la infertilidad fuera la anovulación. Para ello se llevaron a cabo numerosos estudios que incluyeron análisis clínicos, papanicolao, ultrasonografías pélvicas, colposcopias, histerosalpingografías, en algunas ocasiones biopsias y, si fue necesario, una laparoscopia diagnóstica. Esta última se llevó a cabo en quirófano y es la que tuvo el costo más alto, \$4,683.⁶²

Para el seguimiento de la eficacia de los inductores de la ovulación utilizados se realizan algunos análisis clínicos. Las pruebas clínicas realizadas son análisis de progesterona sérica para monitoreo de ovulación y embarazo, y análisis de hCG sérico para corroborar embarazo.

A continuación se indican los costos de las pruebas clínicas y los estudios de diagnóstico involucrados:

Tabla 8. Pruebas clínicas, inmunológicas, hormonales y otros estudios de diagnóstico.

Prueba	Costo de la prueba o estudio de diagnóstico (\$)	Fuente de información
Análisis clínicos	86	• DOF 26 marzo de 2008
Citología exfoliativa (papanicolao)	60	
USG (estudios de radiodiagnóstico)	347	
Laparoscopia diagnóstica	4683 ^a	
Colposcopia	543 ^b	
Histerosalpingografía (estudios de radiodiagnóstico)	347	
Biopsia de endometrio	1065 ^b	

^a Costo obtenido de la Base de datos del Departamento de Finanzas de la UMAE HGO No. 3 CMN La Raza
^b Estos costos fueron obtenidos a partir de los precios cobrados por el "Laboratorio Médico del Chopo" Junio de 2008.

Cuando se llevó a cabo una cirugía de laparoscopia diagnóstica la paciente debió permanecer hospitalizada. La operación es una cirugía ambulatoria, pero de acuerdo a los expedientes de las pacientes incluidas en el estudio clínico piloto el promedio de hospitalización fue de 1½ días. El costo por día de hospitalización en un hospital de tercer nivel del IMSS es de \$4477.00 (Tabla 9).⁶³

Tabla 9. Costo por día de hospitalización.

	Fuente de información	Costo por día de hospitalización (\$)
COSTO POR DÍA DE HOSPITALIZACIÓN.	• DOF 26 marzo de 2008.	4477.00

Después de llevar a cabo el seguimiento de las pacientes se obtuvieron los costos para cada una de las categorías arriba mencionadas.

Para la terapia medicamentosa con citrato de clomifeno la categoría con el costo más alto fue la atención médica externa con un valor de \$10,619/paciente, seguida de la categoría de pruebas de diagnóstico y seguimiento con un valor de \$4,145/paciente y los días de hospitalización \$2,955/paciente. La categoría con el costo más bajo fue la de los medicamentos con un valor de \$111 (Tabla 10).

Tabla 10. Detalles de los costos directos de cada una de las pacientes tratadas con citrato de clomifeno

Paciente	Costo de medicamentos (\$)	Costo de atención médica externa (\$)	Costo de pruebas de diagnóstico y seguimiento (\$)	Costo por días de hospitalización (\$)	Costos directos totales por paciente (\$)
1	40	7404	2041	0	9485
2	57	14808	2643	0	17508
3	205	9872	2127	0	12204
4	196	20978	7353	6716	35242
5	187	11106	1809	0	13102
6	89	9872	7152	6716	23829
7	117	7404	2537	0	10058
8	62	9872	6318	6716	22967
9	40	3702	1465	0	5207
10	59	13574	7416	6716	27764
11	49	4936	2385	0	7370
12	57	7504	5028	6716	19304
13	305	6170	1118	0	7593
14	41	14502	2752	0	17295
15	72	11106	13075	13431	37684
16	198	8638	2471	0	11307
17	63	9872	6420	6716	23071
18	57	14808	2643	0	17508
19	135	9872	2904	0	12911
20	127	13574	1895	0	15596
21	40	7404	5028	6716	19187
22	180	10254	1020	0	11454
23	162	14808	5891	6716	27577
24	163	17276	7843	6716	31997
25	87	6170	2299	0	8556
Costo promedio por categoría (\$)	111	10619	4145	2955	17831

En el caso de anastrozol la categoría con el costo más alto también resultó ser la atención médica externa con un valor de \$13,821/paciente, seguida de la categoría de pruebas de diagnóstico y seguimiento con un valor de \$2,777. A

diferencia del tratamiento con citrato de clomifeno la categoría de medicamentos tuvo un costo por paciente más alto que los días de hospitalización, \$1,817 y \$1,343 respectivamente (Tabla 11).

Tabla 11. Detalles de los costos directos de cada una de las pacientes tratadas con anastrozol.

Paciente	Costo de medicamentos (\$)	Costo de atención médica externa (\$)	Costo de pruebas de diagnóstico y seguimiento (\$)	Costo por días de hospitalización (\$)	Costos directos totales por paciente (\$)
1	1801	11106	1611	0	14518
2	1893	9872	2560	0	14325
3	1811	8638	2471	0	12920
4	1758	12340	1006	0	15104
5	1820	27148	6235	6716	41918
Costo promedio por categoría (\$)	1817	13821	2777	1343	19757

En la Tabla 12 se resumen los costos promedio por paciente de cada una de las categorías evaluadas para determinar los costos directos de cada uno de los tratamientos de infertilidad por anovulación.

Tabla 12. Categorías de costos directos promedio asociados a cada una de las dos terapias medicamentosas evaluadas.

Categoría de costos	Anastrozol	Citrato de clomifeno
Costo de medicamentos (\$)	1817	111
Costo de la consulta médica externa (\$)	13821	10619
Costo de las pruebas de diagnóstico o seguimiento (\$)	2777	4145
Costo de días de hospitalización (\$)	1343	2955
Costos directos totales (\$)	19757	17831

Costos no médicos directos y costos indirectos

Los costos no médicos directos e indirectos fueron determinados a partir de un cuestionario escrito que se les aplicó a las pacientes. Los tres principales costos

evaluados fueron el costo de transporte de las pacientes y su(s) acompañante(s) desde su casa hasta el hospital, la pérdida de productividad medida en horas laborales perdidas de las pacientes y su(s) acompañante(s) y otros costos adicionales.

La forma de evaluación y medición para obtener la información con respecto al costo de transporte se encuentra resumida en la Tabla 13.

Tabla 13. Transporte de pacientes y acompañantes.

	Fuente de información	Tipo de información solicitada	Cálculo de costo por transporte (\$)
COSTO DEL TRANSPORTE DE LAS PACIENTES Y SUS ACOMPAÑANTES DESDE SU CASA HASTA EL HOSPITAL (Ida y vuelta).	<ul style="list-style-type: none"> Cuestionario de costos no médicos directos y costos indirectos aplicado a las pacientes incluidas en el estudio. 	Cantidad de dinero gastada en el transporte público, o cantidad de dinero gastada en gasolina si el traslado lo hacia en transporte privado, ida y vuelta.	$C_i = GT \times DV$ <p>donde: C_i = costo transporte GT = gasto en transporte DV = días de visita al hospital</p>

Muchas de las pacientes incluidas en el estudio clínico piloto así como algunos acompañantes se dedicaban exclusivamente al hogar. Para asociar un costo por pérdida de productividad en estas personas se les asignó un sueldo promedio suponiendo como ocupación el trabajo doméstico. Para este fin se utilizó una publicación del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) titulado "Estadísticas de trabajo doméstico y extradoméstico en México 1995-1999"⁶⁴, el cual contiene un conjunto de estadísticas e indicadores sobre el trabajo que desempeñan las mujeres y los hombres mexicanos en los hogares y en el mercado de trabajo, las características sociodemográficas y económicas de la población inserta en la producción de bienes o en la prestación de servicios para el mercado, y para el consumo de los miembros del hogar.

De acuerdo a este documento, en 1999 la mitad de las trabajadoras domésticas ganaba hasta 5.6 pesos por hora de trabajo. Este dato fue el que se tomó como base para determinar el sueldo de una persona que se dedica al trabajo doméstico. Con lo que respecta a las horas laborales se reporta que la jornada de trabajo doméstico en 1999 en mujeres de 20–29 años era de 33.48 horas a la semana, mientras que en mujeres de 30–39 años era de 39.44 horas a la semana. Realizando un promedio de las horas laborales trabajadas en estos grupos de edades se obtuvo un valor de 36.46 horas/semana. Se tomaron estos grupos de edades debido a que las pacientes incluidas en el estudio clínico piloto se encontraban en este intervalo.

De acuerdo a esta información, las mujeres trabajan en promedio una jornada diaria de servicio doméstico de 6.1 horas, con una utilidad de 5.6 pesos/hora. Para actualizar este sueldo al año en curso se utilizó la siguiente ecuación:

$$C_{2008} = C_{1999} * (1 + r)^n$$

donde:

C_{2008} = costo en el año 2008.

C_{1999} = costo en el año 1999.

r = tasa de actualización anual (tomada como 0.05)

n = la diferencia de años (10 años).

Se tomó una tasa de actualización de 0.05 porque es la que la mayoría de los autores recomiendan.^{54, 57}

La utilidad obtenida por las mujeres por el trabajo doméstico realizado es de 9.1 pesos/hora actualizado al año 2008.

Sólo se hace una descripción detallada para el sueldo de las personas que se dedican al trabajo doméstico por la suposición descrita anteriormente. Para el resto de los sueldos ganados por el empleo de las pacientes y su(s) acompañante(s) los costos fueron determinados directamente del cuestionario aplicado.

En la Tabla 14 se describen los aspectos relevantes de la medición y valuación para la obtención de la información del costo debido a la pérdida de productividad y el algoritmo utilizado para su cálculo.

Tabla 14. Horas laborales perdidas por las pacientes y acompañantes.

	Fuente de información	Tipo de información solicitada u obtenida	Cálculo de costo de pérdida laboral (\$)
Costo de las horas laborales perdidas por las pacientes y su(s) acompañante(s) por motivo de la visita médica.		Del cuestionario:	$C_{VM} = (DV \times C_m \times HV)$ $C_{VL} = (DL \times C_m \times HL)$ $C_{OP} = (DH \times C_m \times HO)$ $C_{PL} = C_{VM} + C_{VL} + C_{OP}$
Costo de las horas laborales perdidas por las pacientes y su(s) acompañante(s) por motivo de la cirugía laparoscópica de diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> Cuestionario de costos no médicos directos y costos indirectos aplicado a las pacientes incluidas en el estudio Expediente clínico 	<ul style="list-style-type: none"> Empleo. Sueldo quincenal Días laborales Horas laborales Horas perdidas por transporte Horas perdidas por la visita. Horas perdidas por estudios de laboratorio Del expediente. <ul style="list-style-type: none"> Días de visitas médicas. Días de visita al laboratorio. Días de hospitalización. 	Donde. C_{VM} = costo por visita médica C_{VL} = costo por visita al laboratorio. C_{OP} = costo por operación laparoscópica C_{PL} = Costo por pérdida laboral. DV = # de días de visita médica DL = # de días de visita al laboratorio DH = # de días de hospitalización C_m = costo/hora laboral HV = Horas promedio invertidas en la visita médica HL = Horas promedio invertidas en la visita al laboratorio HO = Horas laborales perdidas durante la hospitalización.

Algunas de las pacientes reportaron haber realizado gastos adicionales relacionados con su padecimiento de infertilidad, como por ejemplo realización de pruebas clínicas, específicamente pruebas de embarazo.

El costo debido a consumo de alimentos fue más frecuente. Las consultas en el servicio de Biología de la Reproducción son por las mañanas, por lo que las pacientes y su(s) acompañante(s), especialmente aquellas que no viven en el Distrito Federal, tienen que desayunar fuera de casa, ya sea antes de la consulta, durante la espera de la consulta o después de que salen de ella.

En la Tabla 15 se describe la fuente y el tipo de información solicitada para poder medir y valorar los gastos adicionales que realizan las pacientes.

Tabla 15. Gastos adicionales.

	Fuente de información	Tipo de información solicitada	Cálculo de costo por gastos adicionales (\$)
Costos adicionales por compra de ropa, accesorios o alimentos especiales, consultas particulares, estudios o pruebas extras que subsidie directamente la paciente.	<ul style="list-style-type: none"> • Cuestionario de costos médicos directos y costos indirectos aplicado a las pacientes incluidas en el estudio 	Cantidad de dinero gastada los bienes o estudios descritos	$C_A = \sum_{i=1}^n C_i$ <p>donde:</p> <p>C_A = costos adicionales C_i = costos individuales que realiza la paciente.</p>
Costos por visita al hospital como gastos en alimentación.		Cantidad de dinero gastada en el consumo de alimentos por visita	$C_{AV} = C_a \times \# \text{ Visitas}$ <p>donde:</p> <p>C_{AV} = costos adicionales por visita C_a = costos promedio de alimentos.</p>

Para la terapia medicamentosa con citrato de clomifeno la categoría con el costo más alto lo tuvo la pérdida laboral de la paciente con un valor de \$1,338/paciente, seguida de la categoría de otros gastos con un valor de \$816 y el costo por transporte \$815. La categoría con el costo más bajo fue la pérdida laboral de acompañante(s) con un valor de \$602 (Tabla 16).

Tabla 16. Detalles de los costos no médicos directos y costos indirectos de cada una de las pacientes tratadas con citrato de clomifeno.

Paciente	Costo de transporte (\$)	Costo de pérdida laboral de la paciente (\$)	Costo de pérdida laboral de acompañante(s) (\$)	Costo por otros gastos (\$)	Costos totales por paciente (\$)
1	600	33	0	0	633
2	2500	938	3125	1875	8438
3	1375	660	414	1650	4099
4	648	816	1980	0	3443
5	1125	421	0	2650	4196
6	1838	9450	0	0	11288
7	665	2570	1752	800	5787
8	2100	680	1165	1050	4995
9	80	1200	0	600	1880
10	490	2330	0	0	2820
11	280	687	0	1400	2367
12	1130	400	0	2700	4230
13	315	743	0	900	1958
14	650	870	1920	0	3440
15	1013	0	0	1350	2363
16	350	520	0	1000	1870
17	480	2520	0	0	3000
18	1030	640	0	2530	4200
19	350	728	728	1000	2806
20	350	664	0	0	1014
21	175	149	0	0	324
22	650	650	2100	0	3400
23	350	1752	0	0	2102
24	1163	1550	0	0	2713
25	675	2473	1872	900	5920
Costo total promedio por categoría (\$)	815	1338	602	816	3571

En el caso de anastrozol la categoría con el costo más alto también resultó ser la pérdida laboral de la paciente con un valor de \$2,166/paciente, seguida de la categoría de otros gastos con un valor de \$825 y el costo por transporte \$606. La

categoría con el costo más bajo fue la pérdida laboral de acompañante(s) con un valor de \$296 (Tabla 17).

Tabla 17. Detalles de los costos no médicos directos y costos indirectos de cada una de las pacientes tratadas con anastrozol.

Paciente	Costo de transporte (\$)	Costo de pérdida laboral de la paciente (\$)	Costo de pérdida laboral de acompañante(s) (\$)	Costo por otros gastos (\$)	Costos indirectos totales por paciente (\$)
1	900	369	648	200	2117
2	473	3375	832	2025	6704
3	315	542	0	0	857
4	675	844	0	0	1519
5	665	5700	0	1900	8265
Costo total por categoría (\$)	606	2166	296	825	3892

En la siguiente tabla se resumen los costos promedio por paciente de cada una de las categorías evaluadas para determinar los costos no médicos directos y costos indirectos de cada uno de los tratamientos de infertilidad por anovulación.

Tabla 18. Categorías de costos no médicos directos y costos indirectos asociados a cada una de las dos terapias medicamentosas evaluadas.

Categoría de costos	Anastrozol	Citrato de clomifeno
Costo de transporte (\$)	606	815
Costo de pérdida laboral paciente (\$)	2166	1338
Costo de pérdida laboral acompañante(s) (\$)	269	602
Costo por otros gastos (\$)	825	816
Total (\$)	3892	3571

En la Tabla 19 se resumen los costos promedio totales por paciente de cada una de las terapias farmacológicas para la infertilidad femenina debida a anovulación evaluadas. Estos costos son los que se tomaron en cuenta en el análisis de ciclos de Markov que se encuentra más adelante.

Tabla 19. Resumen de los costos médicos directos, no médicos directos e indirectos promedio, y el costo total por paciente asociados a cada opción terapéutica.

Terapia medicamentosa	Costos directos por paciente (\$)	Costos no médicos directos e indirectos por paciente (\$)	Costo total por paciente (\$)	Intervalo para sensibilidad. Costo anual (\$)
Anastrozol	19,757	3,892	23,649	13,777 – 50,183
Citrato de clomifeno	17,831	3,571	21,402	7,087 – 40,046

Modelo analítico: Modelo de Markov

Para realizar el modelo de Markov que describe el proceso del tratamiento de la infertilidad femenina por anovulación se utilizó el esquema que se muestra en la Figura 11. Es éste, las pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión se les asignó una de las dos opciones de tratamiento para la inducción de la ovulación, las cuales fueron el tratamiento experimental con el inhibidor de la aromatasa "anastrozol" o el tratamiento convencional con el agente antiestrogénico "citrato de clomifeno".

Una vez iniciado el primer ciclo de tratamiento con el inductor de la ovulación asignado las pacientes pueden pasar a diferentes estadios durante el proceso del tratamiento, a los cuales se les conoce como estados de transición de Markov. La primera posibilidad es que la paciente permanezca en su estado patológico inicial que es la anovulación (indicado con la flecha circular que sale del óvalo de anovulación y regresa al mismo), es decir, que haya un fracaso en el intento de inducir farmacológicamente la ovulación y que permanezca en este estado indefinidamente. En el hospital en donde se realizó el estudio sólo se da un máximo de 6 meses (de acuerdo a las guías farmacológicas internacionales) para que la paciente ovule con la primera línea de inducción de la ovulación, de lo contrario se somete a una terapia farmacológica de rescate que es el tratamiento con FSHr, una hormona del grupo de las gonadotropinas.

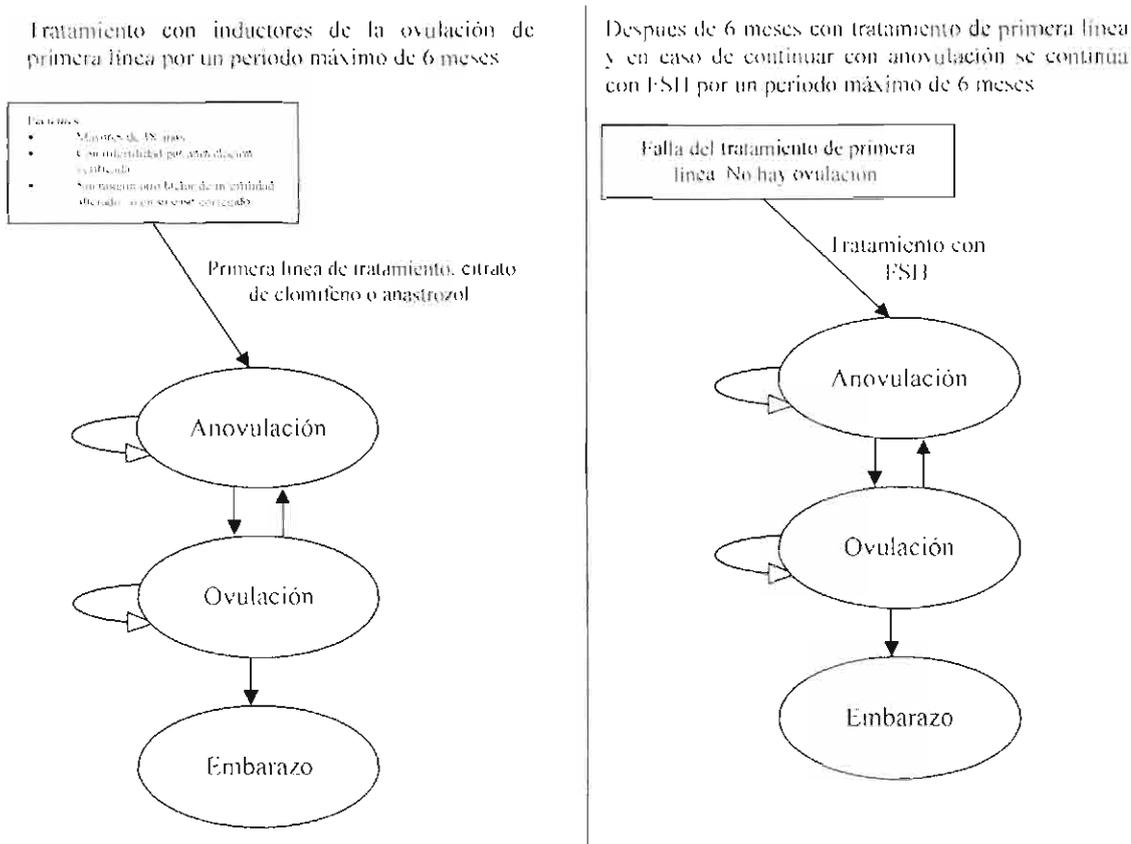


Figura 11. Diagrama de burbujas de Markov para el las mujeres (grupo II OMS) con infertilidad por anovulación

La segunda posibilidad es que la paciente ovule dentro de los 6 meses establecidos para el tratamiento con la primera línea de inductores de la ovulación. En este momento se considera que el tratamiento ha sido exitoso. Esta transición es representada por la flecha que emerge del óvalo de anovulación y entra al óvalo de ovulación. En este modelo la ovulación es el estado de plena salud en aquellas mujeres en edad fértil. Si la ovulación ocurre se sigue administrando el tratamiento de inducción de la ovulación hasta completar los seis ciclos de terapia, esto con la finalidad de mantener en el estado de "ovulación" a la paciente y tenga posibilidades de embarazarse. Al igual que en la descripción que se hizo para el estado de anovulación este proceso se describe con la flecha circular que emerge del estado de ovulación y vuelve al mismo.

De manera natural, una mujer en edad fértil y con su periodo de ovulación normal puede pasar a un estado de "anovulación". Uno de los factores que puede provocar esta transición es la edad. Más adelante se describe este hecho. Esta posibilidad es representada por la flecha que sale del óvalo de ovulación y entra al óvalo de anovulación.

La última posibilidad es que la paciente se embarace. Esta transición se representa por medio de la flecha que sale del óvalo de ovulación y entra al óvalo de embarazo al final de los ciclos. Aunque la única posibilidad que la paciente salga de este estado es que sufra un aborto inducido o espontáneo, no se representa ya que el modelo se hace bajo el supuesto de que esto no ocurrirá debido a que las pacientes no se inducirán el aborto pues es su deseo tener un bebé, y porque en el servicio Biología de la Reproducción las pacientes se mantendrán bajo vigilancia, aunado a que el estudio no contempla estas etapas superiores. Debido a esto el estado de embarazo se representa como terminal.

Puede ocurrir que haya éxito con el tratamiento de primera línea pero que la paciente no se embarace; si esto ocurre en este modelo el estado final de la paciente (estado de absorción) sería el de ovulación, pues la paciente quedaría indefinidamente en este estado. En la práctica habitual las pacientes serían sometidas a un proceso de reproducción asistida como inseminación artificial o fertilización *in vitro*, procesos que no son objeto de estudio de esta investigación.

En el caso de que las pacientes que hayan iniciado su tratamiento con alguna de las dos opciones de inductores de la ovulación y éste no haya sido exitoso, es decir, que no hubiese ovulación en un periodo de 6 meses de tratamiento, las pacientes deben de ser tratadas con una opción de rescate, en este caso un tratamiento con FSH recombinante. Si este es el caso, entonces todo el proceso descrito líneas atrás para el tratamiento de primera línea se repite, con la excepción de que si la terapia con FSH recombinante falla ya no hay una tercera opción de tratamiento.

Dentro de las bondades del programa utilizado para el diseño del modelo están que se permite sintetizar o comprimir el árbol de ciclos además de la introducción de operadores de decisión como los condicionales. Haciendo uso del operador condicional "if" se pudieron introducir los cambios de decisiones como continuar utilizando las probabilidades de éxito y fracaso de los medicamentos de primera línea antes de los seis meses en caso de continuar con anovulación o de ovular sin embarazarse, o utilizar las probabilidades de éxito o fracaso de la segunda opción de tratamiento (FSHr) durante los ciclos siguientes a los primeros 6 meses de tratamiento con la primera línea medicamentosa. El árbol de ciclos de Markov modificado se muestra en la Figura 13. Téngase en cuenta que la Figura 13 es la misma que la Figura 12 con la diferencia de que ha sido comprimido con la ayuda de los operadores condicionales.

En la Figura 13 se puede observar que el número de ciclos utilizado en el modelo es de 12 (Term: `_stage = 12`), que corresponde al número de meses de tratamiento que una paciente puede estar en tratamiento en el servicio de Biología de la Reproducción del Hospital de Gineco-obstetricia No. 3 del CMN "La Raza". Al modelar el árbol de Markov en ciclos de duración mensual todos los costos fueron referidos también a esta unidad de tiempo

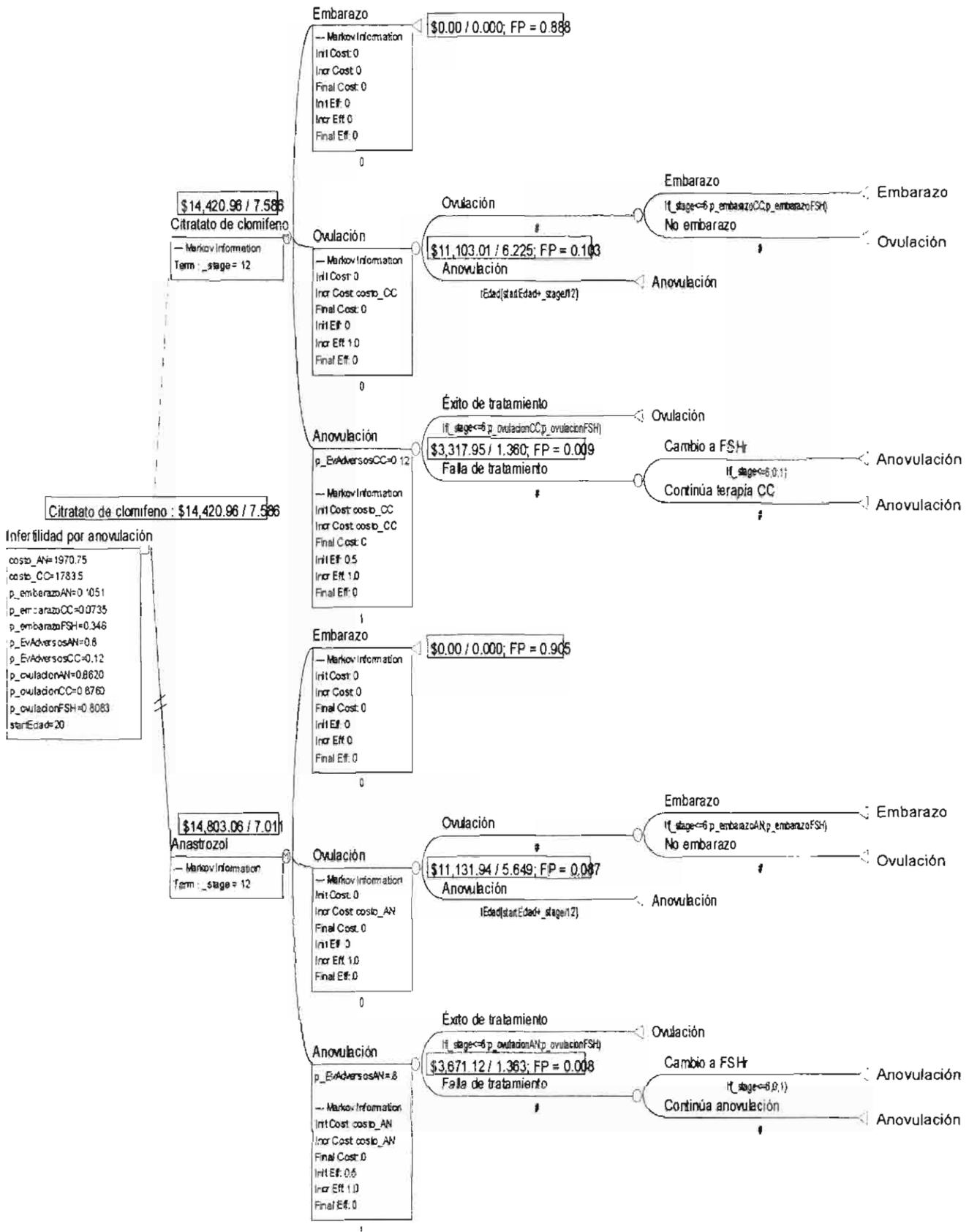


Figura 13. Árbol de ciclos de Markov del tratamiento de la infertilidad femenina por anovulación.

Anteriormente se describió que de manera natural una mujer en edad fértil y con su periodo de ovulación normal puede pasar a un estado de "anovulación", siendo la edad de la paciente uno de los factores causantes. Para introducir este hecho en el árbol de ciclos de Markov se utilizó información extraída de la literatura científica^{65 66}, específicamente de estudios que relacionan la infertilidad con la edad. Los datos se encuentran en la Tabla 20.

Esta es la información que conforma la probabilidad de la rama de "anovulación" que emerge del estado de absorción "ovulación" de la Figura 13.

Tabla 20. Probabilidades de infertilidad femenina por edad

Edad	Proporción de infertilidad
20	0.046
25	0.046
30	0.091
35	0.166
40	0.254
45	0.622

En la Tabla 21 se describe cada una de las variables introducidas en el árbol de ciclos de Markov (Figura 13). Todos los datos provienen de los resultados del meta – análisis y del estudio clínico piloto realizado en el Hospital de Gineco–Obstetricia No. 3 del CMN "La Raza".

Tabla 21. Variables introducidas en el árbol de ciclos de Markov.

Variable	Definición	Valor	Fuente de información
costo_AN	Costo mensual promedio por paciente con el tratamiento de anastrozol	\$1970.75	Estudio clínico piloto (costos directos e indirectos)
costo_CC	Costo mensual promedio por paciente con el tratamiento de citrato de clomifeno	\$1783.5	Estudio clínico piloto (costos directos e indirectos)
p_embarazoAN	Probabilidad de embarazo con anastrozol.	0.1051	Meta–análisis
p_embarazoCC	Probabilidad de embarazo con citrato de clomifeno	0.0735	Meta–análisis

p_embarazoFSH	Probabilidad de embarazo con FSHr.	0.346	Literatura científica.
p_EvAdversosAN	Probabilidad de efectos secundarios con anastrozol.	0.8	Estudio clínico piloto
p_EvAdversosCC	Probabilidad de efectos secundarios con citrato de clomifeno.	0.12	Estudio clínico piloto
p_ovulaciónAN	Probabilidad de ovulación con anastrozol	0.662	Meta-análisis (que incluyó a los resultados del estudio clínico piloto)
p_ovulaciónCC	Probabilidad de ovulación con citrato de clomifeno.	0.676	Meta-análisis (que incluyó a los resultados del estudio clínico piloto)
p_ovulaciónFSH	Probabilidad de ovulación con FSHr.	0.8083	Literatura científica.
_stage	Número de ciclos utilizados en el modelo	12 meses	Decidido en base a la práctica habitual del HGO No 3 CMN "La Raza"
tEdad	Tabla de probabilidades de infertilidad por edad (Tabla 20)	Ver Tabla 20	Literatura científica.
start_Edad	Inicio de edad para la tabla de Edad de la rama de anovulación en el estado de absorción de ovulación.	20 años	Decidido porque la pacientes que se incluyeron en el estudio clínico piloto estaban en este primer intervalo de edad (20–25 años)

La Figura 13 representa el árbol de ciclos de Markov completo incluyendo los valores de costo–efectividad después de correr el programa. La línea negra con dos guiones atravesados corresponde a la opción menos costo–efectiva, en este caso el tratamiento con anastrozol, mientras que la línea rosada corresponde a la opción terapéutica más costo–efectiva, en este caso el tratamiento con citrato de clomifeno.

La simulación realizada consideró una cohorte hipotética de 10,000 pacientes. Las representaciones gráficas de la simulación de cohortes en el proceso de Markov de la Figura 13 para el tratamiento con anastrozol y citrato de clomifeno se encuentran en las Figura 14 y Figura 15 respectivamente. La cohorte de pacientes se va distribuyendo en cada una de los estados de Markov de diferente manera a medida que se avanza en los ciclos utilizados en el modelo.

En la Figura 14 se muestra la distribución de la población hipotética tratada con anastrozol en los estados de anovulación, ovulación y embarazo. A medida que se avanza en los ciclos la anovulación disminuye, el embarazo siempre aumenta, y la ovulación llega a un valor máximo en el ciclo número 2 y posteriormente disminuye. Nótese la modificación en la tendencia de aumento en la línea de embarazo a partir del ciclo número 7, el cual corresponde al cambio de terapia de rescate con FSHr. La misma explicación corresponde a la Figura 15 en donde se muestra la distribución de la población hipotética tratada con citrato de clomifeno a excepción de de la intersección que se da entre la línea de ovulación y la línea de embarazo, para el caso de anastrozol esta intersección ocurre en el ciclo 7 y en el tratamiento con citrato de clomifeno ocurre en el ciclo 6.

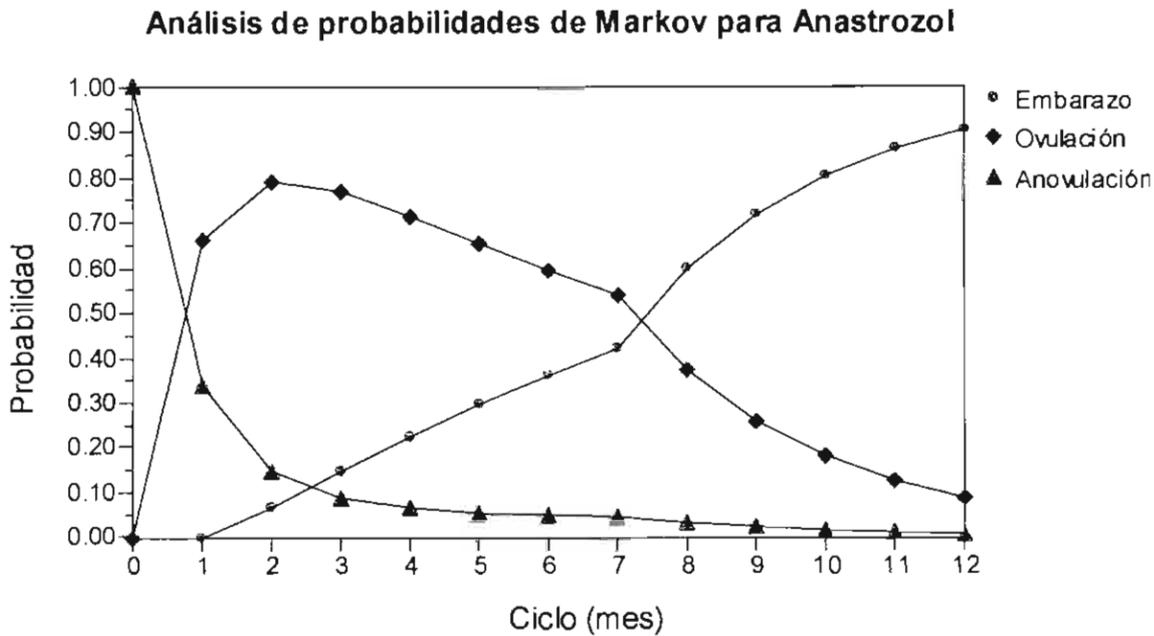


Figura 14. Comportamiento de las probabilidades de los estados de anovulación, ovulación y embarazo a lo largo de los 12 ciclos en el tratamiento con anastrozol en el modelo de árbol de ciclos de Markov.

Análisis de probabilidades de Markov para Citrato de Clomifeno

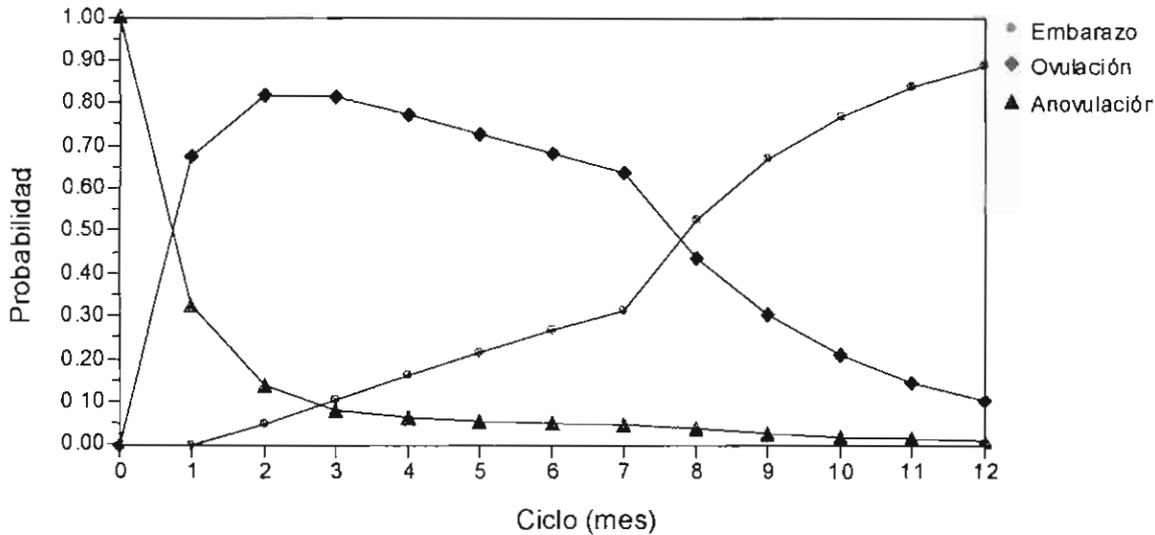


Figura 15. Comportamiento de las probabilidades de los estados de anovulación, ovulación y embarazo a lo largo de los 12 ciclos en el tratamiento con citrato de clomifeno en el modelo de árbol de ciclos de Markov.

Análisis de costo/efectividad

En la Figura 16 se muestra el análisis de la razón costo/efectividad para ambos tratamientos. La Figura 16 muestra que para obtener una efectividad de 7.536 QALY's con la terapia de citrato de clomifeno el costo total es de \$14,420.96, mientras que para obtener una efectividad de 7.011 QALY's con la terapia de anastrozol el costo total es de \$14,803.06.

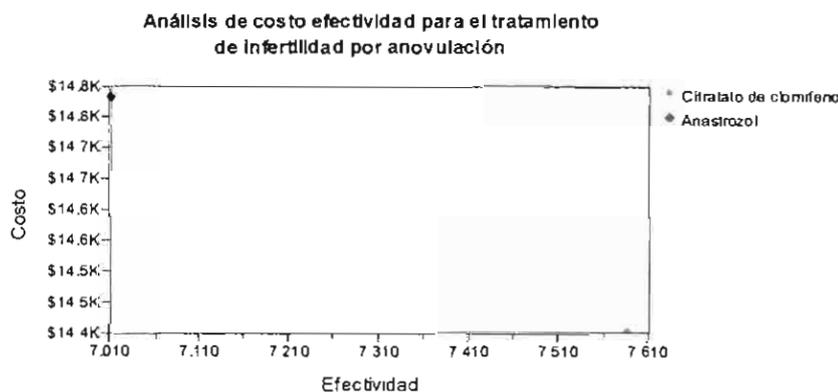


Figura 16. Análisis de costo/efectividad para los tratamientos de infertilidad femenina debida a anovulación.

Análisis de costo/efectividad incremental.

El análisis de costo/efectividad incremental del tratamiento de anastrozol en relación con el tratamiento convencional con citrato de clomifeno consistió en dividir la diferencia de costos entre la diferencia de efectos. La opción terapéutica con menor efectividad (de acuerdo al resultado del modelo de árbol de ciclos de Markov) fue el anastrozol, por esta razón los datos de costo y efectividad de esta terapia se colocaron del lado izquierdo de la ecuación siguiente:

$$\frac{C}{E} = \frac{\$14,803.06}{7.011QALY} - \frac{\$14,420.96}{7.536QALY} = \$197.80/QALY$$

La relación costo/efectividad incremental fue de \$197.80/QALY

Valor de actualización de los costos

Para el cálculo del factor de descuento para la actualización del valor de los tratamientos a 5 años se asumió una tasa de descuento del 0.05 anual. El cálculo se muestra a continuación:

$$FD = \frac{1}{(1 + 0.05)^5} = 0.78$$

Análisis de sensibilidad

La robustez de los resultados se evaluó mediante un análisis univariado de los costos promedios totales mensuales y la efectividad (ovulación y embarazo) de cada tratamiento. La Tabla 22 indica los límites inferiores y superiores utilizados

Tabla 22. Intervalo de valores utilizados para el análisis de sensibilidad del modelo.

Factor evaluado	Intervalo para sensibilidad (mensual)
Costo de anastrozol	\$1,148 – \$4,182
Costo de Citrato de clomifeno	\$591 – \$3,337
Probabilidad de embarazo con anastrozol	0.063 – 0.117
Probabilidad de embarazo con citrato de clomifeno	0.067 – 0.113
Probabilidad de ovulación con anastrozol	0.3 – 0.75
Probabilidad de ovulación con anastrozol	0.1 – 0.75

Las Figuras correspondientes a cada análisis de sensibilidad se muestran a continuación:

Análisis de sensibilidad para el costo de la terapia con anastrozol

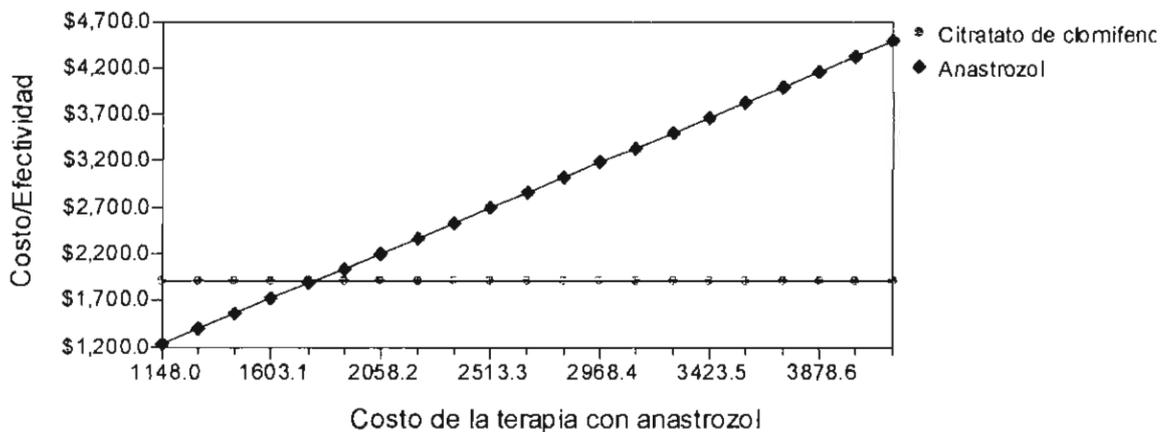


Figura 17. Análisis de sensibilidad de la relación costo/efectividad en función del costo promedio total mensual por paciente de anastrozol.

En la Figura 17 el valor de la razón costo/efectividad de citrato de clomifeno se mantuvo constante en el intervalo de costos de anastrozol elegido para el análisis de sensibilidad. La razón costo/efectividad de anastrozol varía significativamente

en este intervalo de costos, estableciendo incluso un punto de intersección con la línea de citrato de clomifeno.

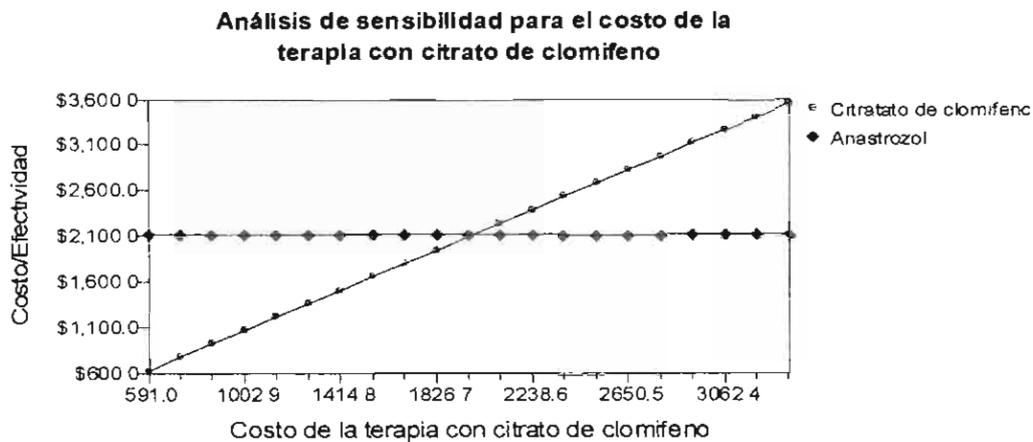


Figura 18. Análisis de sensibilidad de la relación costo/efectividad en función del costo promedio total mensual por paciente de citrato de clomifeno.

En la Figura 18 el valor de la razón costo/efectividad de anastrozol se mantuvo constante en el intervalo de costos de citrato de clomifeno elegido para el análisis de sensibilidad. La razón costo/efectividad de citrato de clomifeno varía significativamente en este intervalo de costos, estableciendo incluso un punto de intersección con la línea de anastrozol.

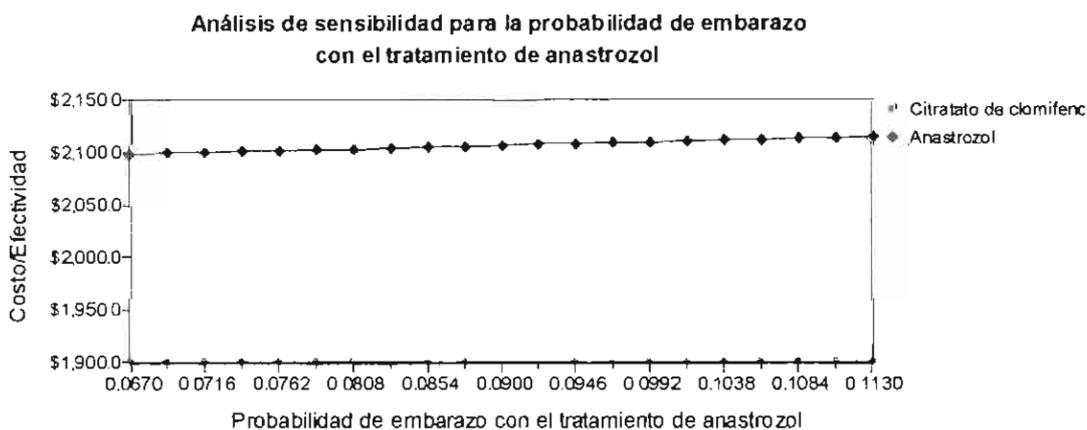


Figura 19. Análisis de sensibilidad de la relación costo/efectividad en función de la probabilidad de embarazo con anastrozol.

En las Figura 19 se mantuvo constante la razón costo/efectividad de citrato de clomifeno en el intervalo de probabilidades de embarazo con anastrozol elegido para el análisis de sensibilidad. Prácticamente no hubo cambio en la razón costo/efectividad de anastrozol bajo estas condiciones.

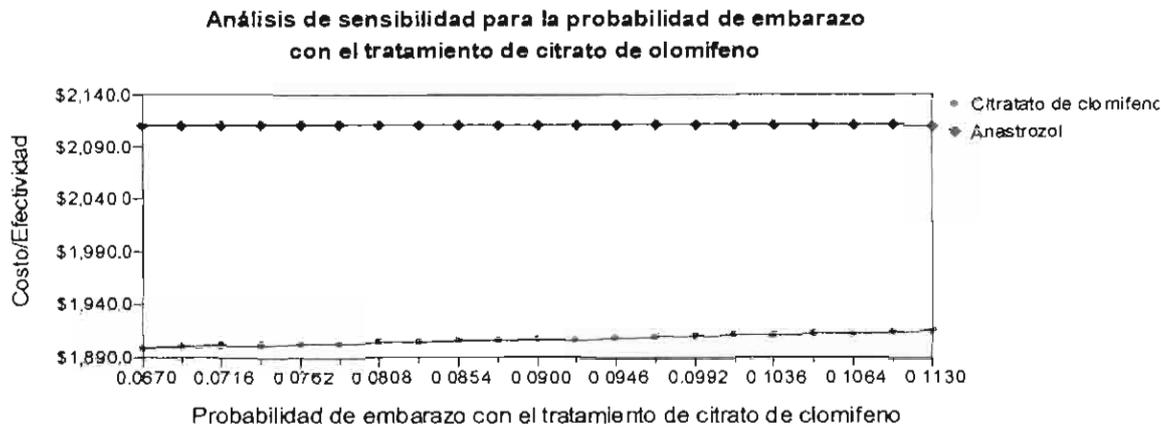


Figura 20. Análisis de sensibilidad de la relación costo/efectividad en función de la probabilidad de embarazo con citrato de clomifeno.

En las Figura 20 se mantuvo constante la razón costo/efectividad de anastrozol en el intervalo de probabilidades de embarazo con citrato de clomifeno elegido para el análisis de sensibilidad. Prácticamente no hubo cambio en la razón costo/efectividad de citrato de clomifeno bajo estas condiciones.

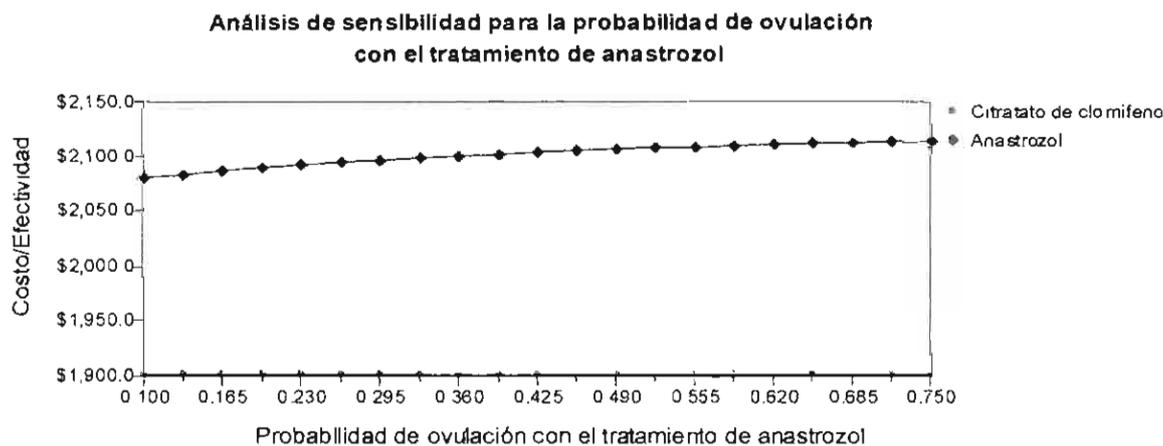


Figura 21. Análisis de sensibilidad de la relación costo/efectividad en función de la probabilidad de ovulación con anastrozol.

En las Figura 21 se mantuvo constante la razón costo/efectividad de citrato de clomifeno en el intervalo de probabilidades de ovulación con anastrozol elegido para el análisis de sensibilidad. Prácticamente no hubo cambio en la razón costo/efectividad de anastrozol bajo estas condiciones.

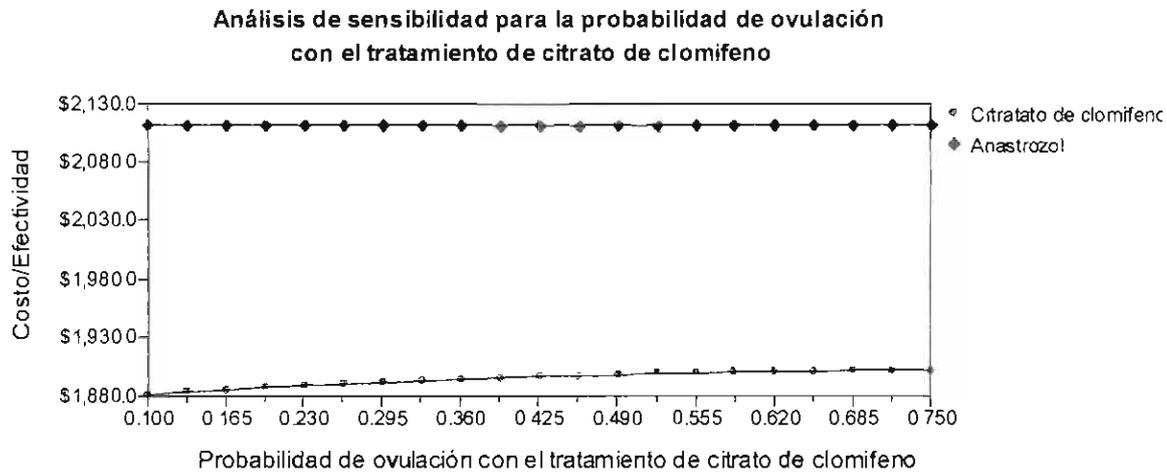


Figura 22. Análisis de sensibilidad de la relación costo/efectividad en función de la probabilidad de ovulación con citrato de clomifeno.

En las Figura 22 se mantuvo constante la razón costo/efectividad de anastrozol en el intervalo de probabilidades de ovulación con citrato de clomifeno elegido para el análisis de sensibilidad. Prácticamente no hubo cambio en la razón costo/efectividad de citrato de clomifeno bajo estas condiciones.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio clínico piloto el tratamiento de la infertilidad femenina por anovulación con anastrozol es menos efectivo en la inducción de la ovulación que el citrato de clomifeno. En contraste, la literatura científica reporta una ligera ventaja en la inducción de la ovulación para

anastrozol, aunque sus resultados no tienen una diferencia estadísticamente significativa. El resultado global del meta-análisis (Figura 13), en donde se incluyeron los resultados de los estudios clínicos reportados en la literatura y los resultados del estudio clínico piloto, arrojó que citrato de clomifeno es más efectivo en la inducción de la ovulación en mujeres infértiles

Sin embargo, en los estudios clínicos con los que se realizó el meta-análisis reportaron un mayor número de embarazos cuando la inducción de la ovulación se realizó con anastrozol que cuando se realizó con citrato de clomifeno (Figura 10) En el estudio clínico piloto no se pudo corroborar esta información ya que el tiempo del estudio sólo comprendió la inducción de la ovulación.

De tal manera que la información obtenida se puede resumir de la siguiente manera: La inducción de la ovulación es mejor con citrato de clomifeno que con anastrozol y el número de embarazos logrados es mayor cuando se induce la ovulación con anastrozol que cuando se hace con citrato de clomifeno.

Con respecto a los eventos adversos identificados en el estudio clínico piloto estos fueron mastodinia, náuseas postprandiales, estreñimiento, cefálea y cólico abdominal. En el grupo de anastrozol se presentó un mayor número de eventos adversos por pacientes (0.8) que en el grupo de citrato de clomifeno (0.12). El impacto de la incidencia de estos eventos adversos al utilizar cualquiera de estos inductores de la ovulación es alto, extrapolando estos resultados a una cohorte de pacientes de 10,000 mujeres, 8,000 de ellas sufrirían al menos uno de los eventos adversos antes mencionados si son tratadas con anastrozol, mientras que 1,200 mujeres tendrían un evento adverso si son tratadas con citrato de clomifeno Aunque estos eventos adversos no son graves sí deben de ser tratados farmacológicamente lo que representa un costo adicional a la terapia medicamentosa principal. Evidentemente el costo por tratamiento de eventos adversos sería más alto en la terapia con anastrozol que en la terapia con citrato de clomifeno.

Ahora bien, como los eventos adversos detectados no fueron causa de abandono o suspensión de la terapia de inducción de la ovulación, su incidencia no fue incluida en el modelo de Markov pues no modifican en nada el curso de las estrategias terapéuticas adoptadas.

En cuanto a costos, simplemente el costo de adquisición de anastrozol es mucho más alto que el de citrato de clomifeno (\$1,736.28 vs \$33.99), alrededor de cuarenta y tres veces. En general, si se indujera la ovulación por el periodo máximo de seis meses del tratamiento de primera línea con anastrozol se utilizaría una sola caja de este medicamento, en cambio si se administrara por el mismo periodo de tiempo el tratamiento de citrato de clomifeno se utilizarían tres cajas considerando sólo dosis de 50 mg/día. Incluso con esta diferencia en cuanto a los envases de medicamento utilizado el costo de la medicación sería mayor con anastrozol (\$1,736.28) que con citrato de clomifeno (\$119.97).

Ahora, considerando que la incidencia de los eventos adversos fue mayor en las pacientes tratadas con anastrozol, el costo de la terapia medicamentosa se incrementó aún más. El costo directo por medicamentos fue de \$1,817 para anastrozol y \$111 para citrato de clomifeno.

Con respecto al costo de la consulta médica externa el tratamiento con anastrozol tiene asociado un costo promedio por paciente más alto que el tratamiento con citrato de clomifeno (\$12,821 vs \$10,619) debido a que las pacientes tratadas con anastrozol acudieron a más consultas por motivo de los eventos adversos provocados por el medicamento.

Tanto el costo de las pruebas de diagnóstico o seguimiento como el costo de días de hospitalización fueron mayores en el grupo de citrato de clomifeno. Esto compensó relativamente la diferencia entre los costos directos totales promedio por paciente de las terapias medicamentosas evaluadas, teniendo al final una

diferencia muy no muy grande entre \$19,757 para anastrozol y \$17,831 para citrato de clomifeno.

En suma, los costos no médicos directos y los costos indirectos promedio totales (\$3,892 para anastrozol y \$3,571 para citrato de clomifeno) fueron menores en relación con los costos médicos directos. La pérdida laboral de la paciente fue el costo con mayor impacto en esta categoría, incrementado principalmente la pérdida laboral de las pacientes profesionistas que acudieron al servicio del departamento de biología de la reproducción. En realidad estos costos dependen totalmente del azar, pues bien las pacientes tratadas con anastrozol pudieron haber sido asignadas al grupo de citrato de clomifeno o viceversa. En efecto, los costos no médicos directos y los costos indirectos totales promedio por paciente no difieren mucho, siendo superior el de anastrozol por tan sólo \$321.

De acuerdo a la relación publicada en el Diario Oficial de la Federación del 27 de diciembre de 2007 el salario mínimo establecido por la Comisión Nacional de Salarios Mínimos para el área geográfica "A", a la cual pertenece el Distrito Federal, es de \$52.59.⁶⁷ De tal manera que una persona que habite en el Distrito Federal y que gane el salario mínimo ganaría en 4 meses (tiempo promedio del monitoreo de las pacientes en el hospital de la Raza) \$5,048.64. Si esta persona tuviera que subsidiar los costos no médicos directos y los costos indirectos de un tratamiento de infertilidad por anovulación en el Hospital de Gineco-Obtetricia de la Raza gastaría el 77.10% de su salario si la terapia fuera con anastrozol, y 70.73% si la terapia fuera con citrato de clomifeno. Estos porcentajes son muy altos en cualquiera de los dos tratamientos evaluados, lo que indica que estos costos difícilmente podrían ser subsidiados por personas que ganen el salario mínimo.

Ahora bien, si se considera a una paciente que no es derechohabiente de los servicios que ofrece el IMSS y que además gana el salario mínimo, la paciente no tendría ninguna posibilidad de acceder a los servicios de reproducción asistida,

debido a que el costo de estos tratamientos superaría por mucho los ingresos de la paciente, pues en este caso tendría que subsidiar tanto los costos médicos directos como los no médicos directos y los indirectos. Esta situación que se describe aquí representa la realidad del 40% de la población mexicana.⁶⁸

Esta situación tiene repercusiones importantes, pues si bien la paciente además de no poder someterse a un tratamiento para resolver su problema de reproducción, también sus posibilidades de desarrollar cáncer de mama se incrementan, pues actualmente existe suficiente información epidemiológica que sustenta la asociación de varios factores de riesgo de cáncer de mama, en particular los relacionados con el comportamiento reproductivo: edad al primer nacimiento, lactancia materna, nuliparidad, menopausia y menarquia.

Es claro entonces que tanto los costos médicos directos como los no médicos directos y los indirectos para el tratamiento de la infertilidad por anovulación con citrato de clomifeno o anastrozol son elevados, lo que representa una carga financiera grande tanto para el hospital que brinda el servicio como para las pacientes que lo reciben.

Ahora, comparando los costos totales promedio por paciente para los tratamientos de la infertilidad por anovulación con los costos de tratamiento de otras enfermedades evaluados en México se encuentran datos interesantes. Por ejemplo Arredondo y Zúñiga⁶⁸ publicaron en el 2004 un estudio sobre las consecuencias económicas de la diabetes en México, en éste se proyectó para el año 2005 un costo total anual (costos directos + costos indirectos) por paciente para el tratamiento de la diabetes de \$4,273, de la misma forma estos mismos autores publicaron en el 2006⁶⁹ un costo total anual por paciente para el tratamiento de hipertensión de \$33,340, ambos costos correspondientes al IMSS. Para el caso del tratamiento de diabetes el costo es menor al determinado para el tratamiento de la infertilidad con los inductores de la ovulación evaluados, \$23,649

para anastrozol y \$21,402 para citrato de clomifeno. Si se considera que los costos de los tratamientos de la infertilidad son para un periodo promedio de tratamiento de 5 meses, mientras que el costo del tratamiento de la diabetes es para un periodo de 1 año, la diferencia es aún más notable. Con respecto al tratamiento de la hipertensión el costo anual por paciente es poco menos del doble del tratamiento de la infertilidad por anovulación.

Sin embargo, debe considerarse que la diabetes mellitus y la hipertensión son enfermedades crónicas, por lo que el paciente deberá estar sometido a un tratamiento de por vida, mientras que el tratamiento de la infertilidad con inductores de la ovulación sólo se administrará durante un periodo máximo de 6 meses, y podrá repetirse en caso de que la paciente quiera embarazarse nuevamente siempre y cuando la primera vez que se haya sometido a tratamientos con inductores de la ovulación haya sido exitoso. Si se considera la esperanza de vida reportada por el INEGI⁷⁰ para las mujeres que habitan en el distrito federal correspondiente al año 2008 la cual es de 78.5 años, y tres mujeres de 30 años, una diagnosticada con infertilidad por anovulación, otra con diabetes mellitus y la última con hipertensión, el costo del tratamiento con anastrozol de la primera paciente tendrá un costo de \$23,649 y si se trata con citrato de clomifeno tendrá un costo de \$21,402 considerando que se somete sólo una vez en su vida a este terapia, mientras que el tratamiento de la paciente con diabetes mellitus tendrá un costo promedio de \$4,273 anual (suponiendo que no hay un incremento en el costo en el tiempo), es decir, un total de \$207,241 por todos los años vividos por la paciente, del mismo modo el tratamiento de la paciente con hipertensión tendrá un costo promedio de \$33,340 anual y un costo de \$1,616,990 por el tratamiento durante toda su vida, costos muy superiores al de los tratamientos con los inductores de la ovulación.

Un aspecto relevante de los estudios farmacoeconómicos de Arredondo y Zúñiga es que los costos indirectos anuales para el tratamiento de la diabetes mellitus y la hipertensión resultaron ser mayores a los costos directos, \$2,399 contra \$1,875 en

el tratamiento de diabetes y \$17,531 contra \$15,809 en el tratamiento de hipertensión,^{68 69} mientras que los costos indirectos sumados a los costos no médicos directos en el tratamiento de la infertilidad por anovulación resultaron ser mucho menores que los costos directos. Esta notable diferencia se debe principalmente a las recurrentes complicaciones de las enfermedades crónicas como la diabetes y la hipertensión lo que conlleva frecuentemente a inhabilitar a una persona, provocando con ello un impacto negativo sobre la productividad laboral del paciente. Aunque para el caso de una paciente con infertilidad por anovulación la pérdida laboral también resultó ser la categoría que más contribuyó a los costos indirectos, no es tan frecuente como la que se da en el caso de enfermedades crónico degenerativas.

Por otro lado, en el análisis de probabilidades de Markov la distribución de la población de la cohorte hipotética tiene un comportamiento muy similar en los dos tratamientos (Figura 14 y 15). La población con anovulación disminuye a medida que se avanza en los ciclos de tratamiento y en consecuencia la población que ovula aumenta, la razón de disminución de la población con anovulación y la razón de aumento de la población ovulando son prácticamente las mismas en los dos tratamientos, pues el éxito de los tratamientos en la mejora de esta condición es similar entre los dos grupos. Es importante hacer notar que los cambios más drásticos ocurren entre el primer y el tercer mes de tratamiento, es durante estos ciclos cuando el tratamiento de inducción de la ovulación tiene mayores probabilidades de éxito. Posteriormente la población en estado de ovulación comienza a disminuir de manera gradual debido a que algunas de las pacientes se embarazan y obviamente la paciente deja de ovular. Esta tendencia se mantiene hasta los 6 ciclos de tratamiento, tiempo en el cual ocurre un cambio de terapia medicamentosa a FSHr en aquellas pacientes en las que la terapia de primera línea con anastrozol o citrato de clomifeno no fue exitosa, o bien, tiempo en el cual ocurre un cambio de estrategia en aquellas pacientes en las que la inducción de la ovulación fue exitosa con el tratamiento de primera línea pero no lograron un embarazo (cambio no estudiado en este trabajo: por ejemplo inseminación artificial

o fertilización *in vitro*). Nótese como la probabilidad de que la población se encuentre en un estado de embarazo se incrementa considerablemente debido a que FSHr tiene una mayor eficacia de embarazo; la ovulación disminuye entonces drásticamente debido a que hay un mayor número de pacientes embarazadas por el cambio de terapia con FSH y en consecuencia estas pacientes dejan de ovular. es por eso que las gráficas de embarazo y ovulación son simétricas en estos ciclos de tratamiento.

El análisis del árbol de ciclos de Markov arrojó como la terapia más costo–efectiva al citrato de clomifeno (Figuras 13 y 16), 1901 \$/QALY con citrato de clomifeno contra 2111 \$/QALY de anastrozol. Dicho análisis integra el total de los costos con las probabilidades de la efectividad terapéutica.

En el análisis de sensibilidad para evaluar la robustez del estudio sólo demostró cambios en el resultado de la opción más costo–efectiva cuando se varió el costo promedio total mensual de las terapias medicamentosas evaluadas, es decir, la terapia con anastrozol es más costo–efectiva cuando su costo promedio total mensual por paciente se disminuye a menos de \$1,754.8 y la terapia con citrato de clomifeno deja de ser el tratamiento más costo–efectivo cuando el costo promedio total mensual por paciente se aumenta a más de \$1,964 (Figuras 17 y 18).

Cuando se variaron las probabilidades de éxito de inducción de la ovulación o de embarazo con cualquiera de las dos terapias no hubo ningún cambio en el resultado de la terapia más costo–efectiva (Figuras 19, 20, 21 y 22), dejando claro que el único factor que puede modificar este resultado es el costo de la terapia.

Limitaciones del estudio

En términos de las limitaciones de este estudio es importante resaltar que pueden existir ciertas desviaciones en los resultados debido al tamaño de muestra

analizada, especialmente en el tamaño de muestra de las pacientes tratadas con anastrozol (n = 5), además de que el seguimiento de la evolución de las terapia de las pacientes por parte de los médicos no se hizo de la manera más adecuada debido a que hubieron interrupciones en su tratamiento, descuidos por parte de las pacientes al no tomarse el medicamento o tomarlo de forma inadecuada, o al no realizarse la prueba de diagnóstico de ovulación.

CONCLUSIONES

- El tratamiento de la infertilidad femenina por anovulación con anastrozol es menos efectivo en la inducción de la ovulación que el citrato de clomifeno.
- En general, los costos médicos directos, los no médicos directos y los indirectos para el tratamiento de la infertilidad por anovulación con citrato de clomifeno o anastrozol son elevados, representando una carga financiera alta tanto para el hospital que brinda el servicio como para las pacientes que lo reciben.
- El costo directo con mayor peso y el que representa un mayor gasto es el costo de la consulta externa hospitalaria, mientras que el costo indirecto con mayor impacto es el costo de la pérdida laboral de las pacientes y acompañantes.
- Los costos promedio totales directos e indirectos por paciente fueron menores con el tratamiento de citrato de clomifeno.
- La población mexicana cuyo sueldo es el salario mínimo difícilmente podría subsidiar los costos asociados a la terapia de la inducción de la ovulación en pacientes infértiles, especialmente la población no asegurada (40% de la población mexicana)

- De los dos tratamientos estudiados la terapia más costo–efectiva fue el citrato de clomifeno 1901 \$/QALY.
- El análisis de la robustez de los resultados sólo fue sensible a la variación de los costos de las terapias de inducción de la ovulación evaluadas.
- Se demostró la utilidad de la farmacoeconomía en la práctica clínica como herramienta para la toma de decisiones cuando hay dos opciones de tratamiento para una misma patología. En este estudio se demostró que el tratamiento con citrato de clomifeno, un medicamento con un costo de adquisición bajo pero con una eficacia menor (de acuerdo a la información científica clínica), es más costo–efectivo que el tratamiento con anastrozol, un medicamento con un costo de adquisición elevado pero con una eficacia mayor según lo reportado en la literatura científica.
- Se demostró también la utilidad de las evaluaciones farmacoeconómicas para hacer un diagnóstico del impacto que tienen los costos asociados a las terapias medicamentosas, en este caso las terapias de inducción de la ovulación en mujeres infértiles, tanto en las instituciones de salud pública como el IMSS como para la sociedad en general. El tratamiento de la anovulación en mujeres infértiles tiene asociados costos directos e indirectos elevados que difícilmente podrían ser subsidiados por pacientes de bajos recursos. Esta situación conlleva a que una pareja desista de tener hijos incrementando así el riesgo de que la paciente pueda desarrollar cáncer de mama, aunado a las repercusiones psicológicas que puedan presentarse y a la disminución de la calidad de vida de la paciente. En consecuencia, se gastarían más recursos económicos con las terapias para cáncer de mama y las terapias psicológicas.
- Tomando en cuenta los resultados de este trabajo y administrando el medicamento más costo–efectivo en la inducción de la ovulación en el servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE No. 3 Hospital de Gineco–

Obstetricia CMN "La Raza" se administrarían mejor los recursos, con la finalidad de poder atender a un mayor número de pacientes con esta misma condición o destinar estos recursos económicos para la atención de otras enfermedades.

REFERENCIAS

- ¹ Guyton, A. C., Hall, J. E. 1998. Tratado de fisiología médica. Interamericana McGraw-Hill, México, pp. 1017, 1018, 1020 y 1117–1133.
- ² Jose-Miller A. B., Boyden J. W., Frey K. A. 2007. Infertility. *American Family Physician*, 75(6):849–856.
- ³ Farley Ordozensky Staniec, J., Webb N. J. 2007. Utilization of infertility services: how much does money matter? *Health Services Research*, 42(3 Pt 1):971–989.
- ⁴ Taylor A. 2003. ABC of subfertility Extent of the problem. *British Medical Journal*, 327:434–436.
- ⁵ Varma T. R. 1987. Infertility. *British Medical Journal*, 294:887–890.
- ⁶ Zhu J. L., Basso O., Obel C., Bille C., Olsen J. 2006. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *British Medical Journal*, 333:679–683.
- ⁷ ESHRE Capri Workshop. 1996. *Human Reproduction*, 11(8):1779-1807.
- ⁸ Mosher W. D., Bachrach C. A. 1996. Understanding U. S. Fertility: Continuity and change in the National Survey of Family Growth, 1988–1995. *Family Planning Perspectives*, 28(1):4–12.
- ⁹ Vite J. A., Ortiz D. A., Hernández I., Tovar J. M., Ayala A. 2005. Análisis epidemiológico de la infertilidad en una población mexicana. *Ginecología y Obstetricia de México*, 73:360–364.
- ¹⁰ Baird D. T., Collins J., Egozcue J., Evers L. H., Gianaroli L., Leridon H., et al. 2005. Fertility and ageing. *Human Reproduction Update*, 11(3):261–276.
- ¹¹ Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2006. Aging and infertility in women. *Fertility and Sterility*, 86(5 Suppl):S248–S252.
- ¹² The ESHRE Capri Workshop Group. 2002. Physiopathological determinants of human infertility. *Human Reproduction Update*, 8(5):435–447.
- ¹³ Norman R. J., Wu R., Stankiewicz M. T. 2004. Polycystic ovary syndrome. *The Medical Journal of Australia*, 180(3):132–137.
- ¹⁴ Setji T. L., Brown A. J. 2007. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *The American Journal of Medicine*, 120(2):128–132.
- ¹⁵ Urman B., Tiras B., Yakin K. 2004. Assisted reproduction in the treatment of polycystic ovarian syndrome. *Reproductive Biomedicine Online*, 8(4):419–430.
- ¹⁶ Goswami D., Conway D. S. 2005. Premature ovarian failure. *Human Reproduction Update*, 11(4):391–410.

- ¹⁷ Hoek A., Schoemaker J., Drexhage H. A. 1997. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocrine Reviews*, 18(1):107–134.
- ¹⁸ Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2006. Smoking and infertility. *Fertility and Sterility*, 86(5 Suppl):S172–S177.
- ¹⁹ Khalaf Y. 2003. ABC of subfertility. Tubal subfertility. *British Medical Journal*, 327(7415):610–613.
- ²⁰ O'Callaghan D. 2006. Endometriosis, an update. *Australian Family Physician*, 35(11):864–867.
- ²¹ Jackson B., Telner D. E. 2006. Managing the misplaced: approach to endometriosis. *Canadian Family Physician*, 52(11):1420–1424.
- ²² Hart R. 2003. Unexplained infertility, endometriosis, and fibroids. *British Medical Journal*, 327(7417):721–724.
- ²³ Joffe M. 2003. Infertility and environmental pollutants. *British Medical Bulletin*, 68:47–70.
- ²⁴ Pasquali R., Pelusi C., Genghini S., Cacciari M., Gambineri A. 2003. Obesity and reproductive disorders in women. *Human Reproduction Update*, 9(4):359–372.
- ²⁵ Ramirez M. A. 1989. Estudio epidemiológico en mil parejas estériles. *Ginecología y Obstetricia de México*, 57:67–72.
- ²⁶ Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2006. Use of clomiphene citrate in women. *Fertility and Sterility*, 86(4 Suppl):S187–S193.
- ²⁷ Messinis I. O. 2005. Ovulation induction: a mini review. *Human Reproduction*, 20(10):2688–2697.
- ²⁸ Lunenfeld B. 2004. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Human Reproduction Update*, 10(6):453–467.
- ²⁹ Huirne J. A. F., Lambalk C. B., van Loenen A. C. D., Schats R., Hompes P. G. A., Fauser B. C. J. M., Macklon N. S. 2004. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs*, 64(3):297–322.
- ³⁰ Homburg R. 2005. Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. *Human Reproduction*, 20(8):2043–2051.
- ³¹ Palomba S., Orio F., Zullo F. 2006. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 86 Suppl 1:S26–S27.
- ³² Norman R. J. 2004. Editorial: Metformin—comparison with other therapies in ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(10):4797–4800.
- ³³ Mitwally M. F. M., Casper R. F. 2006. Potential of aromatase inhibitors for ovulation and superovulation induction in infertile women. *Drugs*, 66(17):2149–2160.
- ³⁴ Karaer O., Oruç S., Koyuncu F. M. 2004. Aromatase inhibitors: possible future applications. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 83(8):699–706.
- ³⁵ Macklon N. S., Stouffer R. L., Giudice L. C., Fauser B. C. J. M. 2006. The Science behind 25 years of ovarian stimulation for *in vitro* fertilization. *Endocrine Reviews*, 27(2):170–207.
- ³⁶ Bayar Ü., Basaran M., Kiran S., Coskun A., Gezer S. 2006. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Fertility and Sterility*, 86(5):1447–1451.

- ³⁷ Homburg R. 2003. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 1:109.
- ³⁸ Tulandi T. 1996. Modern surgical approaches to female reproductive tract. *Human Reproduction Update*, 2(5):419–427.
- ³⁹ Amer S. A. K., Li T. C., Ledger W. L. 2004. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Human Reproduction*, 19(8):1719–1724.
- ⁴⁰ Guzick D. S. 2007. Ovulation inductions management of PCOS. *Clin Obstetrics and Gynecology*, 50(1):255–267.
- ⁴¹ Clarck A. M., Thornley B., Tomlinson L., Galletly C., Norman R. J. 1998. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of infertility treatment. *Human Reproduction*, 13:1502–1505.
- ⁴² Checa M. A., Requena A., Salvador C., Tur C., Callejos J., Espinós J. J., Fábregues F., Herreros J. 2005. Insulin-sensitizing agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*, 11(4):375–390.
- ⁴³ Legro R. S., Barnhart H. X., Schlaff W. D., Carr B. R., Diamond M. P., Carson S. A., Steinkampf M. P., Coutifaris C., McGovern P. G., Cataldo N. A., Gosman G. G., Nestler J. E., Giudice L. C., Leppert P. C., Myers E. R.; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. 2007. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 356(6):551–566.
- ⁴⁴ Sohrabvand F., Ansari Sh., Bagheri M. Efficacy of combined metformin–letrozole in comparison with metformin–clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. *Human Reproduction*, 21(6):1432–1435.
- ⁴⁵ Al-Fozan H., Al-Khadouri M., Tan S. L., Tulandi T. 2004. A randomized of letrozole versus clomiphene citrate in women under going superovulation. *Fertility and Sterility*, 82(6):1561–1563.
- ⁴⁶ Mitwally M. F. M., Casper R. F. 2001. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility and Sterility*, 75(2):305–309.
- ⁴⁷ Bayar U., Tanriverdi A., Barut A., Ayoğlu F., Özcan O., Kaya E. 2006. Letrozole vs clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertility and Sterility*, 85(4):1045–1048.
- ⁴⁸ Elnashar A., Fouad H., Eldosoky M., Saeid N. 2006. 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. *Fertility and Sterility*, 85(2):511–513.
- ⁴⁹ Wu H. H., Wang N. M., Cheng M. L., Hsieh J. N. 2007. A randomized comparison of ovulation induction and hormone profile between the aromatase inhibitor anastrozole and clomiphene citrate in women with infertility. *Gynecological Endocrinology*, 23(2):76–81.
- ⁵⁰ Badawy A., Metwally M., Fawzy M. 2007. Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction patients with unexplained infertility. *Reproductive Biomedicine Online*, 14(5):559–562.

- ⁵¹ Morán C., Hernández M., Cravioto M. del C., Porias H. L., Malacara J. M., Bermúdez J. A. 2006. Síndrome de ovario poliquístico Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 14(1):7–12.
- ⁵² van Wely M., Bayram N., van der Veen F. 2003. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review base don a Cochrane review. *Human Reproduction*, 18(6):1143–1149.
- ⁵³ Lunenfeld B. 2004. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Human Reproduction Update*, 10(6):453–457.
- ⁵⁴ Muenning P. 2002. Designing and conducting cost–effectiveness analyses in medicine and health care. Jossey–Bass, EUA pp. 1–248.
- ⁵⁵ Laporte JR. 1993. Principios básicos de la investigación clínica. Capítulo VII Nociones de farmacoeconomía. Editorial Ergón, Madrid, España, pp. 105–106.
- ⁵⁶ Ortega A. Farmacia Hospitalaria. Capítulo 2.11 Farmacoeconomía. http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-11.pdf, pp. 603, 607, 608.
- ⁵⁷ Morrison A, Wertheimer A. I. La farmacoeconomía y la investigación de los resultados en salud. En prensa.
- ⁵⁸ Calderón–Garcidueñas A. L., Parás–Barrientos F. U., Cárdenas–Ibarra L., González–Guerrero J. F., Villarreal–Ríos E., Staines–Boone T., Barrera–Saldaña H. A. Risk factors of breast cancer in mexican women. *Salud Pública de México*, 42:26 –33.
- ⁵⁹ Osteba. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Guía de Evaluación Económica en el Sector Sanitario. Vitoria–Gasteiz: Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad. Dirección de Planificación y Evaluación Sanitaria, 1999.
- ⁶⁰ Badawy A., Aal I., Abulatta M. 2008. Clomiphene citrate or anastrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome? A prospective controlled trial. *Fertility and Sterility*, Article in press.
- ⁶¹ Wu H., Wang N., Cheng M., Hsieh J. 2007. A randomized comparison of ovulation induction and hormone profile between the aromatasa inhibitor anastrozole and clomiphene citrate in women with infertility. *Gynecological Endocrinology*, 23(2):76–81.
- ⁶² Base de datos del Departamento de Finanzas de la UMAE Hospital de Gineco–Obstetricia No. 3 CMN “La Raza”.
- ⁶³ DOF. Primera parte. 26 marzo 2008. pp. 76 – 77.
- ⁶⁴ INEGI. 2001. Estadísticas de trabajo doméstico y extradoméstico en México 1995–1999. pp. 24–25 y 165–167.
- ⁶⁵ Meneen J., Trussell J., Larsen U. 1986. Age and infertility. *Science*, 233:1389–1394.
- ⁶⁶ ESHRE Capri Workshop Group. 2005. Fertility and ageing. *Human Reproduction Update*, 11(3):261–276.
- ⁶⁷ http://www.sat.gob.mx/sitio_internet/asistencia_contribuyente/informacion_frecuente/salarios_minimos/default.asp Consultado el 19 de septiembre de 2008 7:09 pm.

⁶⁸ Arredondo A., Zúñiga A. 2004. Economic Consequences of Epidemiological Changes in Diabetes in Middle–Income Countries. The Mexican Case. *Diabetes Care*, 27(1):104–109.

⁶⁹ Arredondo A., Zúñiga A. 2006. Epidemiologic Changes and Economic Burden of Hypertension in Latin America. Evidence from Mexico. *American Journal of Hypertension*, 19(6):552–559.

⁷⁰<http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/rutinas/ept.asp?t=mpob56&c=32>
33 Consultado el 27 de septiembre de 2008 11:04 pm.