



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



CARTAS AL DIRECTOR

Antiinflamatorios no esteroideos e infertilidad



Non-steroidal anti-inflammatory drugs and infertility

Sr. Director:

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se encuentran entre los fármacos más prescritos en todo el mundo, y son utilizados con frecuencia por las mujeres en edad fértil. Los efectos gastrointestinales, cardiovasculares y renales de los AINE son bien conocidos. Del mismo modo, la mayoría de los médicos probablemente sepan que el uso de los AINE a corto plazo, durante el embarazo, puede tener efectos adversos, incluidos la prolongación del parto, el cierre prematuro del ductus arterioso fetal y el aumento del riesgo de hemorragia posparto¹. Sin embargo, el potencial riesgo de los AINE de afectar negativamente a la ovulación ha recibido mucha menos atención, a pesar de que esta potencial complicación está descrita en la literatura médica desde hace más de 2 décadas²⁻⁶.

Los AINE actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas al bloquear la enzima ciclooxigenasa (COX). Existen 2 isoformas de esta enzima, la COX-1 y la COX-2. La primera se expresa en forma constitutiva en casi todas las células, mientras que la COX-2 necesita ser inducida, y se expresa de forma transitoria y casi exclusivamente en células inflamadas estimuladas, promoviendo la formación rápida y en gran escala de mediadores de la inflamación. El sistema de enzimas COX cataliza la producción de prostaglandinas biológicamente importantes. La COX-2 está activa en los ovarios durante el desarrollo folicular. La inhibición de la COX-2 por los AINE tradicionales (los cuales inhiben la COX-1 y COX-2) y los inhibidores de la COX-2 (por ejemplo, celecoxib y etoricoxib) se cree que potencialmente puede causar de forma reversible el llamado síndrome del folículo luteinizado no roto (LUFs, por sus siglas en inglés *luteinized unruptured follicle syndrome*) en un subgrupo de pacientes^{1,6}. Este síndrome se caracteriza por un fallo de la ovulación. Mientras que los signos clínicos de la ovulación (por ejemplo, temperatura corporal y niveles de progesterona elevados) ocurren, la rotura folicular y la liberación de óvulos están ausentes.

Los inhibidores de la COX-2 pueden tener otros efectos adversos sobre la fertilidad. La expresión de la COX-2 se cree que ocurre no solo en la ovulación, sino también en la fertilización, la implantación y el mantenimiento del embarazo⁷. Isoformas de la COX son importantes en la generación

de prostaglandinas que son esenciales para la formación de enzimas proteolíticas que causan la rotura de los folículos del huevo, así como de prostaglandinas esenciales en la angiogénesis para el establecimiento de la placenta^{6,7}.

En la literatura médica se han descrito series de casos esporádicos de retraso en la ovulación y/o LUFs asociados al uso de AINE⁴⁻⁶.

Ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados realizados con tamaños de muestra pequeños han demostrado que los AINE tradicionales y los inhibidores de la COX-2 producen un retraso reversible en la rotura folicular⁸⁻¹⁰. Los estudios muestran un patrón bastante consistente con diferencias aparentemente insignificantes en las variables biológicas, como la duración del ciclo menstrual o perfiles generales endocrinos en los ciclos de las mujeres que recibieron AINE y los inhibidores de la COX-2 frente a placebo. Sin embargo, los folículos no rotos se observaron con más frecuencia en una proporción significativamente mayor de mujeres que utilizan estos agentes, y este efecto era reversible tras la interrupción del tratamiento.

Por el contrario, al menos 2 pequeños ensayos aleatorizados^{11,12} y un estudio de cohorte prospectivo observacional¹³ parecen ofrecer garantías de que el retraso de la rotura folicular es poco probable que cause infertilidad.

Los datos más recientes se presentaron en el último Congreso Anual de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) celebrado en Roma en junio del 2015. En dicho congreso se presentaron los datos de un ensayo prospectivo en el cual 39 mujeres en edad fértil con dolor de espalda leve se aleatorizaban a uno de los 4 grupos del estudio: diclofenaco (100 mg/1 vez al día), naproxeno (500 mg/2 veces al día), etoricoxib (90 mg/1 vez al día) o un grupo de control que recibió placebo¹⁴.

Las participantes comenzaron el tratamiento a partir del día 10 de su ciclo menstrual, para asegurarse de que un folículo desarrollado estaba preparado para la liberación del óvulo. Los medicamentos del estudio se tomaron durante 10 días consecutivos. Al inicio del estudio, se determinaron los niveles de progesterona, y cada mujer recibió un ultrasonido para evaluar el tamaño del folículo dominante en el ovario afectado. Después de 10 días de tratamiento, se repitieron estas evaluaciones¹⁴.

De las mujeres que recibieron AINE, solo el 6,3% ovuló en el grupo de diclofenaco, el 25% en el grupo de naproxeno y el 27,3% en el grupo de etoricoxib, en comparación con el 100% del grupo de control. Los 3 grupos de tratamiento experimentaron disminuciones en el nivel de progesterona, y alrededor de un tercio de las mujeres desarrollan quistes

funcionales debido a los folículos no rotos. La ovulación volvió a la normalidad una vez que las mujeres interrumpieron el AINE o la toma del inhibidor de la COX-2¹⁴.

Los investigadores concluyen que se recomienda precaución debido a los posibles efectos adversos de estos fármacos sobre la fertilidad femenina, y se debe considerar la evitación de los AINE y los inhibidores de la COX-2 en mujeres que planean concebir¹⁴.

En conclusión, aunque no a gran escala, los ensayos controlados prospectivos han demostrado una relación causal entre los AINE y el uso de inhibidores de la COX-2 con la infertilidad femenina; sin embargo, estudios pequeños controlados e informes de casos han demostrado una asociación entre el uso de estos fármacos y LUFs, retraso de la ovulación o el fracaso de la ovulación. En el futuro, son necesarios estudios más sólidos para determinar la importancia clínica de estos hallazgos, y para delinear las diferencias, si las hay, entre los AINE y los inhibidores de la COX-2. Dado que los AINE y los inhibidores de la COX-2 son comúnmente prescritos y utilizados en las mujeres en edad fértil, los médicos deben ser conscientes de estos posibles efectos adversos, sobre todo en las mujeres que sufran infertilidad.

Por ahora parece prudente aconsejar la retirada temporal de estos fármacos y la sustitución por paracetamol, cuando sea clínicamente apropiado, en mujeres con problemas de fertilidad.

Conflicto de intereses

Los autores hemos tenido en cuenta las instrucciones y las responsabilidades éticas, y cumplimos los requisitos de autoría y declaramos la no existencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: Is there a link. *Drug Saf.* 2002;25:545–51.
2. Priddy AR, Killick SR, Elstein M, Morris J, Sullivan M, Patel L, et al. The effect of prostaglandin synthetase inhibitors on human preovulatory follicular fluid prostaglandin, thromboxane, and leukotriene concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:235–42.
3. Athanasiou S, Bourne TH, Khalid A, Okokon EV, Crayford TJ, Hagström HG, et al. Effects of indomethacin on follicular structure, vascularity, and function over the periovulatory period in women. *Fertil Steril.* 1996;65:556–60.
4. Akil M, Amos RS, Stewart P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. *Br J Rheumatol.* 1996;35:76–8.
5. Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol.* 1996;35:458–62.

6. Mendonça LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:880–2.
7. Matsumoto H, Ma W, Smalley W, Trzaskos J, Breyer RM, Dey SK. Diversification of cyclooxygenase-2-derived prostaglandins in ovulation and implantation. *Biol Reprod.* 2001;64:1557–65.
8. Pall M, Fridén BE, Brännström M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: A randomized double-blind study. *Hum Reprod.* 2001;16:1323–8.
9. Bata MS, Al-Ramahi M, Salhab AS, Gharaibeh MN, Schwartz J. Delay of ovulation by meloxicam in healthy cycling volunteers: A placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:925–32.
10. Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz JL, Croxatto HB. Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: Potential for emergency contraception. *Hum Reprod.* 2010;25:368–73.
11. Edelman AB, Jensen JT, Doom C, Hennebold JD. Impact of the prostaglandin synthase-2 inhibitor celecoxib on ovulation and luteal events in women. *Contraception.* 2013;87:352–7.
12. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zinaman MJ. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: A prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2001;76:957–61.
13. Matyas RA, Mumford SL, Schliep KC, Ahrens KA, Sjaarda LA, Perkins NJ, et al. Effects of over-the-counter analgesic use on reproductive hormones and ovulation in healthy, premenopausal women. *Hum Reprod.* 2015;30:1714–23.
14. Salman S, Sherif B, Al-Zohyri A. Effects of some non steroidal anti-inflammatory drugs on ovulation in women with mild musculoskeletal pain. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 Suppl 2: S117–8.

A. Alcántara Montero^{a,b,*}, C.I. Sánchez Carnerero^c, P.J. Ibor Vidal^{b,d} y A. Alonso Verdugo^{b,e}

^a Centro de Salud José María Álvarez, Don Benito, Badajoz, España

^b Grupo de Trabajo de Dolor de SEMERGEN, España

^c Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^d Centro de Salud Guillem de Castro, Valencia, España

^e Centro de Salud de Tarancón, Tarancón, Cuenca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.alcantara.montero@hotmail.com (A. Alcántara Montero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.01.013>

1138-3593

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.