

Un nuevo anticonceptivo con
brillantes cualidades

Nuevo **Rubí**®

VALERATO DE ESTRADIOL
DIENOGEST

- Excelente control de ciclo
- Menos volumen y días de sangrado
- Mejora el bienestar físico y emocional
- Baja incidencia de efectos adversos



La nueva clase de anticonceptivos
orales combinados



Gador
Al Cuidado de la Vida

Antagonistas de GnRH en reproducción humana

Dr. Julio César Quintana Paunette* Dra. Claudia Flores Motta**

*Médico Ginecólogo, Director Médico de Más Vida Reproducción, Sevilla-España.
Ex Profesor Adjunto de Clínica Ginecotológica, Ex Asistente de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina de Montevideo - Uruguay

**Médica Ginecóloga. Más Vida Reproducción, Sevilla-España.

- Para alcanzar mayor éxito en la fecundación *in vitro* en humanos, se han desarrollado protocolos de **estimulación ovárica** para recuperar un mayor número de ovocitos y conocer el momento adecuado para obtenerlos.
- La introducción en reproducción humana de los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina ha logrado destacados beneficios.
- El presente artículo realiza un análisis de sus indicaciones y principales protocolos de tratamiento en reproducción humana, describiendo también su indicación en el tratamiento de Endometriosis y Cáncer de Próstata.

Palabras clave: Fertilización *in vitro*, gonadotropinas, antagonistas sintéticos.

Introducción

La Fecundación *in Vitro* (FIV) y la Transferencia embrionaria intrauterina se remonta al año 1891, cuando Heap realizó el lavado de los oviductos de una coneja y extrajo dos embriones, que transfirió luego al útero de otra coneja, consiguiendo un embarazo y parto normal.

Esto inspiró a otros autores a realizar FIV en otros animales como hámster, rata, perra, mona, logrando también embarazos y partos normales (Chang, 1971, Rogers, 1978).

A partir de la realización de FIV, en la especie humana surge el término Fecundación Asistida, que se refiere a todas las técnicas que tanto *in vivo* como *in vitro* son capaces de facilitar el encuentro del gameto femenino con el masculino.⁽¹⁾

En 1978 Steptoe y Edwards lograron el primer nacimiento por FIV sin estimulación ovárica.⁽²⁾

El problema de realizar una FIV con un ciclo ovárico espontáneo es que se obtienen pocos ovocitos. Además, es difícil la predicción de cuándo va a producirse el pico de Hormona Luteinizante (LH) que llevará a la ovulación, por lo tanto, se desconoce el momento adecuado para la punción, ya que esta debe realizarse entre las 30 y 36 hs luego del pico de LH.

Para lograr la recuperación de un mayor número de ovocitos, surgieron los protocolos de **estimulación ovárica**, cuyos resultados fueron mejores comparados con los ciclos sin estimulación. El primer estimulante de la ovulación utilizado fue el citrato de clomifeno.⁽³⁾

Más adelante, en 1982, Jones comenzó a utilizar *Gonadotropina Menopáusica Humana* (HMG), derivada de la orina de mujeres postmenopáusicas para la estimulación ovárica y obtuvo aún mejores resultados.⁽⁴⁾

Luego se extrajo *Hormona Folículo Estimulante* (FSH) de la orina de mujeres postmenopáusicas, con diferentes grados de pureza.

En 1983, Schenken y col. demostraron que en algunos casos la administración de **gonadotropinas exógenas** podía **inhibir** el pico de LH.

A partir de éste y otros trabajos se comenzó a usar la *Gonadotropina Coriónica Humana* (HCG) como paso previo a la extracción de ovocitos, ya que tiene un mecanismo de acción similar a la LH, sustituyendo su pico endógeno. Esto permite predecir el momento más adecuado para la punción folicular, que será entre 30 y 36 horas post administración de la gonadotropina coriónica humana.

En 1971, Schally y Guillemín aislaron la *Hormona Liberadora de Gonadotropinas* (GnRH).

Luego de conocerse la estructura química de la molécula de la GnRH se desarrollaron sus análogos, tanto agonistas como antagonistas.

Los **agonistas** provocan inicialmente una potente estimulación de la secreción de gonadotropinas (efecto "flare up"), por lo que al principio fueron desarrollados como **superovuladores**, pero luego se vio que la estimulación mantenida de la hipófisis por estos fármacos, provoca supresión de las gonadotropinas, por lo que pasaron a ser utilizados como inhibidores de su secreción.

Regulación de la secreción de GnRH

Los esteroides ováricos por un mecanismo de retroalimentación actúan fundamentalmente a nivel hipotalámico, si bien también tienen funciones directas sobre la hipófisis. Cuando las concentraciones de estradiol y progesterona no son muy elevadas, la secreción de GnRH disminuye, y aumenta bruscamente cuando las concentraciones de estradiol se incrementan en el periodo preovulatorio, esto determina un aumento importante de la secreción de Gn en especial de la LH que desencadena la ovulación.

Las proteínas ováricas (*inhibinas*) en cambio, actúan sobre la hipófisis disminuyendo la secreción de FSH.⁽⁶⁾

Estructura de la GnRH

La GnRH es un péptido de 10 aminoácidos, que proviene de la división proteolítica de un péptido precursor de 92 aminoácidos.

Dicho péptido precursor está formado por los siguientes componentes:

- una secuencia 23 aminoácidos,
- el decapeptido de GnRH,
- una secuencia de 3 aminoácidos de procesamiento proteolítico y
- el GAP de 56 aminoácidos (péptido asociado a la GnRH).

Si bien el GAP tiene acciones inhibitorias sobre la secreción de prolactina y estimulantes sobre la secreción de Gn, aún no se ha dilucidado si tiene un papel fisiológico en dichas secreciones. Se cree que su función principal es dar soporte de conformación a la GnRH.

En el brazo corto del cromosoma 8 se encuentra el gen que codifica la proteína precursora de la GnRH.

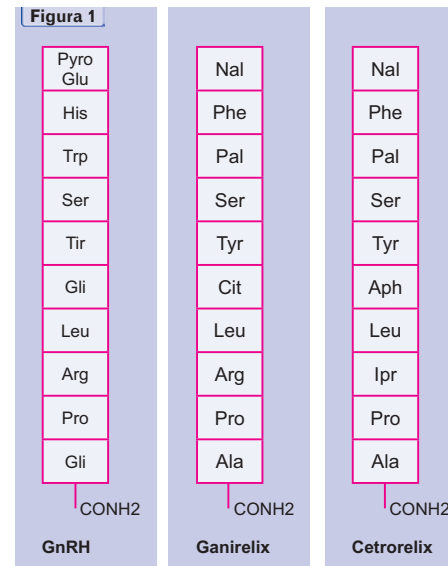
Antagonistas de la GnRH

Buscando sustancias que bloquearan la acción de la GnRH sin que tuvieran el efecto estimulante inicial de los análogos agonistas, se sintetizó en 1972 el primer antagonista de la GnRH. El mismo surgió de la sustitución de la histidina en posición 2 de la molécula original de la GnRH.⁽⁷⁾ Este análogo antagonista de síntesis tenía importantes efectos secundarios ocasionados por la liberación de histamina, tanto a nivel local como general, esta acción se atribuyó a la presencia de aminoácidos básicos en posición 6.

Por este motivo, se buscaron nuevas moléculas, con mayor tolerabilidad.

La sustitución de dichos aminoácidos por D aminoácidos, condujo al hallazgo de nuevos compuestos antago-

Figura 1



nistas, con disminución importante de la liberación de histamina, lo que ha permitido su uso clínico.

Las sustituciones de los aminoácidos en la molécula original de GnRH confieren mayor potencia y afinidad por el receptor y mayor vida media por resistencia a la degradación enzimática. Las sustituciones en posición 6 y 10 aumentan la potencia, las modificaciones en la posición 6, en especial la sustitución de la glicina por un D aminoácido, aumenta la vida media del compuesto, ya que la degradación del GnRH se lleva a cabo por acción de una endopeptidasa que rompe la molécula entre los aminoácidos 5 y 6.

Los aminoácidos responsables de la activación del receptor se encuentran en las posiciones 1, 2 y 3 del GnRH, por eso también han sido sustituidos los aminoácidos en estas posiciones.

Los antagonistas más utilizados actualmente son el cetrorelix y el ganirelix.⁽⁸⁾ (Ver Figura 1)

Mecanismos de acción de los agonistas y antagonistas de la GnRH

La GnRH endógena es rápidamente degradada por escisión a nivel de los enlaces 5-6, 6-7 y 9-10 teniendo, por tanto, una breve vida media. Para modificar las características farmacocinéticas de la GnRH se han realizado sustituciones de aminoácidos a estos niveles, obteniendo moléculas más resistentes a la degradación proteolítica. Por ejemplo, se obtienen compuestos agonistas con vida media más larga sustituyendo la glicina C terminal o reemplazando los aminoácidos en posición 6.

Agonistas de GnRH

Los agonistas inicialmente son estimulantes, el efecto "flare up" o hiperproducción, esto determina al actuar sobre los receptores de GnRH, un aumento de las concentraciones séricas de gonadotropinas. Esta acción es más pronunciada al principio de la fase folicular, efecto que se ha aprovechado para la estimulación inicial en los ciclos cortos con agonistas de GnRH.

La administración continua o de depósito de dichos compuestos origina luego de 1 a 3 semanas una desensibilización de los receptores hipofisarios, ocasionando el fenómeno de "down regulation". Éste se traduce en un estado de hipogonadismo hipogonadotrófico. A la desensibilización sigue una pérdida neta del número de receptores y un desacoplamiento receptor-sistema efector que mantiene dicho estado hormonal.

Se ha visto también, la secreción de gonadotropinas biológicamente inactivas, atribuidas a un mecanismo post receptor, que pueden ser detectadas en sangre por radioinmunoanálisis.

Antagonistas de GnRH (GnRHant)

Como hemos dicho anteriormente, los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHant) surgen de la sustitución de numerosos aminoácidos en la cadena original de GnRH. Ejercen su acción por un bloqueo competitivo de los receptores de GnRH. Este bloqueo, a diferencia de los agonistas, lleva a una rápida disminución de las concentraciones de gonadotropinas en 24 a 72 hs. (Ver Figura 2)

Indicaciones y dosis de los GnRHant

Reproducción Humana

La introducción de los GnRHant en reproducción humana, con la finalidad de **bloquear el pico prematuro de LH en los ciclos de hiperestimulación ovárica controlada** (HOC) para *Fecundación in Vitro/Microinyección Intracitoplasmática de Espermatozoides* (FIV/ICSI), ha demostrado tener una tasa de recién nacido vivo similar a los tratamientos de ciclo largo con *Agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas* (aGnRH).^(11, 12)

Los ciclos de HOC para FIV/ICSI que utilizan GnRHant, comienzan, en la mayoría de los casos, con la administración de *hormona foliculo estimulante* (FSH) y/o *gonadotropina menopáusica humana* (HMG) el 2º o 3º día del ciclo menstrual.

Luego de investigar la dosis mínima eficaz de GnRHant, se han realizado básicamente 2 protocolos:

- **dosis única** de 3 mg o
- **dosis múltiples** de 0.25 mg.

El primer protocolo denominado "francés" (Olivennes y col.) consiste en la administración de 3 mg de antagonista cuando en la HOC se obtiene un folículo de 14 mm; si en las siguientes 72 hs no se ha administrado la

Fisiología del ciclo ovárico

Los eventos fundamentales en la función reproductora comienzan en el **hipotálamo**. Éste al recibir información del sistema nervioso central y periférico responde con acciones sobre la adenohipofisis. Estos eventos se efectúan a través de la hormona liberadora, la cual por medio del sistema sanguíneo porta hipotálamo-hipofisario llega a la hipófisis anterior donde ejerce sus efectos. En el caso de la función que nos ocupa, la hormona liberadora es la *Hormona Liberadora de Gonadotropinas o Gonadotropinas (GnRH)*.

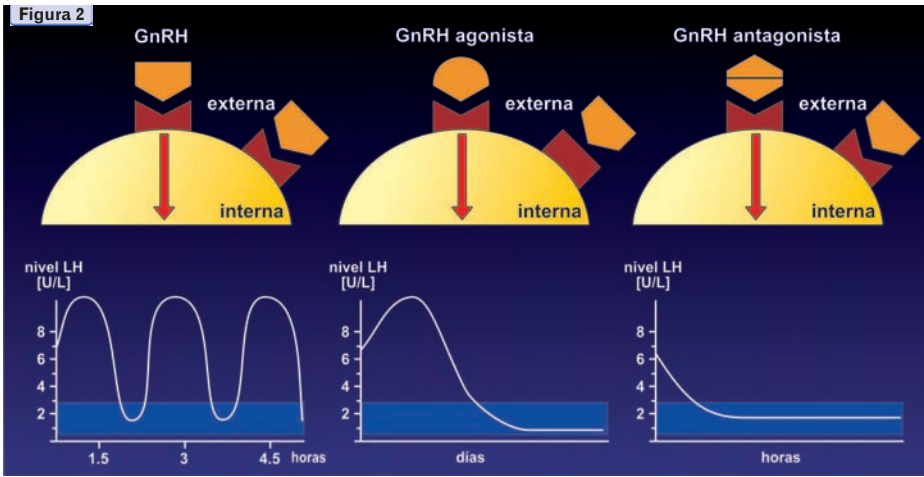
El **ciclo menstrual** es controlado por los folículos en crecimiento a través de la secreción de esteroides y péptidos que actúan sobre el hipotálamo y la hipófisis. En respuesta a estas hormonas, el hipotálamo regula la secreción de las gonadotropinas (FSH y LH) aumentando o disminuyendo la secreción de la GnRH.

El hipotálamo **secreta la GnRH en forma pulsátil** lo que determina que la liberación de gonadotropinas (Gn) sea también en forma discontinua. Las diferentes influencias que recibe el hipotálamo modulan la secreción de la GnRH que varía en frecuencia y amplitud. La frecuencia de dicha secreción está regulada por un grupo de neuronas hipotalámicas a través de un mecanismo aún no bien conocido. Las hormonas ováricas, en forma directa o indirecta, ejercen una influencia importante en la frecuencia con que se liberan las Gn, en especial la LH.

La secreción pulsátil de la GnRH es de fundamental importancia para la secreción y acción biológica de las Gn. La administración exógena de GnRH, o sus análogos en forma continua, produce una disminución del número de receptores en la hipófisis, ocasionando su **desensibilización**.⁽⁶⁾

La síntesis y secreción de Gn por parte de la hipófisis se produce en respuesta a la estimulación de receptores acoplados a proteína G, mediante la vía de la fosfolipasa C – trifosfato de inositol.

Los receptores de GnRH no solo se han identificado en la hipófisis, sino también en los folículos ováricos y en los testículos, aunque aún no está clara su función. También han sido identificados en el endometrio y en el embrión.



Esquema de la acción de la GnRH natural, liberada en forma pulsátil, luego los Agonistas de la GnRH con su efecto "flare up", y los Antagonistas de la GnRH con su efecto depresor inmediato. (Tomado de Tresguerres)⁽⁷⁾

Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) se inyecta una nueva dosis. También, a partir de ese momento es posible administrar 0.25 mg diarios de GnRHant, hasta el día de la HCG.

El protocolo de *dosis múltiples* (Diedrich y col.) o protocolo de Lübeck (Alemania) se basa en la administración del antagonista en dosis de 0.25 mg diarios, a partir del día 6° del ciclo estimulado y hasta el día que se inyecta la HCG incluido.

Otros protocolos de dosis múltiples que administran el antagonista cuando el folículo de mayor tamaño alcanza los 14 mm de diámetro, han demostrado obtener resultados similares al anteriormente mencionado, con la utilización de dosis menores de antagonistas.⁽¹³⁾

En casos especiales, como pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos o bajas respondedoras, el comienzo de la administración de antagonistas en forma fija el 6° día de estimulación puede llevar a la necesidad de cancelar el ciclo, por no haber un desarrollo folicular adecuado en etapas tan tempranas de la estimulación ovárica.

Recientemente, se ha sugerido que la administración de GnRHant conjuntamente con parches de estradiol en la fase lútea previa a la estimulación ovárica en bajas respondedoras, mejora los resultados de embarazos clínicos. Estos estudios retrospectivos deben ser confirmados con trabajos prospectivos y mayor número de casos.⁽¹⁴⁾

También se ha visto que los GnRHant pueden ser utilizados con éxito en ciclos de terapia hormonal sustitutiva para la preparación endometrial en ovodonación y transferencia de embriones criopreservados.⁽¹⁵⁾

Con la finalidad de lograr un mejor desarrollo folicular y por tanto, mejorar las tasas de embarazos y nacimientos en ciclo de inseminación intrauterina, se han diseñado protocolos que administran diariamente GnRHant cuando el/los folículos en crecimiento en HOC tienen 14 - 16 mm y hasta que el/los mismos alcanzan 18 mm o más en que se administra la HCG. El resultado de estos tratamientos es controvertido, ya que algunos autores muestran mejores tasas de embarazos con la incorporación de GnRHant, mientras otros estudios recientes, no han podido comprobar que este tipo de tratamientos mejoren los resultados.^(16, 17)

Se han destacado como ventajas de los antagonistas:

- menor duración de la estimulación con gonadotropinas,
- menores dosis totales y
- menor incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica.
- También se han señalado como ventajas, la ausencia del pico inicial de secreción de gonadotropinas (*flare up*),
- menor costo económico y
- la posibilidad de inducir la ovulación administrando un análogo agonista de GnRH.

Esta posibilidad se utiliza actualmente para minimizar el riesgo de desarrollo del Síndrome de Hiperestimulación ovárica (SHO), en las pacientes con alto riesgo de desarrollarlo.

Abreviaturas utilizadas:

- aGnRH:** Agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas
- FIV:** Fecundación in Vitro
- FIV/ICSI:** Fecundación in Vitro/ Microinyección Intracitoplasmática de Espermatozoides
- FSH:** Hormona Folículo Estimulante
- Gn:** Gonadotropinas
- GnRHant:** Antagonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas
- GnRH:** Hormona Liberadora de Gonadotropinas o Gonadotropinas
- HCG:** Gonadotropina Coriónica Humana
- HMG:** Gonadotropina Menopáusica Humana
- HOC:** Hiperestimulación Ovárica Controlada
- LH:** Hormona Luteinizante

factores de crecimiento indispensables para el adecuado desarrollo del ciclo celular. El bloqueo de receptores de GnRH en localizaciones periféricas (ovario, endometrio, embrión) podría comprometer el buen desarrollo folicular y endometrial.^(18, 19)

En todo caso, es de fundamental importancia aprender el uso correcto de estos fármacos antes de valorar su eficacia.

Vías de administración

La administración de los GnRHant debe realizarse por vía parenteral ya que la vía oral no es posible por la degradación que sufren en el tubo digestivo.

Se administran por vía subcutánea, en general en la pared abdominal inferior.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los aGnRH, a los GnRHant o a las hormonas peptídicas exógenas, mujeres posmenopáusicas, embarazo, lactancia, insuficiencia renal o hepática moderada y grave.

Precauciones

Alergia activa o historia conocida de alergia. Especial cuidado se debe tener con pacientes que presenten antecedentes de episodios alérgicos graves, puede constituir una contraindicación.

- Se autoadministra una vez al mes
- Misma eficacia que las pastillas anticonceptivas
- Baja y constante dosis hormonal, menos efectos secundarios
- Muy alta satisfacción de la usuaria

Anillo Mensual Anticonceptivo
NUVARING
 etonogestrel/etinilestradiol

Ginecólogos:
www.nuvaring.com
 Usuarías:
www.unavezalmes.com.uy



Av. Centenario 2989
 tresul@adinet.com.uy
 Una vez al mes 0800 8313

Reacciones Adversas

Reacciones de hipersensibilidad local en el sitio de inyección (*eritema, prurito, edema*), se presentan en el 9.4% de los casos, en general leves (se debe rotar el sitio de inyección). Raramente anafilaxia. Cefaleas. Náuseas. Síndrome de Hiperestimulación ovárica (*riesgo secundario a la HOC*).

Otras indicaciones de los GnRHant

Fuera del ámbito de la reproducción asistida, los GnRHant han mostrado beneficios en el tratamiento de la Endometriosis y el Cáncer de próstata.

Endometriosis

Los estudios realizados han demostrado que la administración de análogos y antagonistas de la GnRH en pacientes con endometriosis estadio I-II sometidos a FIV/ICSI (microinyección intracitoplasmática de espermatozoides) tienen similares resultados.⁽⁹⁾

Cáncer de próstata

El tratamiento en pacientes con cáncer de próstata y adenomas benignos con cetorelix ha demostrado una mejora de los síntomas obstructivos y disminución del riesgo quirúrgico, con la administración de 500 microgramos diarios subcutáneos durante 6 y 4 semanas de tratamiento respectivamente.⁽¹⁰⁾

Bibliografía

- Vanrell JA, Balasch J, Cívico S, Ballesca JL: Estado actual y perspectivas futuras de la Reproducción Asistida. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia 1993;20:48-56.
- Steppte PC, Edwards RG: Birth after reimplantation of a human embryo. Lancet 1978;2:366.
- Hoult IJ, de Crespigny LC, O'Herlihy C, Speirs AL, Lopata A, Kellow G, Johnston I, Robinson HP: Ultrasound control of clomiphene/human chorionic gonadotropin stimulated cycles for oocyte recovery and in vitro fertilization. Fertil Steril. 1981 Sep;36(3):316.
- Jones HW, Acosta AA, Andrews MC, Garcia JE, Jones GS, Mayer J, McDowell JS, Rosenwaks Z, Sandow BA, Veeck LL, et al. Three years of in vitro fertilization at Norfolk. Fertil Steril. 1984 Dec;42(6):826-34.
- Quintana J. Gonadotropinas Recombinantes en la Estimulación Ovárica. Proyecto fin de Mater. 2007.
- Parker K, Schimmer B. Hormonas hipofisarias y sus factores de liberación Hipotalámicos. En Godman & Gilman: Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Mc Graw Hill. 2007; 1489-1510.
- Tresguerres J. Antagonistas de la GnRH. Mecanismo de acción. Máster en Reproducción Humana.
- Chillik C. AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE GnRH EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA. Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. 22-33. 2006.
- Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertil Steril. 2007 Oct;88(4):832-9. Epub 2007 Apr 10.
- Gonzalez-Barcena D, Vadillo-Buenfil M, Gomez-Orta F, Fuentes Garcia M, Cardenas-Cornejo I, Graef-Sanchez A, Comaru-Schally AM, Schally AV. Responses to the antagonistic analog of LH-RH (SB-75, Cetorelix) in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. Prostate. 1994;24(2):84-92.
- Oehninger S. Ovulation induction in IVF. Minerwa Ginecol. 2011 Apr;63(2):137-56.
- Johnston-MacAnanny EB, DiLuigi AJ, Engmann LL, Maier DB, Benavida CA, Nulsen JC. Selection of first in vitro fertilization cycle stimulation protocol for good prognosis patients: gonadotropin releasing hormone antagonist versus agonist protocols. Reprod Med. 2011 Jan-Feb;56(1-):12-6.
- Bosh E, Labarta E. Antagonistas de la GnRH. En: Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Mc Graw Hill. 2008:199-208.
- Ata B, Zeng X, Son WY, Holzer H, Tan SL. Follicular synchronization using transdermal estradiol patch and GnRH antagonists in the luteal phase: does it increase oocyte yield in poor responders to gonadotropin stimulation for in vitro fertilization (IVF)? A comparative study with microdose flare-up protocol. Gynecol Endocrinol. 2011 Apr 15. [Epub ahead of print].
- Giles JM, Simón C, Remohi J, Pellicer A. Empleo de antagonistas de la GnRH en la preparación endometrial en el programa de donación ovocitaria. Premio Merck Serono 2008/09.
- Bakas P, Konidaris S, Liapis A, Gregoriou O, Tzanakaki D, Creatsas G. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonist in the management of subfertility couples with intrauterine insemination and controlled ovarian stimulation. Fertil Steril. 2011 May;95(6):2024-8. Epub 2011 Feb 19.
- Cantineau AE, Cohen BJ, Klip H, Heineman MJ; The Dutch IUI Study Group Collaborators. The addition of GnRH antagonists in intrauterine insemination cycles with mild ovarian hyperstimulation does not increase live birth rates--a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Hum Reprod. 2011 May;26(5):1104-1111. Epub 2011 Feb 20.
- Kolibanakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroye P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotropins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2006 Nov-Dec;12(6):651-71. Epub 2006 Aug 18.
- Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. Hum Reprod. 2000 Jun;15(6):1211-6. Review.



UN CONSULTORIO DIFERENTE ¿QUÉ LE OFRECE C.M.E.?

- Alquiler de Consultorios totalmente equipados, con teléfono.
- Reserva de horas, centralizadas a través de red de computación y atención personalizada de sus llamadas.
- Doce líneas telefónicas, con equipo centralizado y derivado en cada consultorio.
- Línea de Fax y página web.
- Ubicación preferencial, en zona intermedia entre el centro y la costa, en lugar no tarifado sin dificultades de estacionamiento y con loccomoción desde todos los puntos de Montevideo.
- Sectores para asistencia mutua y sector exclusivo de asistencia privada.
- Horario extenso, de 08 a 20 y posibilidad de continuar la consulta hasta las 22 hs.

Mencionando este aviso cada 3 hs la 4ª es gratis

Acevedo Díaz 1024 Tel. 2401 66 86 Fax 2408 60 43