



Antagonistas: de la fisiología a la reproducción asistida

Fernando Neuspiller,* Patricia Ayon,* Ernesto Gallardo*

RESUMEN

El objetivo de esta publicación es revisar detalladamente los efectos biológicos y clínicos de un fármaco relativamente nuevo antagonista de la GnRH. Este medicamento ha tenido importante incremento de consumo desde su aparición en el mercado. Aquí se evalúan sus características y las diferentes estrategias de aplicación; con base en ello se analizan los resultados en procedimientos de reproducción asistida.

Palabras clave: antagonistas de la GnRH, aplicación, reproducción asistida.

ABSTRACT

The objective of this article was to make a detailed review of the biological and clinical effects of a relatively new medication: the gonadotropin-releasing hormone antagonists. The GnRH antagonists have had an increasingly consumption since their release in the last three years. This review will discuss current strategies and potential applications for the GnRH antagonists. According to this, results on assisted reproduction procedures will be analyzed.

Key words: GnRH antagonists, application, assisted reproduction.

RÉSUMÉ

L'objectif de cette publication a été celui de mener une révision détaillée sur les effets biologiques et cliniques d'un médicament relativement nouveau, comme les antagonistes de la GnRH. Ce médicament a eu un incrément dans sa consommation depuis son apparition sur le marché. Ici, on évalue ses caractéristiques et ses différentes stratégies d'application ; sur la base de cela, on analyse les résultats dans les procédés de reproduction assistée.

Mots-clé : antagonistes de la GnRH, application, reproduction assistée.

RESUMO

O objetivo desta publicação foi realizar uma revisão minuciosa dos efeitos biológicos e clínicos dum fármaco relativamente novo, como os antagonistas da GnRH. Este medicamento teve um importante acrescentamento no seu consumo desde sua aparição no mercado. Aquí avaliam-se suas características e as diferentes estratégias de aplicação; baseando-se neste, analizam-se os resultados em procedimentos de reprodução assistida.

Palavras chave: antagonistas da GnRH, aplicação, reprodução assistida.

A pesar de que la primera fertilización *in vitro* se realizó con un ovocito obtenido de un ciclo natural, en la actualidad la mayor parte de los ciclos de FIV/ICSI utilizan hiperestimulación

ovárica controlada. El objetivo de esta última es maximizar el número de ovocitos fertilizables obtenidos al tiempo de la captura ovocitaria. En un inicio la hiperestimulación ovárica controlada se realizaba mediante la administración de gonadotropinas exógenas, solas o en combinación con citrato de clomifeno. A pesar del estricto monitoreo del crecimiento folicular (por ultrasonido y determinaciones séricas de estradiol), del 10 al 25% de los ciclos eran cancelados debido a un pico endógeno de LH con luteinización prematura. Durante los inicios y a mediados de la década de 1980, con el conocimiento de

* Instituto IMER, León, Guanajuato.

Correspondencia: Dr. Fernando Neuspiller. Instituto IMER. Calzada de los Héroes núm. 103, Zona Centro, CP 37000, León, Guanajuato, México.

Recibido: enero, 2005. Aceptado: marzo, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

cómo la GnRH regula la secreción de LH y FSH, se logró sintetizar y comenzaron a utilizarse agonistas de GnRH. Esta hormona logra alcanzar un estado selectivo hormonal semejante al de una hipofisectomía transitoria y descarta el riesgo del pico prematuro de LH. Sin embargo, aunque no existían indicaciones específicas para el uso de los agonistas, éstos comenzaron a utilizarse en forma general en los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada para prevenir elevaciones prematuras de LH. Con su administración se consiguieron, mediante protocolos más flexibles, mayor cantidad de ovocitos, menores tasas de suspensión del tratamiento y, como resultado, mayores tasas de embarazo.

La GnRH es un péptido compuesto por 10 aminoácidos; se aisló y distinguió por primera vez en 1971. Es producida en el hipotálamo por neuronas localizadas, predominantemente en el núcleo arcuato, y liberada dentro de los capilares del sistema porta en manera de pulsos. En respuesta, en la glándula pituitaria se generan elevaciones pulsátiles de LH y FSH. En humanos el rango de frecuencia de los pulsos de liberación de GnRH es entre 70 y 220 minutos.

La GnRH se enlaza a receptores específicos de transmembrana en las células gonadotróficas de la pituitaria. Esto incrementa la síntesis de LH y FSH y eleva la concentración de gonadotropinas. La elevación pulsátil de GnRH es fundamental para la respuesta del gonadotropo, como reveló un estudio clásico de Knobil,¹ el cual indicó que la liberación continua de GnRH por la pituitaria durante tiempo prolongado inhibe la liberación de LH y FSH. Poco tiempo después de identificar la estructura de los GnRH se sintetizaron los análogos agonistas de la GnRH (aGnRH). Las modificaciones realizadas involucraron en particular las posiciones 6 y 10, y con ellas se lentificó la degradación del péptido por endo y exopeptidases.

Los antagonistas de GnRH tienen de 100 a 200 veces mayor afinidad de enlace para los receptores de GnRH que la molécula nativa.² La prolongada vida media de estos agentes (1 a 6 h) provee una señal más continua que las señales pulsátiles, por lo que su administración diaria resulta en una respuesta bifásica. Los antagonistas de GnRH inicialmente inducen la liberación de grandes cantidades de LH y FSH por la

pituitaria e incremento del número de receptores GnRH (regulación a la alta, efecto de *flare-up*). Además, en menos de una semana la administración diaria internaliza el complejo agonista/receptor y disminuye el número de receptores (regulación a la baja). Sumado a esto existe un desacoplamiento de la cascada de segundo mensajero de los pocos receptores que aún están disponibles. Este proceso se conoce como desensibilización y en la pituitaria esto se traduce en un efecto resistente estimulante de GnRH. Este fenómeno representa la base para el uso clínico de los agonistas, los cuales han sido eficaces en los trastornos en que se desea la supresión de las gonadotropinas y de los esteroides ováricos. El bloqueo de la pituitaria es completamente reversible al cese del tratamiento y el ciclo menstrual normal se re establece en tres a seis semanas. Los efectos supresores del tratamiento continuo con agonistas siempre van precedidos por una fase inicial estimulante, en la cual la LH y FSH se secretan en cantidades suprafisiológicas² en cerca de 12 h. Este efecto de *flare-up* incrementa cinco veces la FSH, diez veces la LH y cuatro veces el estradiol.

A diferencia de los antagonistas de GnRH el mecanismo farmacológico por el cual estos suprimen las gonadotropinas es diferente. Los antagonistas se enlanzan competitivamente al receptor y previenen la liberación endógena de GnRH, forzando este efecto estimulante en las células de la pituitaria. La secreción de gonadotropinas se reduce en horas. De esta manera, el mecanismo de acción depende del equilibrio entre la liberación endógena de GnRH y el antagonista; los efectos de los antagonistas son dosis dependiente.

Hasta la fecha existen dos antagonistas de la GnRH, ambos compuestos, ganirelix y cetrorelix, tienen modificaciones en las posiciones 1, 2, 3, 6 y 10; aunque ganirelix tiene modificaciones en la posición 8, no así cetrorelix.³ El promedio de vida media para una sola dosis de cetrorelix es entre 5 a 60 h y para ganirelix, después de la administración de una dosis única y de dosis múltiples, es de 13 a 16 h. Esto sugiere que la vida media del antagonista se incrementa en relación con la dosis administrada. Ambos compuestos pueden administrarse por vía subcutánea y parecen ser igual de potentes para suprimir las gonadotropinas; después de la administración la supresión completa puede verse en cuatro a ocho horas.³

POR QUÉ ANTAGONISTAS DE LA GNRH

Antes de que estuvieran disponibles, los antagonistas de la GnRH, aproximadamente 18% de los ciclos estimulados en programas de FIV se suspendían debido a un pico prematuro de LH. Con el uso de antagonistas de la GnRH el porcentaje disminuyó a cerca del 2%. Gracias a esto las tasas de fertilización y embarazo se incrementaron de manera notable.⁴ Varios esquemas de tratamiento con agonistas de la GnRH están en uso, incluido el protocolo largo, el cual produce marcada supresión de la pituitaria antes de iniciar la administración exógena de gonadotropinas; la utilización de antagonistas de la GnRH comienza en la fase lútea del ciclo previo al tratamiento. En los protocolos cortos y ultracortos los efectos del *flare-up* se usan junto con la regulación a la baja que ocurre después. En la actualidad el protocolo que se utiliza con mayor frecuencia y el más efectivo es el largo.³ Sin embargo, esto tiene algunas desventajas: 1) se requiere un largo periodo de tratamiento con los agonistas antes de que se supriman las gonadotropinas; 2) se necesitan altas dosis de gonadotropinas para alcanzar la maduración folicular, por la elevada supresión de la secreción de FSH por los agonistas de GnRH; 3) el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica se incrementa por las altas dosis de gonadotropinas usadas (SHEO); 4) a causa de la supresión en la secreción de gonadotropinas que todavía existe 10 a 12 días después de la administración del agonista, la función del cuerpo lúteo está deteriorada y se requiere la posterior complementación de fase lútea,⁵ y 5) la administración de antagonistas de la GnRH puede asociarse con efectos secundarios relacionados con la insuficiencia hormonal (como, bochornos y sequedad vaginal). Una ventaja importante del protocolo largo de aGnRH es que una vez lograda la supresión los ciclos pueden controlarse por completo, en términos de fecha de iniciación de la estimulación con gonadotropinas.

PROTOCOLOS DE APLICACIÓN

En 1991 Ditkoff y colaboradores⁶ reportaron que los antagonistas de GnRH (Nal-Glu) administrados durante un periodo corto pueden suprimir la ovulación

inducida a mitad del ciclo por el pico de LH. Este estudio demostró que los antagonistas de GnRH pueden prevenir temporalmente la elevación de LH; éste ha sido el objetivo del uso clínico de los antagonistas en los protocolos de inducción de ovulación para FIV. Varios protocolos de investigación han evaluado la dosis y el momento adecuado a partir del cual deben administrarse los antagonistas. Ganirelix y cetrorelix deben comenzar a aplicarse cuando los folículos superan los 14 mm y las concentraciones de estradiol están en aumento.

Para los procedimientos de fecundación *in vitro* ambos tipos de administración (dosis única o múltiple) han sido bastante estudiados.⁷ En un estudio inicial se administraron 5 mg de cetrorelix cuando las concentraciones plasmáticas de estradiol estaban entre 150 y 200 pg/mL, con folículos > 14 mm. La segunda inyección se aplicó 48 h después si es que el folículo no estaba listo para la administración de hCG. La utilidad de este esquema de dosis sugiere que podría ser benéfico si es que se incrementa el intervalo de aplicación y se disminuye la dosis. En un estudio realizado por Olivennes y colaboradores⁷ el día ocho del ciclo de estimulación se administró una dosis de 3 mg de cetrorelix y la segunda aplicación fue a las 72 h, en caso de que la hCG aún no se hubiera administrado. Este protocolo pudo prevenir el pico de LH en las 11 pacientes estudiadas. Cuando se han comparado dos diferentes dosis (3 y 2 mg) se ha demostrado que una sola dosis de 2 ó 3 mg de cetrorelix previene, por lo menos, durante tres días, la elevación de LH en todas las pacientes tratadas. Cuatro días después de la administración de antagonistas en el grupo de 2 mg se observó elevación de LH, lo cual sugiere que la dosis de 3 mg puede suprimir el pico de LH en los protocolos de dosis única.

En un estudio reciente se les administraron 3 mg de cetrorelix a 115 pacientes en el día siete de estimulación con hMG; en las mujeres en quienes las concentraciones de estradiol fueron menores de 400 pg/mL se postergó la aplicación. Si no se ponía la hCG después de cuatro días de aplicado el cetrorelix se administraba una dosis diaria de 0.25 mg hasta la puesta de hCG. El 8% de las mujeres recibieron una dosis adicional de 0.25 mg de cetrorelix y 2% dos dosis adicionales también de 0.25 mg; ninguna de las 115

pacientes experimentó el pico de LH en este régimen. Rongieres-Bertrand y colaboradores⁸ agregaron una sola dosis de cetrorelix para prevenir el pico prematuro de LH en ciclos naturales. Cuando las concentraciones plasmáticas de estradiol alcanzaron 100 a 150 pg/mL, con promedio del tamaño folicular entre 12 a 14 mm de diámetro, se administró una sola dosis de cetrorelix de 0.5 mg (n = 19 ciclos) ó 1 mg (n = 25 ciclos) y si en un promedio de 72 h no había ocurrido la ovulación se repitió la dosis. El pico de LH no se detectó en ninguna de las pacientes.

La administración diaria de diferentes dosis de cetrorelix fue otra línea de investigación de varios grupos. No se observó ningún pico prematuro de LH con la administración de 0.25 mg/día y la incidencia reportada de éstos con dicha dosis fue de 2%. Albano y Felberbaum⁴ reportaron dos grandes ensayos clínicos usando esta dosis. En su estudio prospectivo y al azar, 188 pacientes recibieron diariamente 0.25 mg de cetrorelix, iniciando desde el sexto día del tratamiento con hMG, y 85 pacientes recibieron dosis diarias de buserelina, administrada por vía intranasal; 96% de las pacientes en el grupo de cetrorelix y 91% en el grupo de buserelina llegaron al día de la inyección de hCG. El promedio de las concentraciones séricas de LH antes de la administración de los antagonistas fue más alto (no estadísticamente significativo) en el grupo de cetrorelix que en el grupo de buserelina. Sin embargo, las concentraciones séricas de LH alcanzadas fueron similares en los dos grupos después de la administración de cetrorelix. En el grupo de cetrorelix tres pacientes (1.6%) tuvieron pico prematuro de LH, con elevación paralela de progesterona después de haber iniciado la administración de dicho fármaco.

La administración diaria de diferentes dosis de ganirelix (0.0625 a 2.0 mg/día) ha sido bastante estudiada, iniciándose el día siete del ciclo menstrual. Estas dosis han ido incrementándose, incluido el día de administración de hCG. Durante el tratamiento con ganirelix sólo se apreció un pico de LH en el grupo de 0.25 mg/día. Se ha sugerido que la dosis mínima efectiva de ganirelix para prevenir el pico prematuro de LH es de 0.25 mg/día. Cuando se ha comparado su administración diaria (0.25 mg/día) con protocolos

largos de GnRH se ha observado que la incidencia de elevación de LH puede ser ligeramente mayor en el grupo de pacientes tratadas con dicho fármaco.

Existen pruebas de que las altas concentraciones de LH durante la fase folicular de los ciclos de estimulación ovárica tienen impacto negativo en las tasas de fertilización e implantación.⁹ Albano sugiere que cuando existen picos de LH, éstos afectan la calidad o madurez de los ovocitos y recalca la importancia de la administración temprana de antagonistas de GnRH.

El grupo *European and Middle East Orgalutran Study Group*⁹ ha sugerido que no existe diferencia significativa en los resultados de la FIV-TE si los antagonistas se administran durante el pico de la LH o antes del mismo.

En resumen, la administración de una sola dosis de cetrorelix y la dosis diaria de ganirelix previnieron el pico de la LH. Si se compara el régimen de dosis diaria versus dosis única el promedio de duración del tratamiento con cetrorelix es de cinco días y se calcula que la dosis total es de 0.25 mg/día vs 1.25 mg; es evidente que se utiliza menor cantidad de dosis total con la administración diaria que con la dosis única.

CARACTERÍSTICAS DEL CICLO

Para los regímenes que usan la administración de una sola dosis de cetrorelix, Olivennes y colaboradores⁷ reportaron que el promedio de ampolletas de hMG (27.7 ± 4.2) fue menor en comparación con el promedio de ampolletas administradas en poblaciones similares tratadas con aGnRH (38.3 ± 15.4).

En los protocolos en los que se realizó la administración diaria de cetrorelix el promedio de ampolletas de hMG fue entre 26 y 36 en diferentes estudios. En uno de los más importantes¹⁰ a 346 mujeres se les administraron 0.25 mg de cetrorelix al día. La mediana de duración del tratamiento fue de cinco días (promedio 5.7 días) y la media de ampolletas de hMG fue de 25.2, que se administraron en 10.4 días. Las concentraciones de estradiol llegaron a 1,544 pg/mL el día que se administró la hCG. El número de folículos con diámetro ≥ 20 mm fue de 2.4.

En conclusión, en los cinco estudios prospectivos y al azar, en los cuales se compararon los antagonistas de tercera generación con los protocolos largos de aGnRH,

se ha demostrado que los antagonistas disminuyen el número de ampolletas de gonadotropinas, acortan el periodo de estimulación y disminuyen las concentraciones de estradiol el día en que se administra la hCG.

EFFECTOS EN FASE LÚTEA

A menudo se observa deficiencia de fase lútea en las pacientes a quienes se les realiza hiperestimulación ovárica controlada con aGnRH. Se ha sugerido que la supresión prolongada de la pituitaria es un factor causante para que haya luteólisis temprana. Por tal motivo, la complementación de la fase lútea se administra rutinariamente.

Albano no dio soporte de fase lútea a sus primeras seis pacientes; sin embargo, como todas tuvieron sangrado a la mitad de la misma se agregó el soporte con progesterona en todos los procedimientos posteriores. En ninguna de estas pacientes se logró el embarazo. Se ha documentado que las concentraciones séricas de LH disminuyen en todas las pacientes después de la inyección de hCG, aunque se ha observado incremento progresivo de LH en las concentraciones normales después del día siete.⁵ Se ha sugerido que la administración de hCG tiene efecto directo en la pituitaria y que es responsable de la disminución de LH en la fase lútea temprana. Los autores concluyeron que la función del cuerpo lúteo permanece disminuida en los ciclos estimulados con cetrorelix, hMG y hCG. Tavaniotou y colaboradores¹¹ investigaron los efectos de los antagonistas GnRH en la fase lútea al comparar pacientes estimuladas con hMG más cetrorelix y pacientes estimuladas solamente con hMG para FIV. El soporte de fase lútea se realizó con hCG en ambos grupos. Las concentraciones séricas de LH en la fase lútea fueron bajas pero similares entre ambos grupos. Concluyeron que la supresión de las concentraciones de LH puede no sólo atribuirse a la administración de antagonistas de GnRH, sino que también la hCG puede ser parcialmente responsable.

De Jong y colaboradores¹² también han intentado eliminar el soporte exógeno de fase lútea. Utilizaron dos regímenes de estimulación que consistieron en iniciar el día cinco del ciclo con FSH recombinante, con 100 UI/día ó 150 UI/día, combinado con 0.25 mg de cetrorelix por día a partir del día ocho del ciclo.

Para la maduración ovocitaria se administraron 10,000 UI de hCG. Cuando se comparó con un grupo control de mujeres con ciclos regulares se observaron concentraciones bajas de FSH y LH en la fase lútea del grupo de pacientes tratadas, quienes no lograron embarazarse. Además, las concentraciones séricas de estradiol y progesterona en fase lútea estaban elevadas cuando se comparaban con el grupo control. El promedio de duración de fase lútea en las pacientes que no concibieron fue de 12 días, el cual no difirió de los controles. Se obtuvieron tres embarazos de 12 ciclos aspirados (la tasa de embarazo clínico por transferencia fue 33%). Los autores propusieron la probabilidad de que los antagonistas de GnRH no afectan de igual forma la subsecuente función del cuerpo lúteo. Desde el punto de vista teórico puede ser que la sustitución de hCG por LH recombinante o agonistas de la GnRH no altere el eje HPO, al igual que lo hacen las dosis elevadas de hCG. Esto podría obviar la necesidad de la complementación de fase lútea en los ciclos estimulados con antagonistas de GnRH.

EFFECTO EN LOS RESULTADOS DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Se han reportado tasas de embarazo (por trasferencia) superiores al 55% en estudios de FIV que utilizan gonadotropinas y antagonistas de GnRH.

Los resultados de los ensayos prospectivos y al azar se muestran en los cuadros 1 y 2.

En esos mismos estudios, el número de embriones obtenidos también fue más alto en los grupos de aGnRH (4.5 vs 6.0 y 5.4 vs 7.5).^{21,29}

Akman y colaboradores¹³ compararon los resultados de FIV-TE en pobres respondedoras estimuladas sólo con gonadotropinas y gonadotropinas más cetrorelix. El agregar cetrorelix no mejoró el número de ovocitos recuperados ni la proporción de ovocitos maduros recuperados.

Parece ser que en los procedimientos en que se utiliza cetrorelix se obtiene menor cantidad de ovocitos maduros y embriones que cuando se administran aGnRH, pero esta disminución no afecta la tasa de embarazo por transferencia.

Cuando se compararon los resultados de los tratamientos realizados con aGnRH vs ganirelix se observó

Cuadro 1. Resultados prospectivos y al azar con diferentes técnicas de reproducción asistida

	<i>Pico prematuro de LH</i> Antagonista N/n	Agonista N/n		<i>Número de ovocitos</i> Antagonista Media	Agonista Media
Albano, 2000	3/198	1/95		6	10.6
European Orgal, 2000	13/463	3/237		9.1	10.4
European Mid-east, 2001	1/226	0/111		7.9	9.6
Olivennes, 2000	0/126	1/43		9.2	12.8
North American	2/198	0/99		11.6	14.1

Cuadro 2. Resultados prospectivos y al azar con diferentes técnicas de reproducción asistida

	<i>Tasa de embarazo clínico</i> Antagonistas N/n (%)	Agonistas N/n (%)		<i>Abortos</i> Antagonistas	Agonistas
Albano, 2000	42/198 (21.2)	22/95 (23.1)		7/42	2/22
European Orgal, 2000	101/463 (21.8)	67/237 (28.2)		1/101	6/67
European Mid-East, 2001	73/226 (32.3)	40/111 (36.0)		3/73	3/40
Olivennes, 2000	26/126 (20.6)	11/43 (25.5)		4/26	3/11
North American	66/198 (33.3)	36/99 (38.3)		5/66	0/36

que en este último grupo se obtuvo un ovocito menos por aspiración, mientras que la tasa de fertilización y el número de embriones de buena calidad fueron comparables en ambos grupos. Las tasas de implantación y embarazo fueron más bajas en el grupo de antagonistas.

Los estudios relacionados con los resultados de los ciclos que usan embriones criopreservados sugieren que no hay efecto directo negativo de ganirelix en la calidad de ovocitos y embriones, y que las altas dosis de dicho fármaco no afectan de manera adversa el potencial del embrión de establecer un embarazo clínico en los ciclos de congelación-descongelación. Asimismo, no puede excluirse un efecto directo en el endometrio, ya que desde hace algunos años se sabe de la expresión de genes relacionados con los receptores para GnRH en este tejido y que la utilización de antagonistas podría modificarla.¹⁴ Estos hallazgos cuestionan la función de los antagonistas de GnRH en las células del tejido endometrial y extrapituitario.¹⁵

Nikolettos y colaboradores¹⁵ compararon los resultados de criopreservación de ovocitos humanos obtenidos con estimulación de la ovulación con hMG y cetrorelix con los resultados de ovocitos obtenidos por hiperestimulación ovárica controlada con hMG y triptorelina; los resultados fueron similares en ambos

grupos en términos de implantación y tasa de embarazo por transferencia.

POTENCIALES EFECTOS BENÉFICOS DE LOS ANTAGONISTAS DE LA GNRH

Uno de los mayores riesgos que existen en los procedimientos de reproducción asistida es el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). Algunos estudios han reportado, mediante ensayos prospectivos y al azar, que la utilización de antagonistas disminuye el riesgo de SHEO en comparación con los protocolos largos con aGnRH. Itskovitz-Eldor y colaboradores¹⁷ han sugerido que en los protocolos con antagonistas de GnRH una sola inyección de aGnRH semeja el pico de LH a mitad del ciclo, previniendo el síndrome de hiperestimulación ovárica en altas respondedoras.

En este estudio la hCG no se aplicó en ocho pacientes, debido a que tenían gran riesgo de manifestar dicho síndrome. En esas pacientes la ovulación se disparó con una sola inyección de 0.2 mg de triptorelina. Despues de la inyección de aGnRH se apreció que la elevación sérica endógena de LH y FSH tuvieron valor medio de 219 y 19 UI/L, respectivamente.

El promedio de ovocitos obtenidos fue de 23.4, de los cuales 83% fueron maduros. Ninguna de las pa-

cientes tuvo algún signo o síntoma de síndrome de hiperestimulación ovárica. Se obtuvieron cuatro embarazos clínicos mediante transferencia de embriones congelados (17% por transferencia).

EFFECTOS SECUNDARIOS

En un estudio clínico del año 2000¹⁰ 346 mujeres estuvieron en procedimiento de FIV, utilizando cetrorelix, y a ninguna se le tuvo que suspender por reacción alérgica, anafilactoide o por hipersensibilidad local u otras reacciones adversas. Las reacciones en el sitio de inyección se vieron en sólo 0.9% de las mujeres, aunque se reportó un caso de bochornos. La tolerabilidad de cetrorelix fue también excelente; sólo 25% de las mujeres tuvieron reacción transitoria en el sitio de la inyección. En tres ensayos clínicos⁹ 792 mujeres en ciclos de FIV habían sido tratadas con ganirelix y a ninguna se le tuvo que suspender el tratamiento por manifestar reacciones alérgicas, anafilaxia, hipersensibilidad local u otras reacciones adversas. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco se reportaron en 2 a 3% de las pacientes, e incluyeron: cefalea, astenia, náusea y fiebre.⁹ El porcentaje de las pacientes que tuvieron por lo menos una reacción local de moderada a grave (enrojecimiento, salivación, dolor o prurito) fue de 12, 20 y 2%, respectivamente, después de 1 h de administrar la dosis de ganirelix. En un estudio reciente controlado³ se reportaron tasas más bajas de reacciones adversas relacionadas con el medicamento y con reacciones en el sitio de la inyección en el grupo de pacientes tratadas con ganirelix que en el grupo manejado con aGnRH.

Ludwig¹⁸ reportó datos de embarazo, de nacimientos y de seguimientos de la cohorte más grande del mundo de niños mayores de dos años de edad, nacidos por FIV y en los que se utilizó cetrorelix. Se analizaron 208 embarazos después de trasferencias de embriones en fresco, que resultaron en 163 partos con 209 nacidos vivos; y 23 embarazos después de transferencia de embriones congelados, que resultaron en 16 partos con 18 nacidos vivos. El porcentaje de los ciclos con embarazos múltiples en transferencia de embriones en fresco y criopreservados fue de 26 a 13%, respectivamente. El porcentaje de embarazos ectópicos y heterotópicos ascendió al 4.5% en ciclos en fresco y

a 1% en ciclos criopreservados. También se han reportado tasas de parto por embarazo clínico de 78 y 70% en ciclos de transferencia de embriones en fresco y de embriones congelados, respectivamente. Todas estas tasas están en el rango esperado después de las técnicas de reproducción asistida.

Ludwig y colaboradores¹⁸ también han demostrado que los niños nacidos de ciclos de FIV y cuya estimulación fue con cetrorelix no tuvieron riesgo incrementado de malformaciones. La tasa de malformaciones mayores (3%) estuvo en el mismo rango que en el de la población en general e igual que en el de los niños nacidos después de ICSI (2 a 5%).

El desarrollo físico y mental normal de los niños de este estudio se observó después de los dos años de edad. Se concluyó que cetrorelix no tiene efectos deletéreos respecto a las características del nacimiento o en el adecuado desarrollo de los niños.

Una vez que el embarazo está establecido, el uso de los antagonistas de GnRH puede interferir con el eje HPO y romper la actividad del cuerpo lúteo.

Cuando se administraron ambos antagonistas, cetrorelix y ganirelix, a ratas preñadas y a conejos, desde el día seis de vida intrauterina hasta cerca del término de la preñez (la dosis administrada fue 0.4 veces mayor que la dosis humana, con base en el área de superficie), se incrementó la incidencia del parto prematuro y la pérdida gestacional. Ambos antagonistas parecen ser inocuos a la dosis que previene el pico prematuro de LH en la hiperestimulación ovárica controlada para FIV.

Los antagonistas GnRH están ahora disponibles para el uso clínico de las técnicas de reproducción asistida. Las ventajas en esta revisión han sido claramente expuestas por algunos autores. Los estudios aquí revisados señalan que el uso de aGnRH en ciclos de FIV es una alternativa aceptable. Estos estudios han documentado que ambas dosis son útiles para prevenir el pico de LH y que no tienen efectos deletéreos en los resultados de la FIV. El uso adicional en el desarrollo clínico versus protocolos de investigación ayudará a refinar su uso en subpoblaciones de pacientes específicas.

CONCLUSIONES

Los medicamentos aquí mencionados son inocuos y de fácil administración. Los antagonistas de la GnRH

demuestran tener más ventajas que los agonistas, porque para prevenir el pico de LH se requieren menos aplicaciones, 4 vs 15 inyecciones aproximadamente.

Por desgracia, los resultados de los estudios clínicos prospectivos y al azar no mejoran los resultados obtenidos con aGnRH, de hecho esto queda demostrado en el metaanálisis realizado por Al-Inany,¹⁹ en el cual se incluyen cinco estudios multicéntricos y al azar.

No se encontraron diferencias significativas relacionadas con la prevención del pico prematuro de LH. El número de ovocitos obtenidos fue consistentemente menor en las pacientes tratadas con antagonistas de GnRH y se correlacionó con la menor cohorte de folículos reclutados, la baja cantidad de gonadotropinas usadas y la corta duración de estimulación.

En relación con la cantidad de ovocitos y embriones obtenidos hubo tendencia a favor de los agonistas de GnRH. Junto con estos hallazgos, durante la estimulación con antagonistas de GnRH, las bajas concentraciones de estradiol sérico obtenidas apoyan la hipótesis de que los antagonistas GnRH interactúan con la programación mitótica de las células de la granulosa durante la foliculogénesis, la formación de blastómeras y el desarrollo endometrial. Asimismo, hubo reducción estadísticamente significativa de la tasa de embarazo en el grupo tratado con antagonistas. Dicha disminución se manifestó a pesar de transferir un número equivalente de embriones de buena calidad en ambos grupos. Estas observaciones cuestionan el impacto de los antagonistas de GnRH en el endometrio y la implantación.

En este estudio no se obtuvieron datos del grosor endometrial. De cualquier modo, el fomentar investigaciones controladas que incluyan biopsias endometriales podría brindar gran conocimiento de los posibles efectos de los antagonistas de GnRH en el desarrollo endometrial.

Al unir los resultados de los estudios se demostró que no hubo diferencia significativa en la reducción de la incidencia de hiperestimulación ovárica grave entre los tratamientos con agonistas y antagonistas.

No pudieron evaluarse las diferencias económicas entre los dos protocolos. Sin embargo, puede asumirse que la reducción significativa de la cantidad de gonadotropinas y la corta duración del tratamiento

con análogos de GnRH puede tener impacto directo en la reducción del costo del ciclo a favor del régimen con antagonistas.

Debe reevaluarse el uso de protocolo fijo en el que se inicia la administración de GnRH en un día específico del ciclo, con dosis preestablecidas. Se ha reportado que las concentraciones séricas de antagonistas tienen relación lineal inversa con el peso corporal. Por lo tanto, pueden requerirse dosis bajas para mujeres delgadas y dosis mayores para mujeres obesas.

El tiempo de administración de los antagonistas necesita manejarse más por el tamaño folicular que por las concentraciones de estradiol, considerando que el régimen con antagonistas debe ser flexible y no fijo. El pretratamiento con anticonceptivos orales puede valorarse en ciclos programados, lo cual es de importancia práctica para los médicos.

En conclusión, los protocolos fijos con antagonistas de GnRH facilitan protocolos cortos y simples para la estimulación ovárica en reproducción asistida.

En un intento por aplicar métodos de inducción de ovulación "amistosos", Engel y colaboradores²⁰ realizaron protocolos de inducción de la ovulación combinando clomifeno con hMG o rFSH, además de la aplicación de antagonistas. Sin embargo, observaron que existen muchos picos de LH (21.5%), por lo cual no aconsejan este método.

En el futuro las áreas de investigación deben ser los protocolos flexibles con antagonistas, mediante el ajuste de las dosis de antagonistas de GnRH y de acuerdo con las concentraciones de LH durante la estimulación y el peso corporal.

REFERENCIAS

1. Knobil E. The hypothalamic gonadotrophic hormone releasing hormone (GnRH) pulse generator in the rhesus monkey and its neuroendocrine control. *Hum Reprod* 1988;3(1):29-31.
2. Reissmann T, Felberbaum R, Diedrich K, Engel J, Comar-Schally AM, Schally AV. Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum Reprod* 1995;10(8):1974-81.
3. Felberbaum R, Diedrich K. Ovarian stimulation for *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection with gonadotrophins and gonadotrophin-releasing hormone analogues: agonists and antagonists. *Hum Reprod* 1999;14(Suppl 1):207-21.

4. Felberbaum RE, Ludwig M, Diedrich K. Clinical application of GnRH-antagonists. Mol Cell Endocrinol 2000;166(1):9-14.
5. Albano C, Grimbizis G, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Reissmann T, Van Steirteghem A, Devroey P. The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin-releasing hormone antagonist. Cetrorelix. Fertil Steril 1998;70(2):357-9.
6. Ditkoff EC, Cassidenti DL, Paulson RJ, Sauer MV, Paul WL, Rivier J, et al. The gonadotropin-releasing hormone antagonist (Nal-Glu) acutely blocks the luteinizing hormone surge but allows for resumption of folliculogenesis in normal women. Am J Obstet Gynecol 1991;165(6 Pt 1):1811-7.
7. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, de Ziegler D, Taieb J, Selva J, et al. The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an *in vitro* fertilization-embryo transfer program. Fertil Steril 1994;62(3):468-76.
8. Rongieres-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Taieb J, Hamamah S, et al. Revival of the natural cycles in *in vitro* fertilization with the use of a new gonadotropin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. Hum Reprod 1999;14(3):683-8.
9. European-Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GhRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod 2001;16:644-51.
10. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, et al. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. Hum Reprod 2000;15(5):1015-20.
11. Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Comparison of LH concentrations in the early and mid-luteal phase in IVF cycles after treatment with HMG alone or in association with the GnRH antagonist Cetrorelix. Hum Reprod 2001;16(4):663-7.
12. De Jong D, Macklon NS, Fauser BC. A pilot study involving minimal ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: extending the "follicle-stimulating hormone window" combined with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. Fertil Steril 2000;73(5):1051-4.
13. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. Hum Reprod 2000;15(10):2145-7.
14. Dong KW, Marcellin K, Hsu MI, Chiang CM, Hoffman G, Roberts JL. Expression of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene in human uterine endometrial tissue. Mol Hum Reprod 1998;4(9):893-8.
15. Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, Demirel LC, Riethmuller-Winzen H, Reissmann T, et al. Comparison of cryopreservation outcome with human pronuclear stage oocytes obtained by the GnRH antagonist, cetrorelix, and GnRH agonists. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;93(1):91-95.
16. Hernández ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the rubicon for GnRH antagonists. Hum Reprod 2000;15(6):1211-6.
17. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. Hum Reprod 2000;15(9):1965-8.
18. Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Felberbaum RE, Olivennes F, Albano C, Devroey P, et al. Health of 227 children born after controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization using the luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetrorelix. Fertil Steril 2001;75(1):18-22.
19. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. Hum Reprod 2002;17(4):874-85.
20. Engel JB, Ludwig M, Felberbaum R, Albano C, Devroey P, Diedrich K. Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins: a suitable approach to 'friendly' IVF? Hum Reprod 2002;17(8):2022-6.