

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Aplicaciones en ginecología de los antagonistas de LH-RH

José Ignacio Madero^{1,2,3}, *Óscar Eduardo Guerra*³, *Gabriel Barbosa*³, *Carlos Morán*⁴, *Pilar Gaitán*^{2,3},
Mabel Ávila^{2,3}, *Jesús Alberto Ruiz*^{2,3}

Recibido: Nov. 20/2000 - Revisado: Enero 29/2001 - Aceptado: Mayo 11/2001

RESUMEN

Las modificaciones a la LH-RH nativa produjeron la aparición de los análogos: agonistas cuyas aplicaciones en la medicina reproductiva han sido ampliamente estudiadas y los antagonistas de reciente estudio y aparición. Existen ciertas situaciones clínicas en las cuales lo que se necesita es una rápida supresión de la producción de las gonadotropinas endógenas, y por el efecto estimulador inicial del análogo no se logra. Los antagonistas causan una supresión inmediata de la producción de FSH y LH por un bloqueo competitivo de los receptores lo cual hace que su uso sea óptimo en los casos de inducción de ovulación mas técnicas de reproducción asistida. Otras de la indicaciones potenciales serían los casos en los que se requiere una supresión de la producción endógena de esteroides sexuales como el caso de la hiperplasia benigna de próstata, el cáncer de próstata y el cáncer de ovario, en los cuales ha demostrado una promisoría utilidad.

PALABRAS CLAVE: LHRH/ GnRH/ Antagonistas de GnRH/ Estimulación ovárica/ gonadotropinas/ tratamiento del cáncer/ miomatosis uterina.

ABSTRACT

The modifications to the native LH-RH produced the aparition of the analogs: agonist whose applications in the area of reproductive medicine has been shown to be safe and effective in the treatment of different diseases, and antagonist of recent studies and aparition. There are special situations in which we need a fast suppression of endogenous gonadotropin production, and by the initial stimulatory effect of the analog, it is not accomplished. The use of the LH-RH antagonist cause an immediate inhibition of FSH and LH by competitive blockade of the receptors, which makes their use optimal in the case of assisted reproduction technics and ovulation induction. Other potential indications would be those cases in which an endogenous suppression of the production of sex steroids is required, which is the case of benign protatic hiperplasia, prostate carcinoma, ovarian carcinomas in which they have demonstrated a promisory utility.

KEY WORDS: LHRH/GnRH/ GnRH Antagonist/ ovarian stimulation/ cancer treatment/ gonadotropins/uterine miomas.

INTRODUCCIÓN

La GnRH nativa juega un papel importante en el control de la funciones reproductivas de la mujer. Es liberada de manera pulsátil por las neuronas

hipotalámicas, se une a receptores específicos en los gonadotropos hipofisarios y produce un control de la secreción de las gonadotropinas, LH y FSH. Las modificaciones a éste decapeptido hacen parte del armamento médico ya que interfiere con la produc-

1 Director Científico Medifertil. jimadero@cable.net.co

2 MEDIFERTIL, Programa de Reproducción Asistida. Calle 127 # 28-75. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: www.medifertil.com

3 Profesores Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Javeriana.

4 Reproductive Biology and Endocrinology, Department of Obstetrics and Gynecology. The University of Alabama at Birmingham

ción de estas hormonas hipofisarias y así de la acción en el sitio efector. EL decapeptido GnRH fue aislado de extractos hipotalámicos y su secuencia de aminoácidos Pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-amide fue descrita por los grupos de Andrew Schally quien lo llamo LH-RH y Robert Guillemin quien la llamó LRF¹⁻³. Actualmente hay una tendencia a llamarlo nuevamente LH-RH por la elevada frecuencia de confusión con la GH-RH⁴.

El reemplazo o delección de diferentes aminoácidos dentro de la molécula original de GnRH, resultó en el descubrimiento de los agonistas de la GnRH que se caracterizan por su potencia para la liberación de las gonadotropinas. Cuando los agonistas son administrados continuamente, luego de una estimulación inicial, se produce el efecto opuesto: inhibición de la secreción de gonadotropinas y de esteroides sexuales. Los mecanismos de este efecto están basados en una desensibilización de los gonadotropos (células productoras de gonadotropinas) y una regulación baja (down regulation) de los receptores hipofisarios, que conduce a una hipofisectomía médica selectiva. Las modificaciones de la estructura del péptido GnRH han conducido a la aparición de potentes agonistas que se utilizan en el tratamiento del cáncer de próstata, de mama, y en muchas aplicaciones en endocrinología reproductiva e infertilidad⁵. La utilización de los agonistas en la estimulación ovárica ha mejorado los resultados en éste campo al reducir el numero de ciclos cancelados debido a la aparición de los picos de LH cuando se realizaban inducciones de ovulación a base de gonadotropinas de orina de mujer menopaúsica (hMG) para la Fertilización In Vitro (FIV). Al mismo tiempo afectaban negativamente la calidad de los ovocitos y embriones y las subsecuentes tasas de embarazo⁶. El uso de los agonistas de GnRH redujo la tasa de cancelaciones a menos del 2%, fue posible coordinar las inducciones de ovulación disminuyendo la tensión psicológica que se producía en los pacientes y en el equipo médico, y su empleo pasó a ser un esquema de primera línea en los programas de reproducción asistida⁷.

Actualmente se utilizan diferentes esquemas de administración de la GnRH en inducción de ovulación: el llamado protocolo largo, en el cual se inicia la aplicación desde la fase lútea del ciclo previo, entre los días 20 a 22 para conseguir una supresión total de la producción endógena de gonadotropinas, el protocolo corto y ultracorto que busca aprovechar el flare-up inicial de gonadotropinas para reclutar una mayor cantidad de ovocitos⁸. La estimulación ovárica utilizando los análogos de GnRH asociados a

gonadotropinas de origen urinario y mas recientemente de origen de técnicas de ingeniería genética (las llamadas recombinantes) ha demostrado ser altamente eficiente en los programas de técnicas de reproducción asistida⁹. De otro lado la desventaja que tiene la aplicación del protocolo largo de GnRH está en el mayor número de días de aplicación del medicamento así como el requerimiento de un mayor numero de ampollas de gonadotropinas (lo cual eleva los costos) y la obtención de un gran número de ovocitos al aspirar los ovarios. Lo anterior y debido a la alta tasa de fertilización que se obtiene con la utilización de la inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), independiente de la morfología espermática, no justifica la utilización de este tipo de protocolo largo en todas las pacientes, y mucho menos en las que se conoce que tienen una pobre respuesta como antecedente.

Así mismo, la pregunta sería como disminuir la complejidad y los costos de la administración prolongada de estos medicamentos¹⁰. El reducir la cantidad de gonadotropinas y el numero de ovocitos maduros (metafase II) pueden ser la metas de los tratamientos de inducción de ovulación, bajando los costos y los riesgos para los pacientes. Es aquí donde la introducción de los antagonistas de la GnRH o LH-RH abren nuevas posibilidades y opciones terapéuticas en el área de la endocrinología reproductiva.

Sin embargo, hay situaciones en las cuales se requiere de una supresión inmediata de la producción de las gonadotropinas, y no se logra, ya que existe un efecto negativo previo por la administración de los agonistas dado su efecto estimulante inicial y su relativo largo efecto en la exposición crónica (2-3 semanas) . De otro lado, los antagonistas, por su mecanismo de acción pueden producir una inhibición inmediata de la liberación de gonadotropinas, al unirse competitivamente a los receptores y bloquear la acción estimuladora tipo flare-up de la GnRH endógena en las células hipofisarias , los convierten en una nueva alternativa .

Hace 20 años se empezaron las investigaciones para sintetizar los antagonistas, mediante modificaciones en la estructura molecular de la GnRH nativa en las posiciones 1, 2, 3, y 8, y 10, con el inconveniente de ser inicialmente lipofílicos y por consiguiente producían una reacción edematogénica o anafilactoide, causada por la liberación de histamina principalmente¹¹.

La inclusión de nuevas sustituciones en los aminoácidos de la molécula de la GnRH ha conducido a la mejoría de los antagonistas, sin los efectos indeseables de la liberación de histamina. Dos de

estos compuestos, el Cetrorelix y el Ganirelix han sido probados en estudios clínicos y han demostrado seguridad y eficacia, siendo su principal efecto la inhibición inmediata de la secreción de las gonadotropinas y así de la producción gonadal de esteroides sexuales¹²⁻¹⁵.

QUÍMICA

En la actualidad los más utilizados son los de tercera generación, cuyos exponentes más representativos son el Cetrorelix y el Ganirelix. El Cetrorelix fué sintetizado en la Universidad de Tulane en 199011 y es el resultado de una modificación a la secuencia nativa de LHRH mediante la inclusión de 5 aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 6, y 10 en el caso del Cetrorelix y una adicional en la 8, en el Ganirelix, los cuales están en una configuración no-D (Tabla 1). Los grupos terminales amino y acetil le dan estabilidad y son mandatorios para completar la actividad antagonista. Hay una tendencia a la agregación y a la formación de gel, así como a los fenómenos de absorción en general, los cuales fueron reducidos manejando el péptido en una solución acuosa para transferirlo antes de la liofilización¹⁵.

ESTABILIDAD

Los péptidos están sujetos a hidrólisis, oxidación, foto descomposición, y proteolisis enzimática dentro de otros procesos. El Cetrorelix es un péptido estable a una temperatura ambiente a un pH de 7.0 durante 21 días, con una descomposición significativa a valores de pH mas altos o mas bajos. Es resistente a la oxidación con H₂O₂ en condiciones

neutras. Almacenada en refrigerador a una temperatura entre 2-8°C permanece estable hasta 3 años. Una vez reconstituida la solución permanece estable hasta dos días¹⁵. Además es altamente resistente a las enzimas degradantes como la quimi tripsina, pronasa y nargasa hasta por lo menos 50 horas a 37°C. Esta es una característica que lo diferencia de los agonistas que se degradan en pocas horas. Es debida a la presencia de Citrulina en la posición 6¹⁶.

EL RECEPTOR Y EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LA LHRH

La LHRH se une a receptores específicos en el gonadotropo hipofisiario, los cuales son regulados por la misma LHRH o por otras hormonas. Esa regulación determina la actividad biológica de esas células. La activación de esos receptores conduce a la generación de diversas señales moleculares de transducción que inician la exocitosis de gonadotropinas y están involucradas en la expresión de RNAm de FSH y LH. Las modificaciones en ciertos aminoácidos de la LHRH nativa han conducido a la aparición de los agonistas y antagonistas¹⁷. Los estudios del receptor se han realizado clonando una línea de células gonadotrópicas alfaT3-1 de un ratón. El Receptor-LHRH cDNA codifica una proteína de 327-328 aminoácidos con siete dominios putativos diseminados por la membrana, característico de la familia de los receptores que unen las proteínas G. El receptor LHRH pierde el carboxi terminal intracelular. La presencia de varias transcriptasas brindan la posibilidad de que existan otras formas funcionales alternativas de receptores de LHRH. Usando agonistas radiomarcados se ha podido caracterizar los sitios de unión específicos. El análogo

Tabla 1.
Secuencia de aminoácidos de LHRH y los antagonistas

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LHRH	Glu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly-NH2
Cetrorelix	AcD-Nal	D-Phe	D-Pal	Ser	Tyr	D-Cit	Leu	Arg	Pro	D-Ala-NH2
Ganirelix	AcD-Nal	D-phe	D-Pal	Ser	Tyr	D-hArg	Leu	L-hArg	Pro	D-Ala-NH2
Nal-Glu	AcD-Nal	D-phe	D-Pal	Ser	Arg	D-Glu	Leu	Arg	Pro	D-Ala NH2
Antide	AcD-Nal	D-phe	D-Pal	Ser	NicLys	D-NicLys	Leu	Lys	Pro	D-Ala NH2
Azaline B	D-Nal	D-Phe	D-Pal	Ser	Phe	D-Phe	Leu	Lys	Pro	D-AlaNH2
Antarelix	D-Nal	D-Phe	D-Pal	Ser	Phe	D-Heit	Leu	Lys	Pro	D-Ala NH2

se une al receptor con una constante de disociación de 0.20nM en la rata y de 0.32 a 4.8 nM en el tejido hipofisiario humano. El total de número de sitios de unión es de 0.31 pM/mgr(18-20).

La regulación del número de receptores está dada por la presencia de LHRH dependiente de la dosis y el tiempo. Al inicio de su administración se produce una disminución inicial de los receptores, seguidas por un incremento prolongado. La exposición continua del gonadotropo a concentraciones elevadas de LHRH produce una disminución de los sitios de unión. De otro lado, se ha postulado una regulación independiente del número de receptores y de los niveles de RNAm, lo cual sugiere una regulación post-transcripcional homóloga del receptor. Sin embargo, también se ha encontrado al mismo tiempo acciones de LHRH y de sus agonistas dependiente del tiempo y de la dosis en el número de receptores y los niveles de RNAm¹⁹.

Una vez se une LHRH o sus análogos al receptor, el complejo es internalizado vía endocitosis, entra en disociación seguido por degradación del ligando y el reciclamiento parcial del receptor. En esto se diferencia del antagonista, que permanece unido a la superficie de la célula por largos periodos. La endocitosis del complejo receptor ligando no es necesaria para la secreción inducida por LHRH. Además, la desensibilización del gonadotropo por los agonistas puede disociarse del proceso de internalización¹⁹ (Fig. 008i01).

La regulación del receptor puede ser heteróloga también, como se ha logrado demostrar en los cultivos de células de hipófisis anterior de animales, donde se ha observado un incremento de los receptores en presencia de estradiol durante largos periodos, y una disminución luego de exposición por tiempos cortos. Estos efectos pueden ser responsables de los efectos del estradiol en la secreción de gonadotropinas inducida de por la LHRH. De otro lado, la progesterona tiene un efecto estimulador en los receptores de LHRH, mientras que los esteroides ejercen una acción inhibitoria.

Los péptidos gonadales activina A y folistatina son también reguladores de los receptores de la LHRH. La activina A puede modular la respuesta del gonadotropo a la LHRH, mediante un aumento de la expresión de LHRH-R, acción que es antagonizada por la folistatina. Varias moléculas segundos mensajeros de las vías de transducción de las señales de LHRH, también están involucradas en la regulación del receptor.

SEÑALES DE TRANSDUCCIÓN DE LHRH

Los mecanismos de acción de la LHRH se han podido entender gracias a los estudios realizados en las señales de transducción.

Una vez que llega la LHRH se activa el receptor incrementando la actividad de la Fosfolipasa C, que produce un rompimiento del fosfoinositol, lo cual genera fosfatos de inositol y diacilglicerol. La producción de fosfatos de inositol se encuentra modulada por estradiol y progesterona. Uno de los fosfatos de inositol, el 1,4,5-trifosfato se une a canales intracelulares específicos del receptor liberando Ca²⁺⁺ del retículo endoplasmático.

De otro lado, LHRH induce un incremento bifásico de la concentración intracelular de calcio dosis/dependiente semejando la producción de los inositoles trifosfatos. A mayores niveles de llegada de LHRH se produce un aumento en la frecuencia de las oscilaciones del calcio, las cuales están influenciadas por la presencia de estradiol y progesterona. El mecanismo que media la acción de los esteroides ováricos sobre las señales de calcio se sitúa distalmente a la producción de fosfatos de inositol, ya que los efectos esteroideos sobre la producción de fosfatos de inositol inducidos por agonistas y los incrementos de calcio intracelular no son necesariamente paralelos²¹⁻²³.

La LHRH produce un vuelco del fosfatidilinositol que resulta en la en la producción de fosfatos de inositol y diacilglicerol. El diacilglicerol activa la proteinkinasa C. Los activadores de la proteinkinasa C inducen la secreción de LH por parte del gonadotropo, mientras que los inhibidores llevan a una respuesta secretoria reducida a la LHRH. Estudios en ratas han demostrado la expresión de diferentes isoenzimas de la proteinkinasa C en los gonadotropos, a saber, alfa, beta II, delta, epsilon y z. Alfa y beta median respuestas exocíticas. La proteinkinasa C activa la expresión de genes para las fracciones beta de LH y FSH. Los esteroides también influyen la actividad de la proteinkinasa C y la liberación de gonadotropinas inducida por los ésteres del forbol, lo que indica que esta vía de transducción de la señal se encuentra involucrada en la modulación esteroidea de la exocitosis de los gonadotropos mediada por LHRH²⁴⁻²⁵.

Ha sido descrito el aumento de cAMP y cGMP en respuesta a la LHRH. A pesar de ser controversial, el cAMP parece tener un rol en la sensibilización del gonadotropo a la LHRH. La producción de cAMP puede aumentarse por el estradiol, y este efecto puede mediar la acción estimuladora del estradiol sobre la secreción de LH inducida por LHRH¹⁹.

Las proteinkininas mitógeno activadas (MAPK) se encuentran involucradas en la transmisión de señales de crecimiento extracelular y señales de diferenciación dentro del núcleo celular. Ha sido recientemente demostrado que algunos receptores proteína G acoplados pueden activar MAPK y que MAPK puede estar también involucrada en señales no proliferativas. MAPK puede ser también activada por la proteinkinasa C, dado que la activación de MAPK inducida por LHRH se encuentra bloqueada en células depletadas de proteinkinasa C¹⁹.

El ácido araquidónico persé y sus metabolitos dependientes de la lipooxigenasa inducen la liberación de LH por parte del gonadotropo, teniendo así el ácido araquidónico y los leucotrienos funciones de segundos mensajeros²².

DESENSIBILIZACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GONADOTROPINAS

Para el mantenimiento de la secreción y biosíntesis de gonadotropinas es necesaria la liberación pulsátil de LHRH hipotalámica. La exposición sostenida del gonadotropo a altas concentraciones constantes de LHRH reduce la respuesta celular frente a estímulos subsiguientes con LHRH. Esto se conoce como desensibilización homóloga y es el principal mecanismo de acción de los análogos de la LHRH. El mecanismo exacto de la desensibilización homóloga es

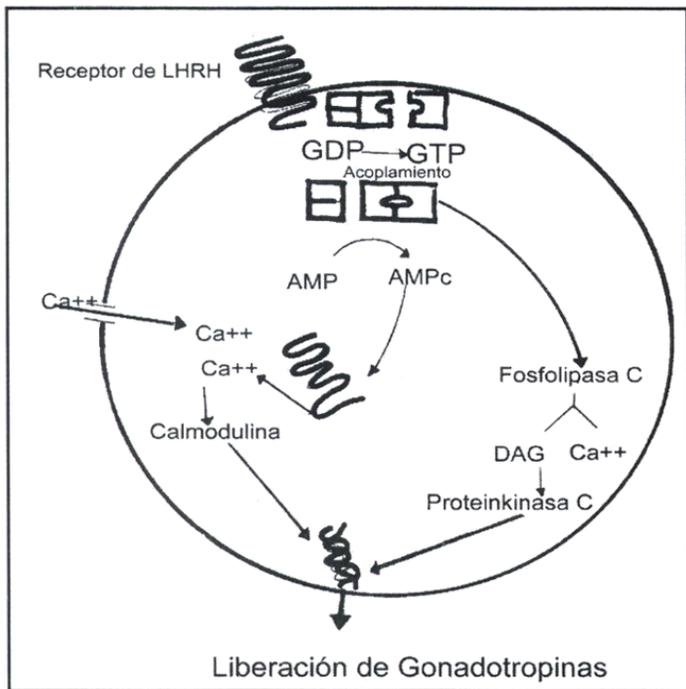


Figura 008i01

Mecanismos de acción de la LHRH a nivel del Gonadotropo

desconocido pero comprende: 1- Desacoplamiento del receptor de su proteína G reguladora; 2- Pérdida de receptores; 3- desensibilización de la vía de la proteinkinasa C; 4- Depleción del pool de gonadotropinas; 5- Inactivación de canales de calcio; y 6- Reducción en la eficiencia para la movilización del calcio por los fosfatos de inositol¹⁷⁻¹⁹.

El LHRH se une a dos tipos de receptores de membrana en las células de la hipófisis, unas de baja y otras de alta afinidad. El LHRH es desplazado por el Cetorelix de ambos receptores que tiene una afinidad constante 5 veces mas para el receptor de baja y 1,4 veces mas para el segundo.

En resumen el mecanismo de acción de los antagonistas es dependiente de un equilibrio entre el nivel endógeno de GnRH y el agonista que se aplica, lo cual lo hace dosis dependiente, a diferencia de los agonistas.

FARMACOCINÉTICA

Por medio de análisis farmacocinético del Cetorelix se halló una vida media terminal luego de la inyección única subcutánea que tiene un rango de 5 a 10 horas²⁶. Con la administración de dosis mayores el Cetorelix puede alcanzar niveles detectables en sangre por periodos más prolongados. Posterior a la administración múltiple la vida media terminal calculada fue mucho mayor, de 20 a 80 horas. Basados en la vida media calculada de 80 horas, se pudo predecir que el punto de estabilidad era alcanzado después de 240-400 hrs. de administración, es decir, de 3 a 5 vidas medias²⁷.

En los estudios con Ganirelix, se demostró una vida media de eliminación de 13.7 a 16.2 horas luego de tratamiento subcutáneo por 7 días con 0.125 mg y 0.25 mg respectivamente.

SEGURIDAD

Durante la evaluación preclínica del Cetorelix se encontró que la dosis necesaria para producir liberación de histamina era mucho mayor que la concentración farmacológica plasmática efectiva. La inyección de Cetorelix en ratas a dosis de 1.5 mg /Kg no mostró reacción edematosa. Además el examen de los efectos sistémicos reveló que con inyecciones i.v. en dosis de 1 a 4 mg/Kg no provocaron cambios en las funciones cardiorrespiratoria y vascular.

Tampoco se observaron otros efectos colaterales en los estudios toxicológicos a largo plazo. Una variedad de cambios orgánicos relacionados con los efectos farmacodinámicos no demostraron ser progresivos o fueron morfológicamente y funcionalmente

reversibles al terminar el tratamiento. No se encontró tampoco toxicidad directa sobre el órgano blanco en experimentos de toxicidad con dosis subagudas, agudas o crónicas, ni potencial teratogénico o influencia en el desarrollo embrionario temprano, ni efectos sobre la implantación.

Los tests de mutagenicidad fueron inequívocamente negativos para mutaciones genéticas o aberraciones cromosómicas²⁷.

Lo estudios en los cuales se han utilizado diferentes dosis de Cetrorelix y Ganirelix han demostrado una buena tolerancia. Los eventos adversos reportados han sido leves, entre los que se incluyen cefalea, reacción local (eritema, prurito y ocasionalmente hematoma o dolor), fatiga, oleadas de calor. Las reacciones locales por la aplicación del medicamento en ocasiones llegaron a ser moderada y desaparecieron pocos minutos u horas luego de la aplicación. Ninguno de estos síntomas ha sido atribuible a la liberación sistémica de histamina^{12-13, 28-29}.

INDICACIONES

Hiperestimulación ovárica controlada en reproducción asistida

La utilización de gonadotropinas menopausiicas(hMG) y más recientemente la FSH recombinante seguidas de la gonadotropina coriónica humana cuando hay un adecuado número de folículos ováricos maduros han sido considerados de primera línea para las pacientes que necesitan técnicas de reproducción asistida. Tienen la desventaja de no poderse predecir la respuesta ovárica y la aparición de picos prematuros de LH que producen una mala calidad ovocitaria y aparición de niveles de progesterona que tienen un efecto negativo en el endometrio, lo cual reduce las tasas de embarazo y la cancelación de los ciclos³⁰. Por lo anterior se adicionaron los análogos de LHRH existiendo tres tipos de esquemas: el protocolo largo o fase lútea, el protocolo corto que se inicia el primer día del ciclo menstrual y el ultracorto por solo pocos días en las fase folicular temprana para pacientes con pobre respuesta a la inducción de ovulación.

El empleo de los antagonistas luego de los estudios iniciales fase II en los cuales luego de evaluar la seguridad y eficacia, se lograron establecer dos regímenes de administración: a) múltiples dosis de 0,25 mgrs s.c. las que se inician en el día 5 del ciclo menstrual y se suspenden el día de la administración de la hCG y b) dosis única de 3 mgrs s.c. que se aplica en el día 7 del ciclo menstrual. En las pacientes con respuesta lenta a la inducción de ovulación, puede ser

necesaria la aplicación de una dosis adicional antes de la administración de la hCG (31-33) (fig. 008i02).

La inhibición por parte del antagonista, de la liberación prematura de LH brinda la opción de la utilización de LHRH o de LH recombinante para la maduración final de los ovocitos y la ovulación ya que se encuentra preservada la respuesta hipofisiaria a la LHRH. Lo anterior es benéfico en aquellas pacientes que tienen alto riesgo de hiperestimulación ovárica o las que tienen síndrome de ovarios poliquísticos³³⁻³⁴. La tendencia actual a realizar estimulación ovárica mínima para los ciclos de reproducción asistida se ha visto beneficiada con la administración de los antagonistas, los cuales se aplican en una sola dosis de 0,5 a 1 mgr. s.c. en la fase folicular tardía cuando los niveles de estradiol se encuentran en promedio en 150 pgrs/ml y se ha logrado disminuir el número de ampollas de hMG a un promedio de 4,7, con una tasa de embarazo del 32% por transferencia³⁵. En los estudios comparativos entre los agonistas de LHRH en presentación de depósito y los antagonistas, los resultados han sido similares en cuanto al número de folículos en crecimiento, ovocitos en metafase II, tasa de fertilización y número de embriones de buena calidad³⁶⁻³⁸ observando una mejoría en las tasas de embarazos en los estudios más recientes³⁸. Con base en los datos actuales se ha demostrado que la utilización de los antagonistas de LHRH en las pacientes que son sometidas a técnicas de reproducción asistida, es segura, corta y bien tolerada.

Recientemente se han utilizado los antagonistas en las pacientes con antecedentes de pobre respuesta a la inducción de ovulación pero los resultados son similares a los del grupo control sin agonista³⁹⁻⁴⁰.

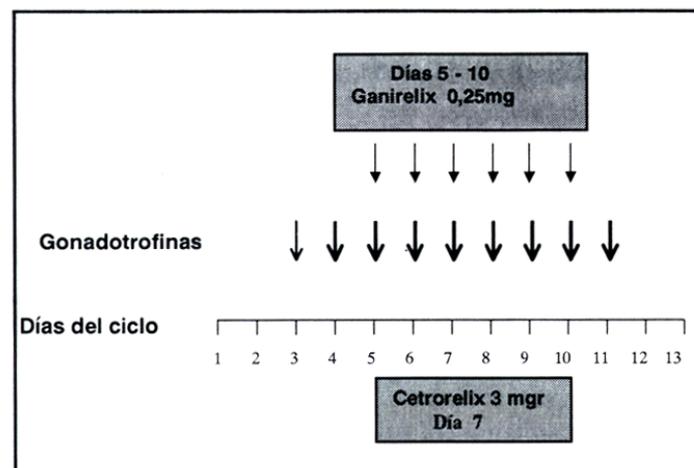


Figura 008i02

Esquemas de aplicación de los antagonistas en la inducción de ovulación en dosis única y dosis múltiple.

Miomatosis uterina

Entre las patologías más frecuentes en ginecología están la endometriosis y los leiomiomas uterinos caracterizadas por ser enfermedades dependientes de estrógeno en las que el uso terapéutico de agonistas de LHRH está bien establecido, estando en su contra el estímulo o flare-up inicial y la necesidad de inducir un estado de hipoestrogenismo total con concentraciones mínimas o nulas de estradiol. De ahí que la ventaja potencial del antagonista de la LHRH es obvia: produce una disminución más rápida de los niveles de FSH y LH. En cuanto a los resultados de los estudios piloto con Cetorelix muestran una reducción efectiva en el tamaño de los miomas, en un período de tratamiento más corto en comparación con el agonista LHRH y no fue necesaria la supresión total de los niveles de estradiol para lograr la disminución de tamaño de los miomas. Al igual que con los agonistas hay una disminución en el tamaño y en la vascularización del mioma lo cual hace más fácil su extirpación.

Su aplicación se puede hacer en dosis de Depósito⁴¹⁻⁴³.

Cáncer ovárico

Los estudios en tejido ovárico de pacientes con cáncer han demostrado que existen receptores para la LHRH y que son expresados en aproximadamente el 80% de los cánceres de ovario, asimismo existe evidencia que el crecimiento de las células receptoras positivas puede ser inhibido por análogos de la LHRH⁴³. A raíz de haberse demostrado que el Cetorelix era más activo que los compuestos agonistas en algunos modelos de cáncer de ovario, estudios en pacientes con enfermedad avanzada se iniciaron después del primer ciclo de quimioterapia, administrando dosis de 10 mg s.c. al día, dando como resultado en la gran mayoría remisión parcial o estabilización de la enfermedad. Dichos estudios se hallan en fase I-II en este momento⁴⁴.

CONCLUSIONES

La aparición de los antagonistas de la LHRH (Cetorelix y Ganirelix) y los estudios realizados en sus diferentes fases han demostrado unos efectos supresores de la LHRH los cuales son dependientes de la dosis y pueden ser inducidos inmediatamente luego de su administración, evitando el efecto de "flare-up" que se ve cuando se utilizan los agonistas. Sus efectos son reversibles y no teratogénicos, ni mutagénicos o que produzcan efectos de sensibilización.

Su empleo como coadyuvante en la inducción de ovulación hasta el momento ha demostrado ser seguro y eficaz, produciendo una adecuada inhibición de los picos endógenos de LH, lo cual posibilita su uso en el desarrollo folicular y permite la inducción de la maduración ovocitaria administrando el agonista.

Entre las ventajas observadas está la simplificación del procedimiento, la reducción del riesgo y tiempo de administración de los inductores, sobre todo en las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos o las pacientes con riesgo de presentar un cuadro de hiperestimulación ovárica. Así mismo han demostrado buenos resultados en las pacientes con antecedentes de mala respuesta a la inducción de ovulación en ciclos previos.

Sin embargo estos medicamentos y los protocolos en los cuales se utilizan, deben ser evaluados cuidadosamente para determinar cuál es el más adecuado en la estimulación ovárica para los casos de reproducción asistida.

Los estudios preliminares en los casos de miomatosis uterina han mostrado una excelente respuesta con disminución del volumen, y vascularización dentro de las primeras cuatro semanas del tratamiento.

La posibilidad de nuevos esquemas de tratamiento nos permitirá su empleo en una sola dosis semanal de 3 mgrs s.c. (Depot) lo cual facilitaría su administración por varias semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matsuo H., Baba Y., Nair R., et al. Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Comm.* 1971; 43: 1344-1339.
2. Burgus R., et al. Primary structure of the ovine hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor (LRF). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1972; 69: 278.
3. Arimura A. The backstage story of the discovery of LHRH. *Endocrinology* 1991; 129: 1687-1689.
4. Shally A. Use of GnRH in preference to LH-RH terminology in scientific papers. *Hum. Reprod.* 2000; 15: 2059-2061.
5. Conn PM., Crowley WF. Jr. Gonadotrophin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med.* 1991; 324: 93-103.
6. Loumaye E. The control of the endogenous secretion of luteinizing hormone by gonadotropin releasing agonist during ovaria hyperstimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990; 5: 357-376.
7. Macnamee MC., Howles CM., Edwards RG. Short term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment: prospective trial of a novel ovarian stimulation regimen for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989; 52: 264-269.
8. Smitz J., Ron-El R., Tarlatzis BC. The use of gonadotrophin-releasing hormone agonist for in vitro fertilization and other assisted procreation techniques: experience from three centres. *Hum Reprod* 1992; 7(suppl 1): 49-66.
9. Loumaye E., Porchet HC., Beltrami V et al. Ovulation induction with recombinant human follicle-stimulating hormone and

- luteinizing hormone. En Filicori Marco y Flamigni Carlo (eds), *Ovulation Induction. Basic Science and Clinical Advances*. Elsevier Science, The Netherlands, pp. 227-236.
10. Edwards RG., Lobo R. and Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1996; 11: 917-919.
 11. Bajusz S., Kovacs M., Gazdag M., et al. Highly potent antagonist of LH-RH free of edematogenic effects. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1988; 85: 1637-1641.
 12. The Ganirelix Dose-finding Study Group. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormones (Puregon). *Hum Reprod* 1998; 13: 3023-31.
 13. Oberyé J.L., Mannaerts B.M.J.L., Huisman J.A.M., Timmer C.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran). Part II. Dose-proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female volunteers. *Fertil Steril* 1999; 72: 1006-1012.
 14. Reissmann T.H., Felberbaum R., Diedrich K., Engel J., Comar-Schally A.M., and Schally A.V. Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum Reprod* 1995; 10: 1974-1981.
 15. Reissmann T., Engel J., Kutscher B., et al. The LHRH antagonist Cetrorelix. *Drugs Future* 1994; 19: 228-237.
 16. Pinski J., Yano T., Reissmann T., et al. Evaluation of the in vitro and in vivo activity of the L-, D-, L- and D-Cit6 forms of the LHRH antagonist Cetrorelix (SB-75). *Int J. Peptide Protein Res.* 1995; 45: 410-417.
 17. Conn P.M. and Crowley W.F. Gonadotropin releasing hormone and its analogs. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 93-103.
 18. Stojilkovic S.S., Reinhart J. and Catt K.J. Gonadotropin-releasing hormone receptors: structure and signal transduction pathways. *Endocr. Rev.* 1994; 15: 462-499.
 19. Kaiser U.B., Conn P.M., and Chin W.W. Studies of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) action using GnRH receptor-expressing pituitary cells line. *Endocr. Rev.* 1997; 18: 46-70.
 20. Horn F., Bilezikjian L.M., Perrin M.H., et al. Intracellular responses to gonadotropin-releasing hormone in a clonal cell line of gonadotrope lineage. *Mol. Endocrinol.* 1991; 5: 347.
 21. Stojilkovic S.S. and Catt K.J. Expression and signal transduction pathway of gonadotropin releasing hormone receptors. *Recent. Prog. Horm. Res.* 1995; 50: 161-205.
 22. Ortmann O., Ansari-Pirsarai B., Bloh P., et al. Modulatory actions of progesterone on gonadotropin releasing hormone induced arachidonic acid liberation from perfused rat pituitary cells. *Eur. J. Endocrinol.* 1996; 135: 626-630.
 23. Ortmann O., Felberbaum R., Eick F., et al. The GnRH antagonist Cetrorelix does not affect steroidogenesis of human granulosa lutein cells. *Exp. Clin. Endocrinol. (Suppl.)*, 1998.
 24. Naor Z. Signal transduction mechanisms of calcium mobilizing hormones: the case of gonadotropin releasing hormone. *Endocr. Rev.*, 1990; 11: 326-353.
 25. Ortmann O., Tilse B. and Emons G. Modulatory actions of estradiol and progesterone on phorbol ester-stimulated LH secretion from cultured rat pituitary cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1992; 43: 619-627.
 26. Behre H.M., Kliesch S., Puhse G., et al. High loading and low maintenance doses of a gonadotropin-releasing hormone antagonist effectively suppress serum luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1403-1408.
 27. Reissmann T., Schally A.V., Bouchard P., Riethmuller H., Engel J. The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 322-331.
 28. Duijkers I. J. M., Kipling C., et al. Single and multiple dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix in healthy female volunteers. *Human Reproduction*, 1998; 13: 2392-2398.
 29. Oberyé J.L., Mannaerts B.M.J.L., Kleijn H.J., Timmer C.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of Ganirelix (Orgalutran). Part I. Absolute bioavailability of 0.25 mg of Ganirelix after a single subcutaneous injection in healthy female volunteers. *Fertil. Steril.* 1999; 72: 1001-1005.
 30. Schmutzler R.K., Diedrich K. Basic and Clinical aspects of GnRH-agonist in reproduction. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1990; 32: 311-324.
 31. Olivennes F., Álvarez S., Bouchard P., et al. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix(r)) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mgr. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 2411-2414.
 32. Olivennes F., Fanchin R., Bouchard P., et al. Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) on day 8 of in vitro fertilization cycles: A pilot study. *Hum Reprod.* 1995; 10: 1382-1386.
 33. Felberbaum R., Diedrich K. Ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with gonadotrophins and gonadotrophin-releasing hormone analogues: agonist and antagonist. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 207-221.
 34. Sills Es., Levy D.P., Moomjy M., et al. A prospective, randomized comparison of ovulation induction using highly purified follicle-stimulating hormone alone and with recombinant human luteinizing hormone in in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 2230-2235.
 35. Rongières-Bertrand C., Olivennes F., Righini C., et al. Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 683-688.
 36. Olivennes F., Belaisch-Allart J., Empeire JC., et al. Prospective randomized controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000; 73: 314-320.
 37. Felberbaum R.E., Albano C., Ludig M., et al. and on behalf of the European Cetrorelix Study Group. *Hum Reprod.* 2000; 15: 1015-1020.
 38. The European and Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum. Rep.* 2001; 16: 644-651.
 39. Akman M.A., Ereden H.F., Tosun S., Bayazit N., Aksoy E., Bahceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum. Reprod.* 2000; 15: 2145-2147.
 40. Akman M.A., Erden H.F., Tosun S.B., Bayazit N., Aksoy E., Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 868-870.
 41. González-Barcelona D., Banuelos Álvarez R., Pérez Ochoa E., et al. Treatment of uterine Leiomyomas with LHRH antagonist Cetrorelix. *Hum. Reprod.* 1997; 12: 2028-2035.
 42. Felberbaum R., Germer U., Ludwig M., et al. Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 1660-1668.
 43. Schally A.V. LHRH Analogues: I. Their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides.* 1999; 20: 1247-1262.
 44. Emons G., and Schally A.V. The use of luteinizing releasing hormone agonists and antagonist in gynaecological cancers. *Hum. Reprod. Update.* 1994; 9: 1364-1379.