

SINOP. OBST. GIN.

Artículo original

Aplicación clínica en ginecología de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (Gn RH)

**Dr. Eduardo A. Gonzalez-Fabbrizzi**

**Key Words:** análogos GnRH, agonistas GnRH

Está bien establecido que el hipotálamo, particularmente la región de la eminencia media arcuata, produce y secreta la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), también conocida como hormona liberadora de LH (LhRH).

En el control de la secreción de GnRH participan varios neurotransmisores y estímulos neuromoduladores. La actividad secretora de las neuronas GnRH es de tipo pulsátil. La amplitud y frecuencia de los pulsos parecerían estar reguladas por catecolaminas y neuropéptidos. Dicho estímulo sobre la neurona GnRH se encuentra bajo la influencia de los controles retroalimentarios de las hormonas ováricas: estrógenos y progesterona.

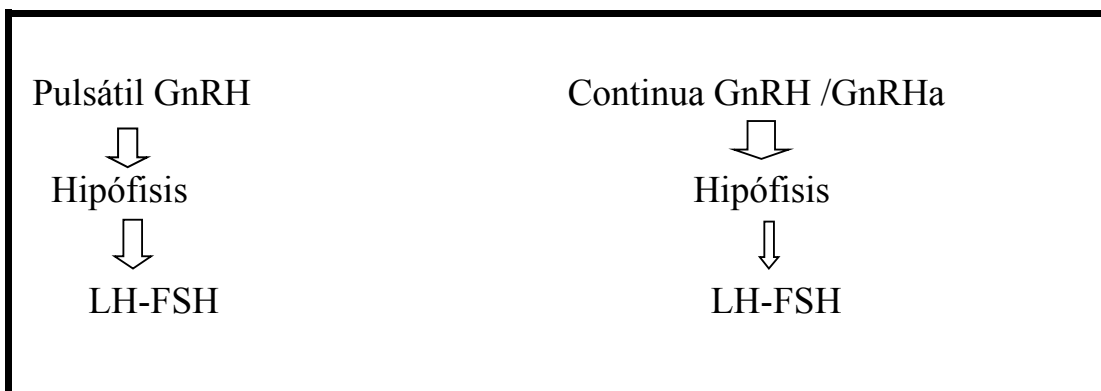
Los opioides hipotalámicos ejercen una influencia tónica inhibitoria sobre la liberación de GnRH. El efecto de retroalimentación negativa de las hormonas ováricas sobre la secreción gonadotrófica puede estar mediado en parte por un aumento de la acción inhibitoria de los opioides sobre las neuronas GnRH. Tanto la GnRH se une a receptores específicos ubicados en la adenohipófisis y estimula la síntesis y secreción de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH). Estas hormonas gonadotróficas estimulan la actividad folicular y la ovulación en los ovarios. Esta actividad secretora ocurre intermitentemente en sincronía aparente con la descarga pulsátil de GnRH, desde el hipotálamo,

es decir que la respuesta hipofisaria a la GnRH depende de la frecuencia de sus pulsos. Así, durante la fase folicular de ciclo, los pulsos son rápidos, frecuentes y de baja amplitud. Después de la ovulación la frecuencia de los pulsos cae lentamente y aumentan en amplitud.

La GnRH induce sus propios receptores y su número en la hipófisis cambia marcadamente bajo diferentes condiciones y refleja los cambios producidos en la secreción de GnRH por el hipotálamo.

Los agonistas GnRH (GnRHa) son agentes terapéuticos poderosos que trabajan porque un exceso de estimulación del receptor GnRH ubicado en la hipófisis anterior, causa un bloqueo en la secreción gonadotrófica la cual inhibe las funciones esteroideogénicas y gametogénicas. La carga continua de receptores a GnRH por la estimulación constante de GnRH resulta en una reducida síntesis y secreción de gonadotropinas, fenómeno conocido como "desensibilización" o "down regulation". (Figura 1)

-



### Figura 1. Desensibilización ó “down regulation”

Debido a que la hipófisis es intolerante a la estimulación crónica, constante con GnRH, la administración de agonistas GnRH provoca efectos paradójicos: primero hay un intervalo de estimulación hipofisaria que provoca la subsecuente respuesta esteroidogénica gonadal, luego, dependiendo de la dosis y frecuencia de administración, es inhibida la secreción de gonadotrofinas hipofisarias, lo que provoca una caída de la producción gonadal de hormonas esteroideas casi a cero. La primera etapa en casos de administración aguda a bajas dosis puede durar hasta 20 días. Cuando se administran dosis altas se acorta a 10 días. En caso de que la administración sea en forma crónica a bajas dosis puede haber escapes de FSH y LH, en cambio con altas dosis no se han obtenido tales escapes y el bloqueo es total provocando un cuadro clínico compatible con la castración.

### Estructura química

La molécula de GnRH consiste en 10 aminoácidos. Los aminoácidos 6 y 7 son los más vulnerables por las endopeptidasa hipofisarias. Su degradación ocurre habitualmente entre los aminoácidos 6 y 7 y entre el 9 y 10. Los aminoácidos 2 y 3 (histidina y triptofán) son responsables de la activación de los receptores hipofisarios. (Figura 2)

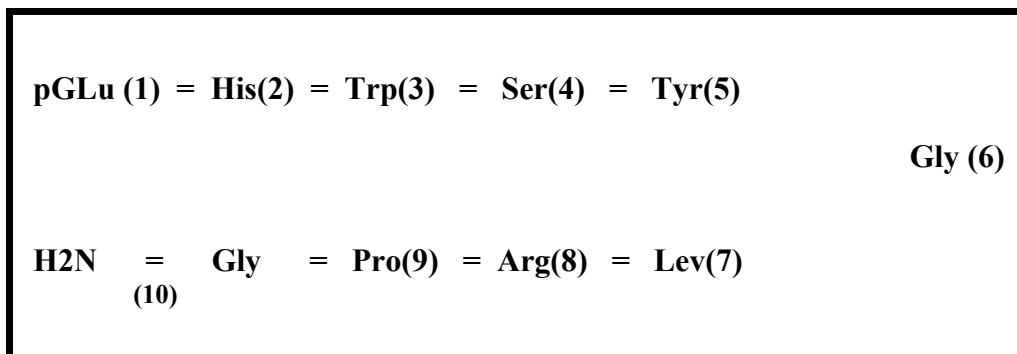


Figura 2. Estructura química GnRH

La producción sintética de GnRH y de los análogos GnRH comenzó al inicio de la década del 70. Andrew V. Schally en 1971 logró la síntesis del factor liberador de Gonadotrofinas (GnRH).

*Los análogos antagonistas* bloquean en forma inmediata (menos de 24 hs.) los receptores GnRH a nivel hipofisario provocando la caída brusca y rápida de las gonadotrofinas FSH y LH. Clínicamente han sido hasta la fecha poco utilizados por la intensa reacción alérgica que producen, a veces difícil de controlar. Sin embargo los avances en el desarrollo de estos fármacos harán que pronto estén incorporados definitivamente en la Clínica.

*Los análogos agonistas* son sintetizados por sustitución del aminoácido 6 de la cadena GnRH por un D-aminoácido y reemplazan el aminoácido 10 con un grupo etilamida (NH-Et). Esta sustitución provoca una disminución en su degradación por las peptidasas hipofisarias causando así una más extensa unión al receptor y una más prolongada estimulación en la liberación de LH y FSH. Esta reducida susceptibilidad a la degradación enzimática con una vida media mayor en plasma que la nativa GnRH provoca un aumento de la actividad fisiológica de estos

péptidos (entre 100/150 veces más). Se cree que la elevada afinidad de unión a los receptores GnRH es de mayor importancia que la reducida degradación en determinar la actividad biológica de estos agonistas.

Los agonistas más potentes y de acción prolongada fueron originariamente desarrollados para ser usados en el tratamiento de la anovulación. Sin embargo, estos potentes agonistas provocaron paradójicamente efectos antirreproductivos ya que estimulan inicialmente la liberación de FSH y LH pero su administración continua provoca el

fenómeno de desensibilización o *down regulation* antes descrito con la disminución en la secreción de gonadotrofinas hipofisarias.

Algunos de los análogos agonistas más comúnmente utilizados se resumen en la figura 3.

GnRH: pGlu - His - Trp - Ser - Tyr - Gly - Leu - Arg - Pro - Gly - NH <sub>2</sub>	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Análogo						D.Ala				-NH <sub>2</sub>
						D.Ala				-NH <sub>2</sub>
Leuprolide (Lupron)						D.Leu				-NH <sub>2</sub>
Buserelin (Suprefact-Receptal)						D.Ser (tbu)				-Aza - Gly
Nafarelin						D.Nal (2)				
Histerelin						D.His (Bzl)6				-NH <sub>2</sub>
Goserelin						D.Ser (tbu)				-Aza - Gly

**Figura 3. Estructura química de algunos análogos agonistas.**

**Vías de administración - Dosis**

La estructura de la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) fue determinada al inicio de la década de 70. Inmediatamente después se desarrolló el primer análogo agonista (GnRH). En 1976 se realizaron las primeras experiencias clínicas con el análogo acetato de leuprolide, el cual pudo ser usado con éxito para el bloqueo del eje hipotálamo-hipofisario en pacientes con enfermedades hormono-dependientes. A partir de allí, se sintetizaron otros GnRH. El acetato de acetato de leuprolide y el buserelin, tienen formas comerciales en nuestro país.

Habitualmente se pueden utilizar la vía parenteral (subcutánea) o la inhalación nasal. La vía oral no se utiliza por su escasa, biodisponibilidad. Por vía parenteral subcutánea puede administrarse diaria o mensualmente (forma "Depot" o de depósito). La dosis diaria de GnRH, depende de la indicación: en los casos no oncológicos, se recomienda una dosis diaria de 0,1 ml. (o sea 0,5 mg) o mensual de 3,75 mg. En los cánceres ginecológicos homonodependientes se aconseja duplicar la dosis; 0,2 ml. = 1 mg diariamente o 7,50 mg mensualmente. Hasta la fecha, la inyección diaria es la forma de administración más frecuentemente utilizada. Las formas de depósito alcanzan una buena concentración en sangre a las 12 hs. de

administrado el GnRH y su efecto dura 28-32 días aproximadamente. La concentración plasmática a las pocas horas de administrado alcanza aproximadamente a los 20 ng./ml. Luego cae rápidamente a niveles terapéuticos (0,5-1ng/ml) para mantenerse constantemente por casi un

mes. La alta concentración inicial en plasma es causada por la liberación de la droga desde la superficie de las microesferas del producto, no presentando riesgo para la paciente.

Sus ventajas parecerían ser mayores que con la inyección diaria. Creemos que muy pronto la reemplazará en algunas indicaciones. La dosis por vía nasal oscila entre 800-1.200 ug./día distribuida en 3 aplicaciones. La experiencia personal que hemos tenido con el uso de GnRH $\alpha$  por vía nasal es que a las pacientes se les hace muy difícil manejar la dosis exacta (cantidad aplicable), encontrándose muchas veces al final que la cantidad de droga o bien les sobraba o bien les faltaba.

Hoy en día la dosis es muy importante, teniendo en cuenta los costos actuales de los GnRH $\alpha$ . Ellos representan la mayor desventaja que tienen los GnRH $\alpha$  actualmente en nuestro medio. De no ser así sería la droga de primera elección en muchas de las patologías que tratamos a diario.

#### **Efectos colaterales adversos**

Las consideraciones sobre el uso clínico de los análogos y sus efectos colaterales deben dirigirse primariamente al impacto que farmacológicamente producen, como la hipofisectomía inducida que provoca una disminución significativa de las gonadotropinas y subsecuentemente de la concentración plasmática de esteroides ováricos. Los efectos colaterales más frecuentemente observados son aquellos propios de la hipoestrogenemia ("castración médica") que alcanza a pacientes en edad reproductiva como ser cambios de carácter, cefaleas, tuforadas de calor, sequedad vaginal, alteraciones en el peso, amenorrea, etc. Los efectos adversos potenciales derivados de su uso incluyen modificaciones a nivel de la masa ósea (trabecular y cortical), a nivel de la piel y del metabolismo lipídico. Ellos dependen fundamentalmente de cada paciente, de la dosis y del tiempo de administración.

#### **Regulación de la masa ósea**

Los estrógenos son un factor crítico en la regulación de la masa ósea. El efecto de la disminución de estrógenos circulantes durante el tratamiento con análogos GnRH es un tema de permanente actualización y las conclusiones publicadas son variadas. Dado que los análogos tienen amplia indicación en mujeres en edad reproductiva, su administración prolongada

puede asociarse con una disminución de la masa ósea. Consecuentemente, se aconseja evaluar periódicamente la densidad ósea. Comité y colaboradores en Universidad de Yale no han encontrado cambios en la masa ósea cortical ni trabecular en pacientes tratadas con análogos agonistas durante 6/12 meses no hemos encontrado modificaciones en las concentraciones de calcio en sangre y orina.

#### **Efectos sobre la piel**

En pacientes menopáusicas han sido descriptos cambios en la morfología de las fibras elásticas dérmicas. Existe en ellas una disminución en el contenido del colágeno en las células dérmicas y un engrosamiento de la piel. Las mujeres jóvenes en tratamiento con análogos presentan un microambiente hormonal menopáusico, sin embargo no han sido documentados efectos adversos significativos tras estudios realizados sobre las fibras elásticas terminales de las papilas dérmicas.

Generalmente las pacientes con acné mejoran significativamente con los análogos debido a una disminución de los niveles de esteroides sexuales. La testosterona libre no aumenta durante el tratamiento con análogos GnRH ni tampoco hay efectos sobre la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)

#### **Metabolismo lipídico**

El tratamiento con análogos agonistas GnRH provocaría un ligero aumento en las concentraciones de la fracción HDL del colesterol sin modificar los niveles de la fracción LDL.

#### **Aplicaciones clínicas**

Una extensa variedad de indicaciones de los GnRH en ginecología se encuentran actualmente en uso. Entre ellos podemos mencionar:

- 1) Síndrome de tensión premenstrual (STPM)
- 2) Anticoncepción
- 3) Cáncer ginecológico homonodependiente
- 4) Síndrome de ovarios poliquísticos (PCOs)
- 5) Mioma uterino
- 6) Endometriosis (EDT)
- 7) Fertilización asistida (GIFT-PROST-FIV)

-

### **Síndrome de tensión premenstrual (STPM)**

El STPM puede definirse como la combinación de signos y síntomas físicos y emocionales que ocurren próximo a la fecha menstrual, que están ausentes durante la primera mitad del ciclo y que son los suficientemente importantes, severos o graves como para provocar interferencias en el trabajo diario y/o en el medio ambiente familiar. Los síntomas físicos incluyen: a) tensión mamaria, b) edema, c) distensión abdominal, d) dismenorrea, e) congestión pelviana, f) fatiga, g) aumento de apetito, etc. Los síntomas emocionales son: 1) depresión, 2) irritabilidad, 3) hostilidad, 4) insomnio, etc.

Recientes estudios sugieren la posibilidad de que cambios cíclicos en la actividad endógena de los péptidos opioides durante el ciclo menstrual pueden cumplir un rol importante en la fisiopatología del STPM. La progesterona actuando sola o en combinación con los estrógenos puede aumentar la actividad endógena central de los péptidos opioides.

Una excesiva exposición de las actividades de ellos puede desencadenar subsecuentemente las manifestaciones o psiconeuroendócrinas propias del STPM. Los GnRHa. Pueden aportar beneficios en el tratamiento del STPM previniendo los cambios cíclicos de la actividad endógena central de los opioides a través de su capacidad de provocar una interrupción temporaria y reversible de la función ovárica.

### **Anticoncepción**

a) **Inhibición de la ovulación:** como ya hemos descripto la inyección diaria o bien en las formas de depósito mensual de un GnRHa puede inhibir la ovulación en mujeres ovulatorias normales. Su administración por 3 a 6 meses consecutivos provoca inhibición de la ovulación, amenorrea y la biopsia de endometrio revela un endometrio inactivo.

b) **Luteolisis.** Los GnRHa pueden inducir luteolisis cuando se administran durante la fase lútea. La desensibilización hipofisaria ocurre precozmente provocando una caída de los niveles de progesterona y un acortamiento de la fase lútea. Sin embargo, la administración de GnRHa puede fallar en la inducción regular de luteolisis, sobre todo cuando el tratamiento comienza antes del quinto día posterior al pico de LH. Así, la acción luteolítica del GnRHa se manifiesta solamente cuando la administración se programa en el momento adecuado. La ventana de máxima efectividad ocurre entre el

-

5° y el 8° día posterior al pico de LH. La fase lútea de los ciclos posteriores no tratados con GnRHa no se ve afectada debido al efecto reversible ante la suspensión de los mismos.

A pesar de todo ello, el manejo de esta droga para inducir luteolisis adecuada es difícil, por lo cual hasta el momento los GnRHa no ofrecen mayores ventajas como método anticonceptivo. Además, desde el punto de vista ético, su modo de acción se asemeja más a un método abortivo que a un método anticonceptivo.

### Cáncer ginecológico hormono-dependiente

En relación con la "castración médica" que produce la administración continua de GnRH, ésta puede ser un interesante opción terapéutica en el tratamiento del cáncer ginecológico metastásico en pacientes premenopáusicas.

### Síndrome ovarios poliquísticos (PCOs)

Sabemos que se produce hipersecreción de andrógenos ováricos en el PCOs. Este hiperandrogenismo acompañado de anovulación ocurre porque existe una falla en la interacción hipotálamo-hipófisis-ovario. Utilizando los análogos agonistas se ha podido discriminar entre la fuente adrenal y ovárica de los andrógenos en pacientes con PCOs. La androstenediona, la testosterona, el estradiol y la estrona disminuyen a niveles de castración después de 28 días de tratamiento. Sin embargo, la dehidroepiandrostenediona (DHEA) y su sulfato (SDHEA) y el cortisol plasmático no se modifican. Estos datos asociados a una disminución en las concentraciones de estradiol (E2) y estrona (E1) sugieren un completo bloqueo de la secreción esteroidea ovárica e indican que en el PCOs la fuente exclusiva de aumento de los andrógenos y testosterona en el ovario y no la glándula adrenal. Además, existe una marcada declinación de la 17OH progesterona sérica en relación a la reducción significativamente escasa que se observa en la progesterona, pregnenolona y 17OH pregnenolona, sugiriendo esto que el aumento de los niveles de 17OH progesterona deriva del ovario, mientras que la elevada pregnenolona y 17OH pregnenolona parecen tener ambos orígenes: adrenal y ovárico.

La hiperplasia endometrial que suele verse en casi el 60 por ciento de las pacientes con PCO revierte hasta la atrofia. La disminución crónica de los andrógenos se asocia a una marcada reducción del hirsutismo y de la grasitud dérmica y la caída de los estrógenos se asocian a amenorrea, tuforadas de calor, trastornos de carácter y leve sequedad vaginal. Una vez finalizada la aplicación crónica de los GnRHa., se ha visto un inmediato aumento de la FSH seguido de un aumento gradual de la LH. Este aumento

gradual de la LH está asociado a aumentos similares de androstenediona, testosterona, estradiol y estrona. Los niveles hormonales pretratamiento de estas hormonas se alcanzan aproximadamente a los 45-60 días. Esto significa que la estimulación gonadotrófica ocurre inmediatamente después de suspendido el tratamiento seguido de una activación paulatina de la esteroidogénesis ovárica. Clínicamente, aproximadamente el 20 por ciento de las pacientes tienen ovulación dentro de los tres primeros meses postratamiento. La gran mayoría recupera sus ciclos menstruales aproximadamente dentro de los 6-10 meses. Así, el PCOs la repercusión de la supresión crónica de la esteroidogénesis ovárica no está asociada con la recuperación de la función cíclica ovulatoria.

### Mioma uterino

El leiomioma uterino (fibroma) es una de las enfermedades más frecuentes de la mujer entre los 40 y 50 años. Sin embargo, esta patología también es frecuente en mujeres jóvenes y sobre todo en aquellas con deseos de fertilidad.

Pueden ser sintomáticos y detectados solamente durante la consulta de control ginecológico a través del examen pelviano o por ecografía. Su etiología es desconocida, pero es bien sabida su dependencia hormonal. No están presentes en la pubertad o en la menopausia. Durante los años reproductivos el desarrollo del mioma puede ser variado con detección inicial y estabilización en su tamaño o bien con rápido crecimiento de múltiples miomas.

Las opciones terapéuticas son variadas y dependen: del tamaño del tumor, de su localización, del rápido crecimiento, de la compresión de órganos externos, de la sintomatología que producen, del deseo de fertilidad, etc. Hasta ahora las conductas podrían ser: 1) expectante, 2) cirugía conservadora (miomectomía) ó cirugía radical (histerectomía). Esta última opción no es la más apropiada en mujeres con deseos de fertilidad o simplemente con deseos de preservar su útero. La miomectomía puede llevarse a cabo por varias vías y técnicas: abdominal, laparoscópica, histeroscópica, láser, etc. Sin embargo, la morbilidad de la miomectomía incluye sangrado, infección, formación de adherencias postoperatorias y, a veces una histerectomía no planeada.

En la situación de deseo de conservación uterina, el uso de tratamiento médico con GnRHa puede, en algunos casos, evitar la cirugía o (cuando se piensa que no es posible evitarla), permitir una cirugía conservadora o bien en caso de realizarla, reducir la morbilidad de la miomectomía. Debe quedar bien claro que un período de administración de GnRHa por sí sólo no produce la desaparición del mioma. Puede detener su crecimiento y provocar una disminución significativa de su tamaño, pero

una vez suspendido el tratamiento, el tamaño del tumor regresa en aproximadamente 4 meses postratamiento.

Su efecto es mayor a los 3 meses de tratamiento, luego el tamaño del tumor se estabiliza, por lo tanto no se justifica administrar el GnRHa más allá de 4 meses. La indicación más clara de los análogos es la indicación quirúrgica sobre todo cuando hay deseo de fertilidad. Su uso permite aumentar la accesibilidad y fácil extirpación del mismo con menor sangrado y mayor conservación del tejido uterino normal. La reducción del tamaño de mioma muchas veces hace que técnicamente su extirpación pueda realizarse por vía translaparoscópica o tranhisteroscópica (submucosa). Técnicamente la reconstrucción uterina atraumática permite evitar el factor peritoneal post-quirúrgico y con ello asegurar el éxito de la cirugía conservadora. El esquema terapéutico recomendado es de 0,1 ml. o sea 0,5 mg. Subcutáneo diariamente, comenzando el segundo - tercer día del ciclo y manteniendo la dosis por 4 meses.

La inyección mensual de 3,75 mg. También es efectiva.

#### Endometriosis

Los análogos agonistas inducen un estado hipogonadal reversible. Esto provoca un ambiente hipoestrogénico transitorio similar al visto en mujeres castradas. Así, esta medicación es útil en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ámbito hormonal como la endometriosis. El GnRHa disminuye francamente el estradiol plasmático. Esta "castración médica" puede lograrse en pocas semanas. Los efectos colaterales que se observan son similares a aquellos que aparecen postoforectomía, pero son reversibles dentro de las 4-6 semanas de terminado el tratamiento. El Danazol es un derivado androgénico: su administración elimina virtualmente la producción hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) lo cual produce un marcado aumento de la testosterona libre. Esto explica el predominio de los efectos adversos androgénicos en pacientes con endometriosis tratados con Danazol. GnRHa no tiene efecto sobre la producción hepática de SHBG por lo que no se observan efectos adversos androgénico con su uso. La dosis recomendada se resume en la figura 4.

- |  |
|--|
| <p>GnRHa. 1) Via Subcutanea: x 6 meses<br/>1 aplicación por día = 0,1 ml = 0,5 mg    o<br/>1 aplicación por mes de 3,75 mg</p> <p>2) Via Nasal: x 6 meses<br/>1.200 ug/día en 3 aplicaciones diarias</p> |
|--|

Figura 4: Dosis Recomendada

Con respecto al análisis de los resultados podemos decir que faltan experiencias comparativas creíbles con otros fármacos (Danazol, Gestrinona) para afirmar su ventaja sobre ellos. Estudios recientes refieren una tasa global de embarazos del 52 por ciento a 1 año; el 60 por ciento de esos embarazos ocurren dentro de los 6 meses de terminado el tratamiento y el 90-95 por ciento de las pacientes se embaraza dentro de los 12 meses de finalizado el mismo.

Actualmente los análogos representan una excelente droga de elección en el tratamiento de la endometriosis. Su mayor desventaja se refiere estrictamente a su costo.

#### **Fertilización asistida (GIFT-PROST-FIV)**

Los avances científicos llevados a cabo en los últimos años sobre la reproducción humana han determinado la aparición de nuevas técnicas de fertilización asistida como son: 1) GIFT: transferencia intratubaria de gametas; 2) PROST: transferencia intratubaria de embriones en estado pronuclear; 3) FIV: fertilización in vitro propiamente dicha. Durante el ciclo en que se llevará a cabo alguna de las técnicas de fertilización asistida es recomendable estimular la ovulación con la finalidad de obtener el desarrollo de múltiples folículos para poder aspirar más de un ovocito y así tener mejores índices de aspiración folicular, fertilización y transferencia de embriones. El desarrollo multifolicular puede ser inducido con gonadotrofina (HMG; FSH pura) o con citrato de clomifeno solo o combinado con las anteriores. La tasa de cancelación en programas de fertilización asistida usando HMG/FSH/HCG puede llegar a un 30-35 por ciento.

Algunos motivos de esta alta tasa de cancelación pueden ser.

1) pico prematuro de LH: en aproximadamente el 20 por ciento de las pacientes tratadas con HMG puede haber un marcado escape prematuro con aumento en los niveles endógenos de LH lo cual provoca una alteración de la maduración folicular normal y el de la potencial fertilización del ovocito;

2) desarrollo folicular asincrónico: caracterizado por el desarrollo de un solo folículo dominante asociado a múltiples pequeños folículos de crecimiento asincrónico;

3) pobre respuesta estrogénica a la estimulación folicular.

Estos ciclos van acompañados de baja tasa de embarazos porque se obtienen pocos ovocitos maduros de buena calidad. La atresia de folículos secundarios ocurre por la acumulación de andrógenos, lo cual es un fenómeno mediado por la LH. Desde que el uso de GnRHa provoca la desensibilización de la función hipofisaria existe supresión de las gonadotrofinas endógenas y previene la luteinización prematura, se ha propuesto que el pretratamiento con GnRHa seguido de GnRHa más HMG/FSH pura, podría mejorar la calidad del desarrollo folicular y sobre todo recuperar los casos de mala respuesta a la estimulación ovárica. Así, hoy se recomienda el uso sistemático de GnRHa asociado a gonadotrofinas en la estimulación folicular de pacientes con indicación de fertilización asistida. Su uso ha provocado una significativa disminución en la tasa de cancelación, una mejora en la cantidad y calidad de los ovocitos recuperados y un aumento en la tasa de embarazos. Otro de los avances logrados con el uso sistemático de los análogos es que la rotura folicular preaspiración nunca se debería producir si la punción es programada dentro de las 32-36 hs. de aplicada la gonadotrofina coriónica humana (HCG). Ello, teóricamente, permite programar la punción-aspiración según la conveniencia del equipo quirúrgico

Efectos del uso de GnRHa en fertilización asistida

---



- . Prevención del pico prematuro de LH
- . Marcada disminución en la tasa de cancelación de los ciclos
- . Significativo aumento del número de ovocitos y de su calidad
- . Aumento de la tasa de embarazos

Existen dos tipos de protocolos de administración:

**Protocolo largo:** cuando el GnRH $\alpha$  se comienza en la mitad de la fase lútea del ciclo anterior al de la estimulación;

**Protocolo corto:** cuando ambos el GnRH $\alpha$  y las gonadotropinas (HMG/FSH pura) se comienzan a administrar simultáneamente a partir de los primeros días del ciclo de estimulación. Con el primer protocolo existe una supresión ovárica más rápida y consistente. Con el protocolo corto se utilizan menores cantidades de HMG/FSH pero es no fisiológico causando a veces un aumento precoz de los niveles de LH endógena. El uso de GnRH $\alpha$  ha sido uno de los grandes avances en fertilización asistida en los últimos años.

### Sugerencias bibliográficas

Claton, R.N. y Catt, K.J.: "Gonadotropin releasing hormone receptors: characterization, physiological regulation and relationship to reproductive function. *Endocrin. Rev.* 2: 186,1981.

Pieper, D.R.; Gala, R.R.; Regiani SR. y Marshall, T..E.: "Dependence of pituitary gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptors on GnRH secretion from the hypothalamus". *Endocrinology* 110:749, 1982.

3. Rabin, D.; Mc Neil, LW.: "Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal females". *J. Clin. Endocrinol Metab.* 51:873, 1980.

4. Loumaye, E.; Naeor, Z. y Catt, K.J.: "Binding affinity and biological activity of gonadotropin-releasing hormone agonists in isolated pituitary cells". *Endocrinology* 111: 730, 1982.

5. Bergquist, C.; Nillius, S.J. y Wide, L: "Reduced gonadotropin secretion in postmenopausal women during treatment with a stimulatory LH-RH analogue". *J. Clin Endocrinol. Metab.* 49: 472, 1979.

6. Casper R.F. y Yen, S.S.C.: "Menopausal flushes: effect of pituitary gonadotropin desensitization by a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist". *J. Clin Endocrinol. Metab.* 53: 1056, 1981.

7. Yen, S.S.C.: "Clinical applications of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues". *Fertility and Sterility* 39: 25, 1983.

8. Sheehan, K.L. y Yen, S.S.C.: "Activation of pituitary gonadotropin function by an agonist of luteinizing hormone-releasing factor in the puerperium". *Am. J. Obsi. & Gynecol.* 135: 755, 1979.

9. Meldrum, D.R.; Chang, R.J.; Lu, J.; Vale, W.; Rivier, J. y Judd H.L.: "Medical oophorectomy using a long-acting GnRH agonist. A possible new approach to the treatment of endometriosis". *J. Clin Endocrinol. Metab.* 54: 1081, 1982.

10. Klijn, J.G.; Dejong, PH.: "Treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogue, in premenopausal patients with metastatic breast cancer". *Lancet* 1: 1213, 1982.

11. Chang, J.; Laudfer, L.; Meidrum, D.; De Fazio, J.; Lu, J.; Vale, W.; Rivier, J y Judd, H.: "Sex steroid secretion in polycystic ovarian disease (PCO) following ovarian suppression by a long-acting GnRH agonist". *J. Clin. Endocrin. Metab.* 56: 897, 1983.

12. Werlin, L.B. y Hodgen, G.D.: "Gonadotropin releasing hormone agonist suppresses ovulation, menses and endometriosis in monkeys. An individualized intermittent regimen". *J. Clin. Endocrinol. Melab.* 56: 844, 1983.

13. Hodgen, G.D.: "Releasing hormones as diagnostic and therapeutic agents". *Fertil & Steril* 39: 592, 1983.

14. Henz, M.R., Carson, S.L.; Moghissi, K.; Bprram, V.C.; Berquist, C. y Jacobson, J.,: "Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol fon endometriosis". *New Engi. J. Medicine* 318: 485, 1988.
15. Barbieri, R.L.: "New therapy for endometriosis". *New Engi. J. Medicine.* 318: 512, 1988. -
16. Andreyko, J.L; Marshall, L.A.; Sumesic, D.A. yJalTe, R.B.: "Therapeutic uses of gonadotropin releasing hormone analogs". *Obstet. Gynecol. Sun'*. 42. 1, 1987.
17. Friedman, A.J.; Barbieri, R.L.; Benacerraf, B.R. y Schiff, I.: Treatment of leiomyomata with intranasal or subcutaneous linprolide, a gonadotropin-releasing hormone agonist". *Fertil & Steril.* 48: 560, 1987.
18. Andreyko, J.L; Blumenfeld, Z.; Marshall, L.A.; Monroe, S.E.; Hricak, H. y JalTe, R.B: "Use of an agonistic analog of gonadotropin-releasing hormone (nafarelin to treat leiomyomas: assessment by magnetic resonance imaging". *Am.J. Obst. & Gynecol.* 158:903, 1988.
19. Muse, K.N.; Cetel, N.S.; Futterman, L.A. yYen, S.S.C.: "The premenstrual syndrome: Effects of medical ovariectomy". *New England J. Med.* 311, 345, 1984.
20. Vaitukaitis, J.A. "Premenstrual syndrome". *New Engi. J. Med.* 311: 1236, 1984.
- Gudmundsson, J.A.; Ljunghall, S.; Bergquist, C.; Wide, L y Nillius, Si.: "Increased bone turnover during gonadotropin releasing hormone superagonist induced ovulation inhibition." *J. Clin. Endocrinol. Metan.* 65: 159, 1987.
- 
22. Tummon, LA.; All, A.; Pepping, MA.; Radwanska, E.; Binor, Z. y Dmonewski, EW.: "Bone mineral density in women with endometriosis before and during ovarian supression with gonadotropin-releasing hormone agonists or danazol. *Fertil & Steril.* 49: 792, 1988.
23. Brincat, M.; Kabalan, S., Studd, J.; Moniz, C.; Trafford, J. y Montgomery: "A study of the decrease of skin collagen content; skin thickness and bone mass in the postmenopausal women". *Obstetrics and Gynecology* 70: 840, 1987. -
- Buttram, V.C. y Reiter, R.C.: "Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and anagement". *Fertil & Steril* 36, 433, 1981.
- Coddington, C.C.; Collins, R.L. y Shawker, T.H.: "Longacting gonadotropin hormone-releasing or one analog used to treat uteri." *Fertil & Steril* 45:624,1986
26. Friedman, A.J.; Barbieri, R.L.; y Douplier, P.M.: "A ramdomized double-blind trial agonist and uterine leiomyoma. A pilot study". *An,.. J. (IbaL Gynec.* 147,726,1983.
27. Flicori,M.; Hall, D.A.; Loughlin,J.S.: "A conservative approach to the management ofuterine leiomyoma. Pituitaryu desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue" *Am J. Obstet, Gynecol.* 147:726,1983.
28. Nevwirth, R.S y Maz Amin, H.K.: "Excision of subcutaneous fibroids with hysteroscopic control". *Am. J. Obstet & Gynecol.* 126; 95, 1976.
29. Lumsden, MA.; West, CP. y Bard, D.T.;; "Goserelin therapy before surgery for uterine fibroide". *Lancet* 1: 36, 1987.
30. Steingeld, K.; Dezieger, D Cedars, M.; Meldrum, DR.; Li~ JJUI.; Judd, H.L y Chang, Ri.:  
"Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin.releasing hormone treatment in polycystic ovarian disease". *J. Cliii Endocrinol. Metab.* 65:773, 1987.
31. Filicori, M.; Vampaniello, E.; Michelacci, L Pareechi, A.; Ferrari, P.; Bolelli, G. y Flamigrn, C.: "Gonadotropin-releasing hormone analog supression renders polycystic ovarian disease patients more susceptible to supression renders polycystic ovarian disease patients more susceptible to ovulation induction with pulsatile GnRH". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66:327, 1988.
32. Palermo.R.;Amodeo,G.;Navot,D.;Rozenwak,Z. y Cittadini,E.: "Concomitant gonadotropin-releasing hormone agonist and menotropin treatment for the synchronized induction of multiple follicles". *Fertil & Steril* 49: 290,1988.
-

33. Dodson, W.C.; Hghes, CL; Whitesides, D.B. y Haney A.V.: "The effect of leuprolide acetate on ovulation induction with HMG in polycystic ovarian syndrome". *J. Clin Endocrinol. Metab.* 65:95, 1987.
34. Reid, K y Yen, S.S.C.: "Premenstrual syndrome". *Am. J. Obst. Gynecol.* 139: 85, 1980.
35. Meldrum, DR.; Pardridge, W.M.; Karow.; Rivier, J.; Vale, N.y Judd, H.L.: "Hormonal effects of danazol and medical oophorectomy in endometriosis". *Obstetric and Gybecol.* 62:480,1983.
36. Schriock, E.; Monroe, S.E.; Henzl, M. yJaffe, R.B.: "Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotroping-releasing-hormone". *Fertil & Steril.* 44: 583, 1985.
37. Serafini, P.; Stone, B.; Kevin, J. Batzofin, J.; Quinn y Mars, R.: "An alternate approach to controlled ovaria hyperstimulation in poor responders. Pretreatment with a gonadotropin. releasing hormone analog. *Fertil & Steril* 49:90,1988.
- Meldrum, D.R., Chetkowski, R.; Steingold, K.A.; de Ziegler, D.; y Cedar, M.I. y Hamilton, M.: "Evolution of a highly successful in vitro fertilization embryo transfer program. *Fertil & Steril* 48: 86, 1987.
39. Frydman, R.; Belasich-Allart J.; Parneix I., Forman, R.; Hazout, A.; Testart, J.: "Comparison between flare up and down regulation effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonist in an in vitro fertilization program". *Fertil Skill* 50:471,1988.
- 40 Lemay A.; Sandow 1, Bureau, M.: "Prevention of follicular maturation in endometriosis by subcutaneous infusion of luteinizing hormone releasing hormone agonist started in the luteal phase". *Fertil Steril.* 49: 1083, 1988.
41. Kessel, B.; Lie, J.; Mortola, J.; Berga, S.; Yen, S.&C.: "Treatment of.uterine fibroids with agonist analogs of gotropin-releasing hormone". *Fertil Steril* 49:538,1988.
42. Lewinthal, D.; Taylor, P.J.; Pattinson, H.A.; Corenblum, B.: "Induction of ovulation with leuprolide acetate and human menopausal gonadotropin". *Fertil Steril* 49:586,1988.
- 43 Radwanska,E.; Rawelins, R.G.; Tummon, I.: "Successful use of gonatropin releasing hormoneagonist leuprolide for in vitro fertilization in a patient with polycystic ovarian disease and infertility unresponsive to standard treatment". *FerUl Skill* 49: 356,1988.
44. Khan. L; Staesaen, C.; Camus, M.; Wisanto A.; Sinitz, J.; Devroey, P.; Van Steüteghe, M.A."Time of insemination and its effect on in vitro fertilization, clivage and pregnancy rates in GnRH agonist HMG-stimuled-cycles". *Hum. reprod* 4:921, 1989.
- 
- Abdalla,H.I.,Baber,RJ.;Leonard,T.;KirklandA.Mitchell,A.;Power,M.; Owen,E..;Studd, J.:Timed oocyte collection in an assisted conception programme using GnRH analogue. *Hum Reprod.* 4:927, 1989.
- Meldrum D.R.; Wisot, A.; Hanolton,F.: "Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression". *Fertil Steril* 50: 400, 1988.
- 48.Charbonnel, B.; Kremp, F.; Blanchard, P. y colaboradores: "Induction of ovulation in polycystic ovary syndrome with a combination of luteinizing hormone-releasing hormone analog and exogenous gonadotropins". *Fertil Steril* 47: 920, 1987.

