

Primeros embarazos con el uso del antagonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas Ganirelix: reporte de dos casos

Drs. Alejandro Kovac's, Iñigo Carril, Alejandro Montilla, José Sánchez, Br. Javier Rodríguez

Clínica El Ávila. Caracas

RESUMEN: Se reportan los dos primeros embarazos obtenidos con el uso del antagonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas, Ganirelix. El primer embarazo se obtuvo en una paciente con diagnóstico de falla ovárica precoz a quien se le realizó donación de óvulos e inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Actualmente tiene embarazo de 10 semanas de gestación con evolución normal. A la segunda paciente se realizó ciclo de inyección intracitoplasmática de espermatozoides por infertilidad primaria debida a factor masculino quien cursa en la actualidad con embarazo gemelar de 9 semanas.

Palabras clave: Antagonistas de la hormona liberadora de gonodotrofinas. Ganirelix. Reproducción asistida.

SUMMARY: The first two pregnancies obtained with the use of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Ganirelix) are reported. The first pregnancy was obtained in a patient affected by premature ovarian failure in whom an intracytoplasmatic spermatozoid injection and ovodonation was performed. She is now in the tenth gestational week with normal evolution. The second patient achieved pregnancy after anc spermatozoid injection procedure because a deficient male factor and is now running a nine weeks twin gestation.

Key words: Gonadotrophin-releasing hormone antagonists. Ganirelix.

INTRODUCCIÓN

La hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) juega un papel central en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Es sintetizada en los núcleos arcuato y preóptico del hipotálamo, liberada en manera pulsátil (cada 60-90 min) a la hipófisis a través del sistema porta hipotálamo hipofisario donde induce la producción y liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona folículoestimulante (FSH). Posee una vida media de 2 a 5 minutos y está sujeta a degradación enzimática por acción de peptidasas en la posición 6 de la molécula. Caracterizada y sintetizada por Scally y Guillemin en 1971, la GnRH es un péptido de 10 aminoácidos con funciones cruciales en las posiciones 1, 6 y 10 (conformación de la molécula), 2 y 3 (liberación de

gonadotrofinas) y 6 (degradación enzimática).

El desarrollo de los agonistas y antagonistas se inició a partir del momento de la síntesis de la molécula de GnRH en 1971 se introducen modificaciones químicas en las posición 6 (agonista) y en las posiciones 1, 2, 3, 6, 8 y 10 (antagonistas) lo que permitió en el primer caso prolongar la vida media de los medicamentos con ocupación sostenida de receptores y efecto de regulación a la baja de los mismos y en el segundo inhibición competitiva de receptores con efecto reversible y dependiente de la dosis.

La aplicación de la técnica de reproducción asistida (TRA) se basa en la capacidad de controlar el proceso de reclutamiento folicular y de prevenir los picos endógenos de LH a fin de obtener un mayor número de ovocitos fertilizables. En sus inicios la estimulación ovárica se realizaba con citrato de

Recibido: 15-08-01

Aceptado para publicación: 26-02-02

clomifeno, seguido de las gonadotropinas menopáusicas lo que permitió el desarrollo folicular múltiple con niveles suprafisiológicos de estradiol y una alta incidencia de picos endógenos de LH que llevaron las tasas de cancelación hasta un 30% (1). El uso de los análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas a fin de prevenir picos de LH fue introducido en ciclos de inducción de ovulación por Fleming y col. en 1985 (2) y en reproducción asistida por Neveu y col. en 1987 (3), lo que redujo las tasas de cancelación cerca de un 2 % y convirtió la combinación de gonadotropinas y agonistas de la GnRH en la regla dorada para la estimulación ovárica en ciclos de fertilización *in vitro*.

En sus inicios la aplicación clínica de los antagonistas se vio limitada debido a los efectos de liberación de histamina de los mismos con severas reacciones locales y sistémicas, fue a partir de 1997 cuando se sintetizan antagonistas de tercera generación sin estos efectos que los hacen útiles en la práctica clínica. Presentamos a continuación los dos primeros embarazos en pacientes sometidas a fertilización *in vitro* utilizando el antagonista de la GnRH Ganirelix.

Primer caso clínico

Se trata de una paciente de 41 años de edad con esterilidad primaria de 12 años de evolución por falla ovárica precoz con niveles de FSH de 55 UI/l y de LH de 54 UI/l, se realizó ciclo de inyección intracitoplasmática de espermatozoides con óvulos donados y semen del esposo. La donante de 21 años de edad sin patologías conocidas recibió estimulación ovárica con 200 UI de FSH recombinante vía subcutánea a partir del tercer día del ciclo y 75 UI de gonadotropina menopáusica humana (HMG) vía intramuscular del tercer al quinto día del ciclo. Se administró Ganirelix 0,25 mg vía subcutánea, a partir del séptimo día del ciclo hasta el día de inducción de ovulación con 10 000 UI de gonadotropina coriónica humana (HCG), la aspiración de ovocitos se efectuó 36 horas después y la transferencia de embriones a la receptora 72 horas posterior a la aspiración. La preparación endometrial en la receptora se hizo con parches de estradiol y progesterona oleosa intramuscular. Los niveles de estradiol fueron de 520 pg/ml. De un total de 14 ovocitos, a los cuales se les efectuó inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), se obtuvieron 8 embriones de los cuales fueron transferidos 3 y congelados 5. La HCG fue positiva

a los 14 días de la transferencia. Actualmente la receptora cursa con embarazo simple de 10 semanas.

Segundo caso clínico

Se trata de una paciente de 22 años de edad con esterilidad primaria de 3 años de evolución por factor masculino a quien se le realizó ciclo ICSI. Se inició estimulación con 200 UI de FSH recombinante vía subcutánea a partir del tercer día del ciclo y 150 UI de HMG del tercer al quinto día. Se inició la administración de Ganirelix 0,25 mg vía subcutánea a partir del noveno día del ciclo hasta la administración de 10 000 UI de HCG. La aspiración de ovocitos y la transferencia de embriones se efectuó como se indicó en el caso anterior. Se obtuvieron 27 ovocitos, con niveles de estradiol de 1 550 el día de administración de la HCG, se efectuó ICSI en 8 (fertilizaron 8) y fertilización *in vitro* en 15 (fertilizaron 5), se transfirieron 3 embriones y se congelaron 10, a la paciente le fue dado soporte luteal con 50 mg de progesterona oleosa intramuscular y se registró determinación de HCG positiva a los 14 días posterior a la transferencia. Actualmente la gestante cursa con embarazo gemelar de 9 semanas de evolución normal hasta la fecha.

DISCUSIÓN

Los presentes casos son los dos primeros embarazos reportados en nuestro país utilizando el antagonista de la GnRH Ganirelix. Este grupo de nuevos medicamentos ofrece algunas ventajas teóricas sobre los tradicionalmente utilizados agonistas de la GnRH manteniendo sus ventajas. En el primer lugar es tan efectivo como los agonistas de la prevención de los picos endógenos de LH, además permite reducir el número de días de uso de análogos de la GnRH y de estimulación con gonadotropinas así como la dosis total de las mismas representa una mayor comodidad para la paciente y reducción significativa de costos (4-7). Asimismo en vista de que el mecanismo de acción es diferente al de los agonistas, inhibición competitiva en los antagonistas y regulación a la baja de receptores con estimulación inicial en los agonistas, la respuesta hipofisaria a la GnRH nativa está preservada con los antagonistas lo que permite sustituir a la HCG como inductor de la ovulación y utilizar la GnRH o sus análogos previniendo de esta forma la ocurrencia del síndrome de hiperestimulación ovárica (8-11).

Los antagonistas de la GnRH también han demostrado ser útiles en pacientes consideradas con

respuestas bajas porque reducen la tasa de cancelaciones y aumentan la tasa de embarazos (12,13). Ofrecen de la misma manera una alternativa cómoda para la coordinación de ciclos de ovodonación evitando la administración prolongada de los agonistas en la donante con efectos colaterales de privación hormonal.

Los antagonistas de la GnRH pueden ser administrados según dos protocolos, el primero y tal vez el más utilizado es el de dosis múltiples donde los mismos se administran a partir del séptimo día del ciclo y se mantienen hasta la colocación de la HCG y el segundo es el ciclo de dosis única donde el antagonista se administra en el noveno día del ciclo o al alcanzar un folículo un tamaño mayor de 14 mm con niveles de estradiol de más de 200 picogramos por mililitro, se administra una dosis adicional si a las 48-72 horas de la primera dosis no se indujo la ovulación con HCG.

Dadas las ventajas de los antagonistas con respecto al uso de los agonistas de la GnRH y de la comodidad para los pacientes, es muy probable que en el futuro, cada vez más ciclos de inducción de ovulación para procedimientos de fertilización *in vitro* se lleven a cabo con esta nueva familia de medicamentos.

REFERENCIAS

- Schoemaker J, Scheele F, Broekmans F, Janssens R. GnRH agonistas. To dose or to overdose? En: Shoham Z, Howles C, Jacobs H, editores. Infertility Therapy Current Practice. 1ª edición. Londres: Martin Dunitz Ltd, The Livery House; 1999.p.167-175.
- Fleming R, Haxton MJ, Mamilton MP. Successful treatment of infertile women with oligomenorrhoea using combination of an LHRH agonist and exogenous gonadotropins. Br J Obstet Gynaecol 1985;92:369-373.
- Neveu S, Hedon B, Bringer J. Ovarian stimulation by a combination of gonadotrophin releasing hormone agonist and gonadotrophins for in vitro fertilization. Fertil Steril 1987;47:639-643.
- Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, et al. Ovarian stimulation with HMG: Results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH)-antagonist cetrorelix and the LH-RH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod 2000;15(3):526-531.
- Olivennes F, Belaisch-Allart J, Empeaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, 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(2):314-320.
- Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: Results of a controlled, randomized, multicentre trial. Hum Reprod 2000;15(7):1490-1498.
- Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher S, et al. The North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 2001;75 (1):38-45.
- Istkovitz-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):1965-1968.
- Ludwig M, Felberbaum RE, Devroy P, Albano C, Reithmuller-Winzen H, Schuller A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using de LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. Arch Gynecol Obstet 2000;264(1):29-32.
- 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(Supp1):207-221.
- Ron-EL R, Raziell A, Schachter M, Strassburger D, Kasterstein E, Friedler S. Induction of ovulation after GnRH antagonists. Hum Reprod Update 2000; 6(4):318-321.
- Craft I, Gorgy A, Hill J, Menon D, Podsiadly B. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered "difficult responders" to GnRH agonist protocols? Hum Reprod 1999;14(12):2959-2962.
- Akman MA, Erden HF, Tsun SB, Bayazit N, Askoy E, Bahceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. Hum Reprod 2000;15(10):2145-2147

Correspondencia:

Dr. Alejandro Kovac's, Clínica El Ávila, consultorio 1001, Caracas, Venezuela. Tlf: 261 05 48 /276 10 61 / 276 10 71.