

Controversia

Aplicación de Análogos vs. Antagonistas en Fertilidad

APLICACION DE ANALOGOS EN FERTILIDAD

DRA. SUSANA KOPELMAN

Los Agonistas de GnRH son sustancias que tienen gran afinidad por el receptor de GnRH y tienen una vida media prolongada lo cual los hace más potentes que la GnRH endógena. Luego de su administración inicial producen una liberación de gonadotrofinas hipofisarias (efecto de flare - up) y luego de una o dos semanas de administración continua se observa una caída en los niveles de FSH y LH por un mecanismo de down regulation.

Las modificaciones en la molécula de GnRH responsables de la acción agonista se encuentran en los aminoácidos ubicados en las posiciones 6 y 10.

Debido a la inhibición en la secreción de gonadotrofinas y estradiol los análogos se encuentran indicados en las situaciones clínicas en las que se desea obtener la supresión de gonadotrofinas (pubertad precoz) o de los esteroides sexuales (endometriosis, hiperplasia prostática, cáncer hormonodependiente).

En Reproducción Asistida el uso de agonistas de GnRH se remonta a 1984 y en la actualidad se utilizan para evitar el pico prematuro de LH reduciendo así el número de cancelaciones. Preparan a los ovarios para un desarrollo folicular sincrónico en respuesta a las gonadotrofinas. Esta situación mejora el reclutamiento folicular, la tasa de fertilización, de implantación y de embarazo.

Los protocolos de uso de los análogos agonistas pueden ser largos o supresores o bien cortos. Dentro de los primeros el más utilizado es el de inicio en fase lútea. Este tipo de protocolo tiene la ventaja de lograr una adecuada supresión ovárica, un reclutamiento folicular homogéneo, permite programar el inicio de los ciclos y flexibilizar la descarga con hCG. Las principales desventajas de los agonistas en este tipo de protocolo son el requerimiento de varios días (7 – 14) para lograr la supresión pituitaria, el estado de hipoestrogenismo el cual suele generar incomodidad en las pacientes, los posibles efectos adversos del flare – up inicial (desarrollo de quistes) y el riesgo potencial de comenzar a ser administrado en un ciclo con embarazo inadvertido.

Los protocolos cortos tienen como objetivo aprovechar el efecto de flare – up inicial del análogo en el reclutamiento folicular (sumando esta acción a la de las gonadotrofinas exógenas administradas). Suelen ser indicados en pacientes con compromiso de la reserva ovárica. Las desventajas de este tipo de esquema son fundamentalmente la presencia de LH en altos niveles en la fase folicular temprana, el desarrollo folicular asincrónico y en ocasiones una inadecuada preparación endometrial.

El advenimiento de los antagonistas de GnRH ha permitido competir con los agonistas sobre todo en ciertos aspectos: ausencia de los síntomas de carencia estrogénica iniciales, menor tiempo de tratamiento y menores dosis de gonadotropinas exógenas (desarrollo de protocolos ‘más amigables’). Se discute en la actualidad su trascendencia en la tasa de embarazo.

APLICACION DE ANTAGONISTAS EN FERTILIDAD

DR. MARTIN VILELA

Los antagonistas GnRh se unen de manera competitiva con el receptor GnRh previniendo la aparición de pulsos de GnRh en la hipófisis. Por lo tanto la secreción de gonadotrofinas disminuye en las horas siguientes y, a diferencia de los agonistas GnRh, no poseen efecto “flare-up”. También, a diferencia de los agonistas GnRh, su efecto es dosis dependiente, dependiendo del balance entre la GnRh endógena presente y el antagonista administrado. En la actualidad, dos antagonistas GnRh son los que se usan en la clínica: Ganirelix y Cetrorelix. Ambos producen una supresión efectiva dentro de las 4 a 8 horas de administrados con una vida media entre 13 y 20 horas.

Existen 2 protocolos para la administración de antagonistas: única o múltiples dosis. En ambos casos, la aplicación se realiza durante el final de la fase folicular. En el protocolo de múltiples dosis la aplicación de 0.25 mg/día por vía subcutánea (es la mínima dosis capaz de producir inhibición del pico de LH) se realiza desde el 5° o 6° de aplicación de las gonadotrofinas (esquema fijo) o a partir de determinado tamaño folicular (en general más de 14 mm de tamaño folicular) (esquema flexible); en ambos casos se administra hasta el día de aplicación de hCG. En el protocolo de única dosis se administran 3 mg subcutáneos solamente el día 7° de aplicación de gonadotrofinas. Si la aplicación de hCG se demorara por más de 4 días puede suplementarse con dosis de 0.25/día hasta la aplicación de la misma.

Dentro de las posibles ventajas de la administración de esquemas con antagonistas GnRh se encuentra la baja tasa de efectos colaterales y la supresión hipofisaria inmediata que permite su administración recién cuando existe un riesgo real de pico de LH, esto es, sobre el final de la fase folicular, a diferencia de los agonistas en los cuales se debe aguardar entre 7 y 10 días para efecto similar. Por otra parte, por la corta vida media, no genera supresión hipofisaria más allá del tiempo deseado, desestimando la posibilidad de inhibición de respuesta ovárica. Si bien se podría considerar una desventaja al hecho de que sea más complicado la pro-

gramación de ciclos con antagonistas, esto es fácil de resolver mediante la administración de anticonceptivos orales en el ciclo previo al estímulo. Otras ventajas observadas son la menor cantidad de días y de dosis de administración de gonadotrofinas y la menor tasa de complicaciones del tipo Síndrome de Hiperestimulación Ovárica en los ciclos con antagonistas.

Todas estas ventajas mencionadas deben acompañarse de tasas de embarazo satisfactorias. Hasta el momento existen 4 meta-análisis publicados que comparan las tasas de embarazo entre esquemas con agonistas y antagonistas GnRh. En 3 de ellos no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa en la tasa de embarazo entre ambos protocolos. El único meta-análisis que muestra una tasa de embarazo clínico superior para agonistas GnRh es el de Cochrane del año 2002 que solo incluyó 5 trabajos prospectivos randomizados.

Como conclusión podemos afirmar que los ciclos de estimulación de la ovulación con antagonistas GnRh poseen numerosas ventajas respecto de aquellos con agonistas incluyendo: supresión hipofisaria inmediata, flexibilidad en su uso, reversibilidad de acción inmediata, menor duración de administración de gonadotrofinas, menor dosis de gonadotrofinas totales, menor probabilidad de Síndrome de hiperestimulación ovárica y similar tasa de embarazo. Por lo tanto, existe a nivel internacional una progresiva tendencia a utilizar estos esquemas como primera opción de tratamiento.