Antagonistas de la GnRH en fecundación asistida: 4. ¿tratamiento universal o individualizado?

J. Balasch. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:451-454.

Hace algo más de 2 años analizábamos desde estas mismas líneas las potenciales ventajas que la introducción de los antagonistas de la GnRH de tercera generación podían aportar en la práctica clínica de la ginecología¹. De acuerdo con la perspectiva que planteábamos en aquel momento, se concluía que los antagonistas no parecían constituir una alternativa válida universal a aplicar en los programas de fecundación asistida (FA), opinión no compartida por otros autores². Acaban de ser publicados un artículo de opinión³ y un editorial⁴ que coinciden en señalar la necesidad de no abandonar el uso de los agonistas por los antagonistas en los programas de FA ya que, hoy por hoy, no existen datos suficientes que apoyen dicho cambio. Esto nos ha inducido a presentar un nuevo breve análisis del problema, dada la existencia, por otra parte, de nuevos estudios comparativos sobre agonistas frente a antagonistas en FA.

Como características esenciales de los antagonistas frente a los agonistas en FA se incluyen la supresión inmediata de la secreción de FSH y LH con ausencia de *flare-up*, su efecto dosis dependiente, una menor duración del tratamiento (entendido como sinónimo de hipoestronismo), la reversibilidad inmediata de la función hipofisaria, una disminución en la cantidad de gonadotrofinas administradas, y una potencial disminución de la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) debida al menor grado de estimulación folicular alcanzado. Ninguna de estas características parece tener una relevancia esencial en los ciclos de FA, excepto en lo relativo al riesgo de SHO. Sin embargo, tras años de experiencia en el uso de agonistas y en el manejo de las pacientes de alto riesgo, las formas graves del síndrome son actualmente poco frecuentes (en nuestro programa han pasado del 3,5 a < 1% a lo largo de la última década) y esta reducción en la incidencia del SHO ha de acentuarse aún más con la reciente introducción de la LH recombinante⁵. Por otra parte, los agonistas facilitan la logística de trabajo de un programa de fecundación *in vitro* al permitir la simplificación y planificación de los ciclos¹ y se asocian a la obtención de un mayor número de ovocitos y embriones⁶⁻⁸, hecho que incrementa la probabilidad de embarazo^{9,10}.

Es cierto que con los antagonistas el número de ampollas (75 UI) de FSH o HMG empleadas en un ciclo de FA es menor que con el uso de los agonistas, pero el análisis adecuado de este aspecto sólo puede realizarse en el contexto de la relación coste-eficacia basada en el porcentaje de embarazos obtenidos, máxime teniendo en cuenta que el coste directo de los fármacos en cuestión (agonista o antagonista empleados en un ciclo de FA) es muy similar. En la tabla 1 se resumen los resultados

Tabla 1 Resumen de los ensayos clínicos comparativos de antagonistas frente a agonistas en fecundación asistida

Autor, año y referencia bibliográfica	Antagonista/agonista	N.º de casos	N.º de ampollas (75 UI) gonadotrofinas	Embarazos (%)
Olivennes, 2000 ⁶	Cetrorelix (du)/Triptorelin (depot)	115/39	24/36 (HMG)	22/28
Albano, 2000 ⁷	Cetrorelix (dd)/Buserelin (in)	188/85	23/25 (HMG)	22/26
Mannaerts, 2001 ⁸				
Europa	Ganirelix (dd)/Buserelin (in)	463/238	20/24 (FSH rec)	20/26
América	Ganirelix (dd)/Leuprolide (sc)	198/99	24/27 (FSH rec)	31/36
Oriente Medio	Ganirelix (dd)/Triptorelin (sc)	226/111	18/24 (FSH rec)	31/34
Total	Antagonista/agonista	1.190/572	22/27	25/30

du: dosis única; dd: dosis diaria; in: intranasal; sc: subcutáneo; FSH rec: FSH recombinante

de los estudios aleatorizados de antagonistas (cetrorelix y ganirelix) frente a agonistas (supresión hipofisaria) publicados hasta el momento⁶⁻⁸. Del análisis global de los resultados se deduce que el empleo de antagonistas supone por término medio una reducción de 5 ampollas de gonadotrofinas usadas por ciclo (22 frente a 27), pero a expensas de una disminución en la tasa de embarazos obtenidos (25 frente a 30%) que, si bien puede no resultar estadísticamente significativa, es clínicamente relevante, ya que implica que con los agonistas se obtiene un incremento del 20% en la tasa de gestaciones. En otras palabras, para conseguir el mismo número de embarazos con antagonistas que con agonistas habría que realizar un 20% más de ciclos, lo que desde el punto de vista del coste-eficacia supera con creces el "ahorro" de 5 ampollas de gonadotrofinas por ciclo.

Se ha sugerido que la menor tasa de embarazos obtenida con antagonistas puede ser meramente el reflejo de la curva de aprendizaje y que centros con la experiencia suficiente en el uso de estos fármacos pueden obtener unos resultados superiores a la media¹¹. No creemos que esto sea explicación suficiente por las siguientes razones. En primer lugar, el empleo de los antagonistas no supone ningún protocolo de alta complejidad, el control de la respuesta ovárica se sigue basando en la ecografía y el estradiol, y la práctica totalidad de los resultados disponibles hasta el momento procede de ensayos clínicos debidamente monitorizados por las firmas productoras del fármaco en los que se implican de manera habitual sólo centros con un nivel elevado en técnicas de FA. La necesidad de la curva de aprendizaje existió también tras la introducción de los agonistas y, si bien es cierto que con la experiencia de uso se han ido perfilando cuáles son las mejores pautas de tratamiento con este tipo de preparados, no es menos cierto también que la generalización de su uso en fecundación *in vitro* se debió a que, desde el primer momento, se constató de forma universal una evidente mejora de resultados en los programas de FA. Por el contrario, no existe ningún estudio prospectivo aleatorizado que haya demostrado que los antagonistas proporcionen mejores resultados que los agonistas. Finalmente, no hay que olvidar que la premisa esencial para que un tratamiento médico o quirúrgico adquiera credibilidad y se generalice es la de que sea reproducible.

Por tanto, teniendo en cuenta que se ha demostrado la existencia de receptores para la GnRH en el ovario, la trompa y el endometrio, así como en los complejos cúmulo-ovocitarios y en el embrión preimplantatorio en diferentes estadios de de-

sarrollo, parece más plausible, como postulan recientemente algunos autores^{4,12}, explicar los resultados obtenidos con los antagonistas por la interferencia de estos fármacos en el diálogo embriomaterno necesario para la implantación o incluso por un efecto directo de los mismos sobre el embrión. Téngase en cuenta que los antagonistas fueron desarrollados hace años con la finalidad de ser aplicados en el tratamiento del cáncer y, por tanto, las estructuras en proliferación (p. ej., folículo ovárico, preembrión) pueden resultar especialmente sensibles a sus efectos. Varios hechos apoyan de forma más específica esta posibilidad: *a*) tras la administración del antagonista en un ciclo de FA se observan en ocasiones descensos bruscos o estancamiento en los valores de estradiol durante la estimulación con gonadotrofinas y esto no puede explicarse sólo por la disminución de los valores de LH, sino que existe un efecto directo y dependiente de la dosis del antagonista sobre el folículo¹³; *b*) con el incremento de la dosis de antagonista se observa una reducción de las tasas de implantación de forma dependiente de la dosis en los ciclos de FA¹⁴, y *c*) estudios experimentales demuestran que, si bien la incubación de embriones de ratón con un agonista de la GnRH favorece el desarrollo embrionario, los antagonistas tienen un efecto deletéreo y pueden bloquear totalmente el desarrollo precoz del embrión. Además, el hecho de que el efecto deletéreo del antagonista pueda ser reversible en forma dependiente de la dosis por el agonista indica que se trata de un efecto específico mediado a través de receptor más que de un efecto tóxico inespecífico¹⁵.

En conclusión, como señalábamos anteriormente¹, la introducción de los antagonistas de la GnRH de tercera generación representará un avance en la terapéutica ginecológica. Sin embargo, en el momento actual no existe evidencia científica suficiente para apoyar su generalización en los programas de FA, si bien pueden resultar útiles en determinados subgrupos de pacientes, como algunas bajas o altas respondedoras (excluyendo las afectadas de ovarios poliquísticos que se benefician de un período prolongado de supresión hipofisaria con agonistas e incluso anticonceptivos orales), o en aquellas en las que se desee una estimulación ovárica no muy intensa.

J. Balasch

*Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia y Neonatologia.
Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).
Facultad de Medicina-Universidad de Barcelona. Barcelona.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Balasch J, González-Merlo J. Análogos de la GnRH: agonistas y antagonistas. *Prog Obstet Ginecol* 1999; 42: 607-610.
2. 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 (Supl 1): 201-221.
3. Albano C, Platteau P, Devroey P. Gonadotropin-releasing hormone antagonist: how good is the new hope? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 257-262.
4. Blumenfeld Z. Gonadotropin-releasing hormone antagonists instead of agonists: a change for the better? *Fertil Steril* 2001; 76: 443-444.

5. The European Recombinant LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 89: 2607-2618.
6. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Álvarez 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 (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000; 73: 314-320.
7. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Rithmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH)-antagonist cetorelix and the LHRH-agonist buserelin. *Hum Reprod* 2000; 15: 526-531.
8. Mannaerts B, van Hooren E, Boerrigter P. Ganirelix in assisted reproduction: new treatment regimens and options. En: Filicori M, (editor). *Ovulation induction 2000*. Roma: CIC Edizioni Internazionali 2001; 167-177.
9. Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1998; 339: 573-577.
10. Schieve LA, Peterson HB, Meikle SF, Jeng G, Danel I, Burnett NM et al. Live-birth rates and multiple-birth risk using in vitro fertilization. *JAMA* 1999; 282: 1832-1838.
11. Kol S. Embryo implantation and GnRH antagonists: GnRH antagonists in ART: lower embryo implantation? *Hum Reprod* 2000; 15: 1881-1882.
12. Hernández ER. Embryo implantation and GnRH antagonists. Embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000; 15: 1211-1216.
13. De Jong D, Macklon NS, Eijkemans MJC, Mannaerts BMJL, Coelingh-Bennink HJT, Fauser BCJM et al. Dynamics of the development of multiple follicles during ovarian stimulation for in vitro fertilization using recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon) and various doses of the gonadotropin-releasing hormone antagonists ganirelix (Orgalutran/Antagon). *Fertil Steril* 2001; 75: 688-693.
14. Ganirelix® Dose-Finding Study Group. A double-blind, randomized, dose finding study to assess the efficacy of the GnRH antagonist Ganirelix® (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon®). *Hum Reprod* 1998; 13: 3023-3031.
15. Raga F, Casañ EM, Kruessel J, Wen Y, Bonilla-Musoles F, Polan ML. The role of gonadotropin-releasing hormone in murine preimplantation embryonic development. *Endocrinology* 1999; 140: 3705-3712.