

# Experiencia con el uso de antagonistas de la GnRH en fertilización asistida

Anabella Lima, Roberto Tozzini, María Eugenia Mackey, Héctor Miechi, Gustavo Botti, Carlos Morente

PROAR – Programa de Asistencia Reproductiva de Rosario. Rosario, Santa Fe, Argentina  
Reproducción 2008;23:113-119

## Resumen

*El objetivo del presente trabajo fue evaluar la experiencia con el uso de los antagonistas de la GnRH en fertilización asistida y poder identificar algún parámetro clínico predictor para su aplicación. Se analizaron en forma retrospectiva 585 ciclos durante el período 2004-2006, donde se obtuvieron 197 embarazos, sin cancelación por ovulación prematura. Los antagonistas se administraron siguiendo un esquema flexible y a dosis múltiple. Luego de analizar la asociación entre antagonistas de la GnRH con su día de inicio, tamaño folicular, nivel de LH y estradiol, el día de comienzo del antagonista y cantidad de días utilizados; no se encontró un parámetro clínico adecuado como buen indicador para la administración de los antagonistas durante la hiperestimulación ovárica controlada.*

*Palabras claves: Antagonistas de la GnRH, Fertilización Asistida*

## Experience with the use of GnRH antagonist in Assisted Fertilization

### Summary

*The purpose of this study was to evaluate the experience with the use of GnRH antagonists in Assisted Fertilization and be able to identify any clinical predictor parameter for its implementation.*

*We analyzed retrospectively 585 cycles during the period 2004-2006, with 197 pregnancies, none of them presented premature ovulation. The antagonists were administered following a flexible schedule and multiple doses. After analyzing the relationship between GnRH antagonists with its starting day, follicular size, level of LH and Estradiol, the starting day of antagonist and number of days used, not found an appropriate clinical indicator for the administration of antagonists during controlled ovarian hyperstimulation.*

*Key words: GnRH antagonist, Assisted fertilization techniques*

## Introducción

La inducción de la ovulación es una de las posibilidades terapéuticas en el tratamiento de la infertilidad.<sup>1</sup>

La estimulación ovárica con gonadotrofinas, en ciclos de reproducción asistida, tiene como ventaja la posibilidad de lograr el crecimiento de varios folículos para aumentar el número de ovocitos obtenidos tras la punción folicular y como desventaja la posibilidad de ocurrencia del pico de LH, que puede comprometer el normal proceso de maduración folicular, ejerciendo un efecto deletéreo sobre la calidad ovocitaria y eventualmente ocasiona ovulación prematura, aumentando la tasa de cancelación en los ci-

---

**Correspondencia:** Anabella Lima  
Italia 1440, 1er Piso. Rosario, Santa Fe, Argentina.  
Tel: 0341-4209162 – Tel-Fax: 0341-4244385  
E-mail: anylima@msn.com  
E-mail: proar@proar.com.ar

culos de estimulación ovárica. Además, el aumento subsecuente de las concentraciones de progesterona pueden ejercer un efecto negativo sobre el endometrio, promoviendo una reducción en la tasa de embarazo.<sup>2</sup>

Durante casi dos décadas la prevención del pico de LH ha correspondido de forma exclusiva a los agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH).<sup>3</sup>

La introducción de los agonistas de la GnRH ha mejorado los resultados de la Fertilización *In Vitro* (IVF).<sup>4</sup>

Se han desarrollado tres moléculas de antagonistas de la GnRH de tercera generación: cetrorelix, ganirelix e iturelix.<sup>3</sup> En 1999-2000 la *Food and Drugs Administration* (FDA) aprobó para la prevención del pico prematuro de la LH en las mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada (HOC), el uso del acetato de cetrorelix y del acetato de ganirelix.<sup>5,6</sup>

Los primeros antagonistas de la GnRH sintetizados presentaban como efecto indeseable una alta incidencia de reacciones alérgicas durante su empleo. Los antagonistas actualmente disponibles para uso clínico presentan una alta potencia biológica asociada a una baja actividad liberadora de histamina.<sup>7</sup>

Los antagonistas actúan compitiendo directamente por el receptor de la GnRH, uniéndose a él y bloqueándolo, ocasionando una inmediata y profunda supresión de la secreción de gonadotropinas.<sup>2</sup> Este mecanismo de acción depende del equilibrio entre la GnRH endógena y el antagonista administrado. Este efecto antagónico es dosis dependiente.<sup>8</sup> Los agonistas de la GnRH, luego de un efecto estimulante inicial sobre la hipófisis (*flare-up*), inducen una desensibilización de las células gonadotropas mediante la reducción del número de receptores de la GnRH en la membrana celular (*down-regulation*), suprimiendo la secreción de gonadotropinas. La recuperación de la función pituitaria ocurre más rápida-

mente después del uso de antagonistas que de agonistas del GnRH.<sup>2</sup>

Varios protocolos de HOC utilizando antagonistas de la GnRH se han descrito en la literatura.<sup>9</sup> El protocolo de dosis múltiple, también denominado protocolo de Lübeck por haber sido desarrollado por el grupo de Diedrich y col en la *Clínica Universitaria* de Lübeck en Alemania,<sup>5</sup> consiste en la administración de inyecciones diarias con bajas dosis (0,25 mgr/día) del antagonista de la GnRH, comenzando el 5º al 7º día de estimulación ovárica con gonadotropinas, hasta el día de la inyección de la gonadotropina coriónica humana (HCG).<sup>10</sup> El régimen de dosis única, desarrollado por Olivennes y col, también llamado protocolo francés,<sup>7</sup> consiste en la administración de una única dosis (3mgr) de antagonista de la GnRH el día 7º u 8º de la estimulación ovárica con gonadotropinas<sup>2</sup> o cuando él o los folículos de mayor tamaño alcanzan los 14 mm de diámetro. Si transcurridas las 72 horas de la aplicación del antagonista no se ha administrado la HCG, deben administrarse dosis diarias de antagonistas (0.25mgr) hasta el día de la descarga con HCG.<sup>11</sup> Ambos protocolos son igualmente efectivos en la prevención del pico prematuro de LH.<sup>4</sup>

El empleo de antagonistas de la GnRH presenta algunas ventajas sobre los agonistas:<sup>1,5</sup>

- Eliminación del efecto *Flare-up* por liberación inicial de FSH y LH.
- Comienzo de la estimulación ovárica coincidiendo con el reclutamiento folicular.
- Disminución de la cantidad de gonadotropinas necesarias para el estímulo.
- Puede administrarse en ciclos de estimulación con citrato de clomifeno y en ciclos espontáneos.
- Permite descargar la ovulación con HCG, agonistas de la GnRH, GnRH nativa o LHr.

- Su administración puede limitarse a unos pocos días.
- Posibilidad de estímulos menos agresivos y más individualizados, con menor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.
- Menor alteración de la fase lútea.
- Bajo riesgo de ocasionar síntomas por privación estrogénica (frecuentemente observados en los protocolos largos con agonistas).
- Menor costo del tratamiento.

Entre las desventajas del uso de antagonistas de la GnRH<sup>1</sup> encontramos:

- Menor concentración plasmática de estradiol.
- Menor número de ovocitos maduros recuperados.
- Menor tasa de embarazo?
- Alteración endometrial?
- Imposibilidad de programar punción aspiración folicular.

Estos nuevos productos introducen estrategias de tratamiento más sencillas, permitiendo crear esquemas de tratamiento individualizados y a la medida de cada paciente.<sup>12</sup>

### Material y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva los ciclos de Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC) para la obtención de ovocitos y posterior IVF realizados durante el período comprendido entre los años 2004 y 2006 en una clínica privada de Argentina. En todos estos ciclos de HOC se usaron antagonistas de la GnRH con el propósito de evitar el pico de LH y la ovulación espontánea. Para la administración del antagonista se usó un esquema flexible a dosis múltiple, por lo tanto, el día de comienzo del mismo dependió del tamaño folicular, nivel de LH y/o de estradiol (E2) plasmáticos.

El monitoreo de la HOC se llevó a cabo

mediante ecografía transvaginal y determinación plasmática de E2 y LH.

Se consideró embarazo a la comprobación de latidos cardíacos embrionarios por ecografía a la 6ª semana de gestación.

Se excluyeron del análisis las donantes puras de ovocitos y aquellas pacientes cuyos ciclos fueron cancelados.

Se analizó la asociación entre la tasa de embarazo y las siguientes variables: día de inicio del antagonista, tamaño folicular al inicio del antagonista, nivel de E2 y LH el día de inicio del antagonista, y cantidad de días de tratamiento con antagonistas.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa STATA (versión 8.0). Las características de la población en estudio se expresaron en función de la media y el desvío standard o la mediana y rango intercuartil según correspondiera en cada caso. Se llevaron a cabo *tests* X<sup>2</sup> para establecer si existía asociación entre las tasas de embarazo y el día en que se comenzó el antagonista, la cantidad de días de tratamiento, el tamaño folicular, el valor de LH, y el nivel de E2, evaluando la tendencia lineal en los casos apropiados.

### Resultados

Se analizaron 585 ciclos. En 552 (94,4%) se utilizó cetrotrelis a la dosis de 0.25 mgr/día por vía subcutánea, en los restantes se utilizó ganirelix con igual posología.

La edad promedio de las pacientes fue de 34,5 años (DS=4.3) con una duración de la esterilidad de 3 años (rango intercuartil 2-5), siendo la misma de tipo primaria en 441 (75.9%) de los ciclos y secundaria en 144 (24.1%) de los ciclos tratados.

La distribución de los factores de esterilidad se describen en la Tabla 1.

La HOC se realizó con gonadotropinas en el 90% de los casos y con citrato de clomifeno más gonadotropinas en el 10% restante.

**Tabla 1.**

Factor	Frecuencia (%)
Masculino	280 (47,9%)
Femenino	162 (27,7%)
Combinado	97 (16,6%)
ESCA	44 (7,5%)

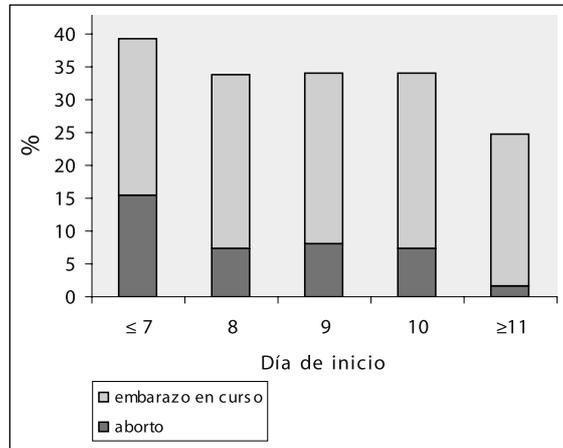
En todos los casos se emplearon antagonistas de la GnRH, el cual una vez iniciado se lo continuó hasta el día de la administración de la HCG.

De los 585 ciclos analizados, se obtuvieron 197 embarazos (33,7%) con una tasa de aborto del 23,8% y de nacidos vivos del 76,2% por ciclo.

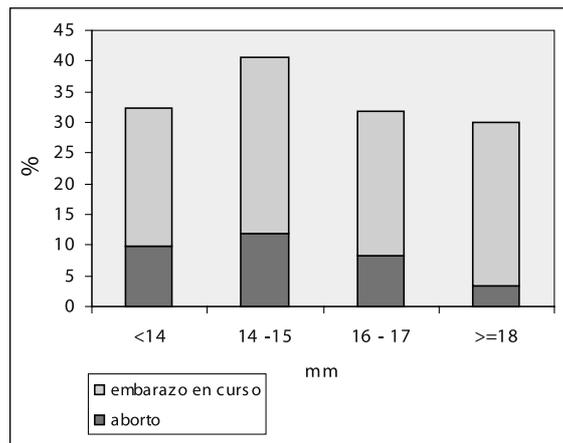
Cuando se analizó la tasa de embarazo según el día de comienzo del antagonista (Gráfico 1), se agruparon las pacientes en: aquellas que comenzaron el día 7° o previo (71), las que comenzaron el día 8 (189), el día 9 (173), el día 10 (94) y desde el día 11° en adelante (56). El análisis entre los diferentes grupos no arrojó diferencias estadísticamente significativas respecto al día de comienzo y la tasa de embarazo ( $p=0.57$ ). En contraste, la tasa de aborto mostró una tendencia lineal descendente a medida que se avanzaba en el día de comienzo del antagonista, lindando con la significancia estadística ( $p=0.06$ ).

Al analizar embarazo en relación al tamaño folicular al día de inicio del antagonista (Gráfico 2) se encontró que el antagonista comenzó a administrarse cuando el folículo de mayor tamaño medía desde 11 a 20mm de diámetro máximo y para su análisis las pacientes se agruparon en: aquellas con folículos de 11 a 13mm (31) el día de comienzo del antagonista, con folículos de 14 a 15mm (153), de 16 a 17mm (251) y con folículos  $\geq 18$ mm (147). No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con respecto a embarazo ( $p=0.21$ ). La cantidad de abortos fue disminuyendo al aumentar el tamaño folicular,

**Gráfico 1.** Embarazos según día de inicio del antagonista.



**Gráfico 2.** Embarazos según tamaño folicular al inicio del antagonista.



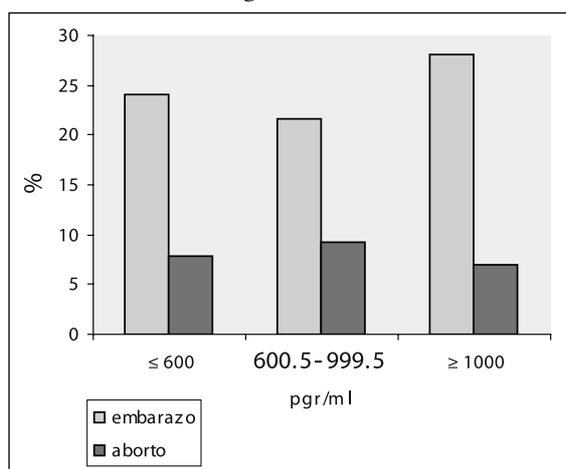
resultando esta tendencia en el límite de la significancia estadística ( $p=0.05$ ).

En el análisis de embarazo según los niveles plasmáticos de estradiol en el día de comienzo del antagonista (Gráfico 3) a las pacientes se las dividió en 3 grupos: aquellas con valores de estradiol hasta 600pgr/ml (179), entre 600.5 y 999.5pgr/ml (152), y con valores de estradiol  $\geq 1000$ pgr/ml (115). No se encontró diferencia estadísticamente significativa con respecto a la tasa de embarazo entre los diferentes valores de

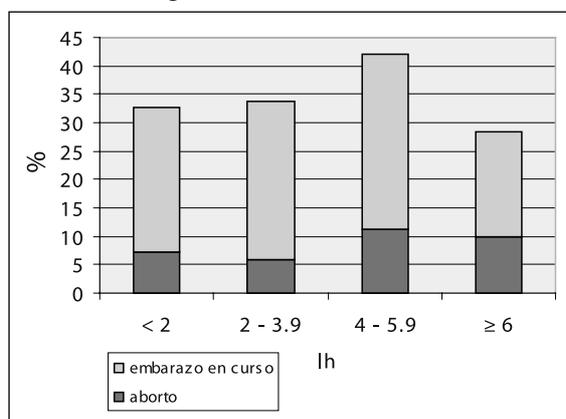
estradiol plasmático analizados ( $p=0.8$ ). Tampoco se observaron diferencias en cuanto al número de abortos ( $p=0.9$ )

Para analizar embarazos según los niveles de LH en el día de comienzo del antagonista (Gráfico 4) encontramos que 125 pacientes presentaron un nivel plasmático de LH inferior a 2 mUI/ml, 136 pacientes valores entre 2 y 3.9 mUI/ml, 62 pacientes entre 4 y 5.9 mUI/ml, y en 123 valores  $\geq 6$  mUI/ml. El análisis entre los diferentes grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a embarazo ( $p=0.3$ ) y

**Gráfico 3.** Embarazos según nivel de estradiol al día de inicio del antagonista.



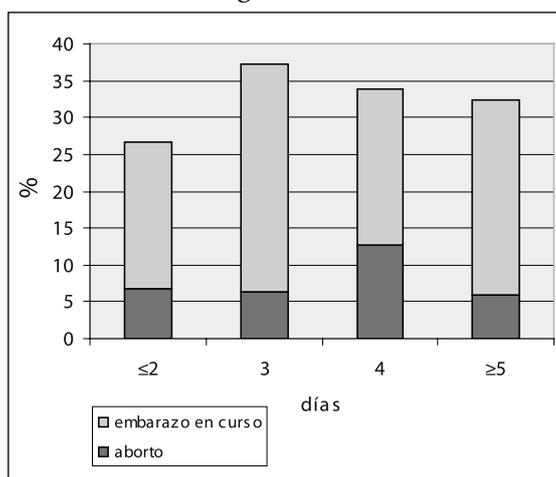
**Gráfico 4.** Embarazos según nivel de LH al día de inicio del antagonista.



aborto ( $p=0.14$ ). Sin embargo, cuando la LH fue  $\geq 6$  mUI/ml, la tasa de embarazo fue menor con respecto a las categorías anteriores y en el límite de la significancia estadística ( $p=0.06$ ). La tasa de aborto fue significativamente menor con una LH  $< 4$  mUI/ml con respecto a las pacientes cuya LH era  $\geq 4$  mUI/ml el día de comienzo del antagonista de la GnRH ( $p=0.03$ ).

Por último, se analizó la tasa de embarazo según la cantidad de días de tratamiento con antagonistas (Gráfico 5). Las pacientes se agruparon en aquellas que usaron antagonistas durante 1 ó 2 días (135), 3 días (265), 4 días (151) y durante 5 ó más días (34). Si bien la comparación entre todos los niveles no arrojó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de embarazo ( $p=0.2$ ), se observó un número mayor de embarazos cuando los antagonistas se administraron durante 3 días (37.4%). No se observó una tendencia lineal en la tasa de abortos ( $p=0.7$ ).

**Gráfico 5.** Embarazos según cantidad de días de tratamiento con antagonista.



**Discusión**

En las últimas dos décadas los agonistas de la GnRH se han usado en los protocolos de HOC para procedimientos de fertilización

asistida en combinación con gonadotrofinas para prevenir el pico prematuro de LH.

El surgimiento de los antagonistas de la GnRH abrió una nueva era en la estimulación ovárica a través de una rápida supresión endógena de la secreción de las gonadotrofinas al bloquear competitivamente el receptor, sin el efecto *flare-up* que ocasionan los agonistas. A su vez, el control endógeno del pico de LH por los antagonistas de la GnRH puede aumentar la eficacia de los ciclos espontáneos y de los estimulados con citrato de clomifeno.

Los antagonistas se administran en la fase folicular media siguiendo dos protocolos: dosis única o dosis múltiple, y ambos en un esquema fijo o flexible. Originalmente se propuso comenzar la administración de antagonistas de la GnRH el día 5-6 del ciclo, empleando un protocolo fijo, pero luego se emplearon los antagonistas en un esquema flexible, cuyo día de comienzo dependía del tamaño folicular. La tasa de embarazo con ambos protocolos fue comparable, pero el protocolo flexible permite una reducción significativa de la cantidad de FSH utilizada durante la HOC (Hwang, 2005). En este trabajo no encontramos diferencias en cuanto a la tasa de embarazo y el tamaño folicular al comenzar la administración del antagonista, pero pudimos observar que la tasa de aborto fue disminuyendo cuando comenzó a administrarse a mayor tamaño folicular.

Kolibianakis y col (2004) observaron que la prolongación de la fase folicular en los ciclos con antagonistas se asociaba con un sustancial descenso en la tasa de embarazo. Esta diferencia con respecto a la tasa de embarazo fue >10% según los antagonistas se administraran en la fase folicular temprana o tardía. En nuestro trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al día de comienzo del antagonista y la tasa de embarazo; en cambio, se observó una tendencia lineal descendente

en la tasa de aborto a medida que se avanzaba en el día de inicio del mismo. Al analizar la cantidad de días de tratamiento con antagonistas durante la HOC se observó un mayor número de embarazos cuando los mismos se administraron durante tres días. Sin embargo, un estudio demostró que el retraso en la administración de los antagonistas expone el tracto genital y los ovocitos a altas concentraciones de LH, posiblemente afectando de manera adversa la tasa de implantación. Se observa una alta incidencia de elevación de LH/Progesterona antes de la aplicación del antagonista en los protocolos flexibles (Hwang, 2005). En nuestro análisis encontramos que la tasa de embarazo fue menor cuando el antagonista comenzó a administrarse con valores de LH  $\geq 6$  mUI/ml y la tasa de aborto fue significativamente menor cuando al comenzar su administración la LH era  $< 4$  mUI/ml. Sin embargo, al evaluar nivel de E2 y día de comienzo del antagonista no encontramos diferencias con respecto a la tasa de embarazo y aborto entre los diferentes valores de estradiol plasmático analizados.

Los protocolos de antagonistas han sido comparados con el protocolo largo de agonistas de la GnRH en varios estudios prospectivos randomizados (Albano y col, 2000; Olivennes y col, 2000; Rouher y col, 2003) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de embarazo, aunque se vio una pequeña ventaja no significativa a favor del protocolo largo con agonistas. En cuanto a la tasa de embarazo múltiple y aborto espontáneo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Al-Inany, 2007). Al Inany y Alboulghar (2002) reportaron una tasa de embarazo significativamente mayor después del tratamiento con agonistas de la GnRH, mientras que Ludwig y col (2001) no encontraron diferencias.

En el último meta-análisis que incluye un gran número de trabajos no se encuentran

diferencias significativas en la tasa de embarazo (Daya 2003, 2005; Al Inany, 2007).

La menor tasa de embarazo con el uso de antagonistas de la GnRH puede deberse al impacto de los mismos sobre el endometrio y consecuentemente sobre la implantación (Al Inany, 2007).

En conclusión, en el presente análisis no pudo hallarse un parámetro clínico adecuado que determine el momento para comenzar con la administración de antagonistas durante la HOC. Su efectividad en bloquear la LH y la facilidad de utilización son aceptadas, pero aún nos quedan por demostrar ventajas comparativas con los análogos agonistas en la obtención de embarazos.

#### Referencias

1. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonist for assisted conception. A Cochrane review: *RBM* 2007;14:640-649.
2. Rosan PI, Salata Romão G, Dos Reis MR, et al. Uso de antagonista de GnRH (cetorelix) em dose unica para evitar ovulações prematuras em ciclos de fertilização assistida. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet* 2003;25:8.
3. Bosch E, Crespo J, Simon C, Pellicer A, Remohí J. Antagonistas de la GnRH. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Segunda Edición. Ed Interamericana 2005;8:97-106.
4. Dal Prato L, Borini A. Use of antagonist in ovarian stimulation protocols. *Reproductive Biomedicine Online* 2005;10:330-338.
5. Shapiro D, Mitchell-Leef D, Carter M, et al. Ganirelix acetate use in normal -and poor- prognosis patients and the impact of estradiol patterns. *Fertility and Sterility* 2005;83:666-670.
6. Coccia ME, Comparetto C, Bracco GL, et al. GnRH antagonist: *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2004;115:544-556.
7. Reissmann T, Felberbaum R, Diedrich K, et al. Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonist in the treatment of infertility; an overview. *Human Reproduction* 1995;10:1974-1981.
8. Felberbaum RE, Reissmann T, Kuper W, et al. Preserved pituitary response under ovarian stimulation with hMG and GnRH antagonist (cetorelix) in women with tubal infertility. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 1995;61:151-155.
9. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire 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 (cetorelix) or a depot formula of an Lh-RH agonist (triptorelin). *Fertility and Sterility* 2000;73:314-320.
10. Diedrich K, Diecdrich C, Sartos E, et al. Supression of the endogenous luteinizing hormone surge by the Gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetorelix during ovarian stimulation. *Human Reproduction* 1994;9:788-791.
11. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, et al. Scheduled administration of Gonadotrophin-releasing hormone antagonist (cetorelix) on day 8 of in vitro fertilization cycles: a pilot study. *Human Reproduction* 1995;10:1382-1386.
12. Penzias AS. Improving results with assisted reproductive technologies: individualized patients-tailored strategies form ovulation induction. *Reproductive Biomedicine Online* 2004;9:43-46.