

FARMACOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN

Dra. Ada Husulak

Los avances científicos en el conocimiento de la reproducción humana han permitido el desarrollo de diversos procedimientos en los cuales el médico asiste a la pareja con trastornos en la reproducción para lograr la unión de sus gametas y posterior embarazo, dando lugar a la **fertilización asistida**.

Estos procedimientos se clasifican como de baja y alta complejidad, de acuerdo a la infraestructura necesaria para llevarlos a cabo. Son de baja complejidad: la inducción medicamentosa a la ovulación en la cual se promueve la formación y desarrollo de folículos en una mujer anovuladora crónica, la estimulación ovárica medicamentosa en la que se trata a una mujer que ovula normalmente para lograr mayor oferta de óvulos y la inseminación artificial, con semen homólogo (de su esposo) o heterólogo (donado).

Son de alta complejidad: la transferencia intratubaria de gametas (GIFT), la fertilización in vitro (FIV), la inyección ovular intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI), la inyección de un espermatozoide bajo la zona pelúcida de un óvulo (ZUSI) y otros.

En todos los casos, para lograr suficiente calidad y cantidad de ovocitos, es necesario diseñar un protocolo de estimulación ovárica adecuado a cada paciente y a cada procedimiento, con una minuciosa evaluación previa de las pacientes, una correcta selección de las drogas a usar y un cuidadoso monitoreo de la evolución del tratamiento.

Todo ello, hace que la inducción, la estimulación y la hiperestimulación ovárica controlada tengan un importante componente de arte junto con la ciencia.

Drogas usadas en reproducción femenina:

Análogos de gnRH: para producir hipofisectomía transitoria farmacológica.

Clomifeno: Es la única droga no hormonal usada en inducción a la ovulación.

Gonadotrofinas: hormonas obtenidas de orina de mujer menopáusica o recombinante que estimulan al ovario imitando el efecto de las gonadotrofinas hipofisarias.

Progesterona: se utiliza para sostén de la función hormonal del cuerpo lúteo en la segunda fase del

ciclo estimulado. Su farmacología se describe en otro capítulo.

ANÁLOGOS DE GnRH

Introducción

La hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) es producida en el núcleo arcuato del hipotálamo por un grupo de 700 a 1000 neuronas que liberan la hormona a la circulación portal de la hipófisis. Esta liberación se hace en forma pulsátil, y hay numerosos mecanismos de feedback que influyen en la amplitud y frecuencia de dichos pulsos, incluyendo catecolaminas y neuropéptidos del cerebro. Las neuronas noradrenérgicas lo estimulan, mientras que las opioideas y dopaminérgicas lo inhiben.

La GnRH es un decapeptido cuya estructura fue descrita y sintetizada por Schally en 1971.

Desde entonces, se han realizados numerosos trabajos de investigación. Los resultados de los mismos demostraron que, si se administra GnRH en forma pulsátil y con frecuencia fisiológica de 1 pulso/hora, se obtiene la liberación también pulsátil de las gonadotrofinas. Sin embargo, si se aumenta la frecuencia de los pulsos a 2 pulsos/hora, se observa inicialmente una estimulación del gonadotropo, denominado "efecto flare-up" seguido de refractariedad del gonadotropo, con inhibición hipofisaria o "downregulation" y supresión de liberación de gonadotrofinas.

Si bien inicialmente la GnRH fue utilizada clínicamente en forma pulsátil para tratar las amenorreas hipotalámicas, actualmente su uso fundamental en reproducción es la downregulation, para inhibir durante la estimulación ovárica la producción de un pico endógeno de LH que, de producirse, empeora la tasa de fertilización de los ovocitos.

Origen y química

Desde la descripción de la hormona natural, se han sintetizado cientos de análogos de GnRH, modificando el aminoácido en posición 6 y 10.

La cadena de aminoácidos de la original y los análogos más frecuentemente usados se describen a continuación.

NOMBRE	ESTRUCTURA									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GnRH	pGlu-	His-	Trp-	Ser-	Tyr-	Gly-	Leu-	Arg-	Pro-	Gly-NH ₂
Leuprolide	pGlu-	His-	Trp-	Ser-	Tyr-	D,Leu-	Leu-	Arg-	Pro-	NH ₂
Buserelin	pGlu-	His-	Trp-	Ser-	Tyr-	D,Ser-	Leu-	Arg-	Pro-	NH ₂
Nafarelin	pGlu-	His-	Trp-	Ser-	Tyr-	D ₂ Na-	Leu-	Arg-	Pro-	Gly-NH ₂
Goserelin	pGlu-	His-	Trp-	Ser-	Tyr-	D,Ser-	Leu-	Arg-	Pro-	AzaGlyNH ₂
Decapeptyl	pGlu-	His-	Trp-	Ser-	Tyr-	DTrp-	Leu-	Arg-	Pro-	GlyNH ₂

Todos los análogos tienen un D-aminoácido en posición 6 que protege al péptido de la degradación enzimática e incrementa la afinidad al receptor.

Las sustituciones en posición 10 también aumentan la estabilidad metabólica y agregan potencia al producto, con vidas medias mucho más prolongadas que la hormona natural.

Farmacocinética

Por ser un decapeptido que se degradaría en el aparato digestivo, los análogos no se usan por vía oral. Se los administra por vía intramuscular, intranasal ó subcutánea.

La vida media de la GnRH natural es de pocos minutos y la de los análogos es entre 10 a 24 hs. Se han desarrollado análogos de depósito, cuyo efecto de downregulation es de 30 días. Estos análogos de larga acción tiene formulaciones con liberación controlada en forma de implantes o suspensiones de micropartículas, en ambos casos de un polímero biodegradable (ácido polihidroxibutírico o poliláctido/glicólido).

Los de vida media entre 810 hs se utilizan en forma de spray nasal 3 veces por día.

Circulan en sangre con la misma estructura peptídica en el 95% de las concentraciones. Se excretan por orina principalmente y una fracción menor por la bilis. Si el péptido intacto llega al duodeno, es inactivado por la acción de la quimiotripsina y eliminado por las heces

Mecanismo de acción

Después de la unión a su receptor específico en el gonadotropo, la GnRH activa fosfolipasas, calmodulina y la proteinquinasa C para producir y liberar gonadotropinas. La GnRH también regula el número de receptores y la respuesta del gonadotropo. La exposición continua a GnRH produce movilización de los receptores de membrana hacia el núcleo, permaneciendo más tiempo internalizados, por lo que estos receptores decrecen en número. La pérdida de receptores de membrana explica esa refractariedad del gonadotropo en la downregulation.

Indicaciones

Actualmente se usan los análogos de GnRH en lugar de la hormona natural.

La principal indicación de su uso no es la estimulación de la hipófisis, ya que sus hormonas pueden ser reemplazadas farmacológicamente, sino la supresión hipofisaria con el consiguiente hipogonadismo transitorio.

Todas las patologías que requieran supresión hipofisaria o gonadal tienen en los análogos un recurso terapéutico, por ejemplo pubertad precoz, cáncer de próstata metastásico, miomatosis uterina y endometriosis.

En reproducción se sabe que se obtiene índices más altos de embarazo y se tiene tasas más bajas de cancelación de tratamientos cuando se frena el pico espontáneo y prematuro de LH que

se produce cuando los niveles de estradiol superan los 150 pg/ml por más de 36 hs. En un ciclo estimulado con gonadotropinas este nivel de estradiol puede obtenerse a partir del 6º -7º día. Debido a ello, se administran análogos de GnRH para suprimir la hipófisis con el objeto de que ésta no libere gonadotropinas endógenas, principalmente LH.

Preparados y vías de administración

El acetato de leuprolide (Lupron- Abbot) existe en forma de acción corta (Lupron 2,8) para su administración subcutánea diaria y de acción larga (Lupron Depot 3,75) para uso I.M con duración de 30 días.

El goserelin (Zoladex- ICI Farma) se incorporó a un copolímero láctido-glucólido en forma de implante biodegradable. Un cilindro con 3,6 mg de goserelin se inyecta en el tejido subcutáneo de la pared abdominal anterior a través de un trócar nº 16. Dura 30 días.

El busserelin (Suprefact- Hoetch) se presenta en solución acuosa para aspiración nasal, suministrando 0,3mg en cada aplicación.

Permanentemente aparecen en el mercado nuevas formas de presentación y algunas modificaciones en la estructura química.

Uso en reproducción

La administración del análogo se inicia en el día 21º del ciclo anterior a la estimulación, lográndose en 7-10 días el efecto supresor sobre la hipófisis. Si se usa el de depósito es una única aplicación, y si se usan los de acción corta se continúa con la medicación en forma diaria subcutánea o 3 veces por día intranasal hasta el día de la aplicación de hCG, que corresponde al momento de maduración folicular.

En mujeres a las que se llaman pobres respondedoras, se realiza el tratamiento con el uso diario de análogos a partir del 1º día del ciclo, buscando el efecto estimulador inicial o "flare-up" y se continúa con la medicación hasta el día de la administración de hCG.

En un estudio prospectivo que realizamos comparando los resultados de la fertilización asistida en cinco centros de alta complejidad de la Argentina en 1994, usando acetato de leuprolide de depósito en dosis única, versus la administración diaria subcutánea, se obtuvieron mejores resultados con la dosis única en cuanto a tasa de embarazo por ciclo y tasa de embarazo evolutivo por transferencia.

Efectos adversos

Se ha descrito la aparición de síntomas derivados del estímulo neurovegetativo por el hipogonadismo como tuforadas, somnolencia, cefaleas, edema, trastornos digestivos y depresión. Sin embargo este estado de déficit hormonal se produce sólo por pocos días en la indicación de análogo de acción larga.

La administración de análogos en el comienzo de un embarazo ignorado, no produce alteraciones congénitas.

CLOMIFENO

El citrato de clomifeno (CC), es la primera droga no hormonal usada en inducción a la ovulación. Fue sintetizada por Palopoli en 1956 y la primera publicación sobre su uso en mujeres corresponde a Greenblatt y col. (Inducción of ovulation with MRL/41. JAMA 1961; 178:101) demostrando la ovulación en 28 de 36 mujeres anovuladoras crónicas. Fue aprobado por la FDA en 1967 y probablemente sea uno de los productos más recetados en farmacología de la reproducción.

Química

Es un derivado del trifeniletileno. Como tal tiene un núcleo de etileno del que 4 átomos de hidrógeno han sido sustituidos por 3 anillos fenilo y un anión cloro. Sólo uno de los anillos fenilo ha sido modificado, con el agregado de una cadena lateral aminoalcoxy [OCH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂]. La sal de citrato (C₆H₈O₇) simplemente es la forma de presentación comercial del clomifeno.

El clomifeno es una mezcla racémica de las formas cis y trans, el zu- y enclomifeno respectivamente. La forma trans-, representa la molécula en la cual los dos anillos fenilo no sustituidos se encuentran en sitios opuestos de un plano hipotético que divide a la molécula de citrato de clomifeno por el medio de su centro etilénico. A la inversa, la forma cis- representa a los dos anillos fenilo en el mismo lado del plano hipotético. Debido a que esa nomenclatura de cis y trans fue representada en forma equivocada, se han redominado las formas, con los nombres zuclomifeno y enclomifeno.

La mezcla racémica tiene aproximadamente 38% de citrato de zuclomifeno y 62% de citrato de enclomifeno.

Los estudios experimentales con CC han permitido la observación de que se comporta como una mezcla de agonista y antagonista de los estrógenos interactuando con tejidos estrógeno-dependientes que incluyen la mucosa vaginal, glándulas cervicales, endometrio, ovario, hipófisis e hipotálamo. Si bien en inducción a la ovulación se utiliza su efecto antagonístico, el parentesco estructural que tiene con el tricloroetileno explica su efecto de agonista débil de los estrógenos, especialmente en situaciones de déficit de estrógenos (Por ejemplo, suprime la liberación de gonadotrofinas hipofisarias en mujeres postmenopáusicas).

Farmacocinética

Administrado por vía oral, se absorbe rápidamente y se excreta por las heces aproximadamente el

51% a los 5 días. Si se lo da por vía endovenosa, se excreta el 37% por las heces a los 5 días. El resto es eliminada en hasta 6 semanas

Las máximas concentraciones de CC se encuentran 4 a 5 hs después de la administración de una dosis única y con una vida media de 4,5 a 10 hs. Cuando se lo suministra durante 5 días seguidos, se observa actividad de citrato de clomifeno en sangre 14 y aún 22 días después.

En 1986, Mikkelsen y col. desarrollaron métodos bioquímicos para medir en plasma las concentraciones separadas de en y zu clomifeno. Así se pudo describir una farmacocinética propia de cada isómero, con el enclomifeno que llega al pico de concentración sanguínea a las 4 hs de administrado en dosis única de 50 mg por vía oral y es casi no dosable a las 24 hs, mientras que el zuclomifeno tiene su pico a las 6 hs pero se excreta más lentamente, con concentraciones plasmáticas importantes hasta 30 días después de su administración. Si se lo suministra en ciclos sucesivos, se observa la acumulación del zuclomifeno únicamente. Son distintos también los clearance plasmáticos de ambos isómeros, con una vida media de 2,5 días para en y 14, 2 días para zu cuando se da en forma EV.

Respecto a la propiedad de inducir a la ovulación, el enclomifeno produce mayor número de folículos que el zuclomifeno. Asimismo, los niveles plasmáticos de estradiol en la mitad de la fase folicular y progesterona en la mitad de la fase lútea son casi el doble los producidos por el enclomifeno que el zuclomifeno.

Mecanismo de acción

Pese a que existen muchos aspectos desconocidos respecto al mecanismo de acción del clomifeno, se sabe que su capacidad para inducir a la ovulación se basa en su acción sobre los receptores estrogénicos a nivel hipotalámico. Aunque se supone que el sitio sería a nivel del núcleo arcuato por la presencia de neuronas productoras de GnRH, en éstas no se demostraron receptores para estrógenos, por lo que la acción del clomifeno se realizaría a través de células catecolaminérgicas no-GnRH, cuyos receptores estrogénicos serían desplazados por el clomifeno. Al existir información hipotalámica de déficit estrogénico, se inicia la liberación de GnRH, lográndose el característico aumento de la frecuencia y no de la amplitud del pulso de LH y FSH.

Mientras que el CC actúa como un antiestrógeno a nivel hipotalámico, es probable que a nivel hipofisario y ovárico actúe como un estrógeno débil, aumentando la sensibilidad del gonadotropo a la GnRH en el primer sitio, y acelerando la conversión de andrógenos a estrógenos en el segundo.

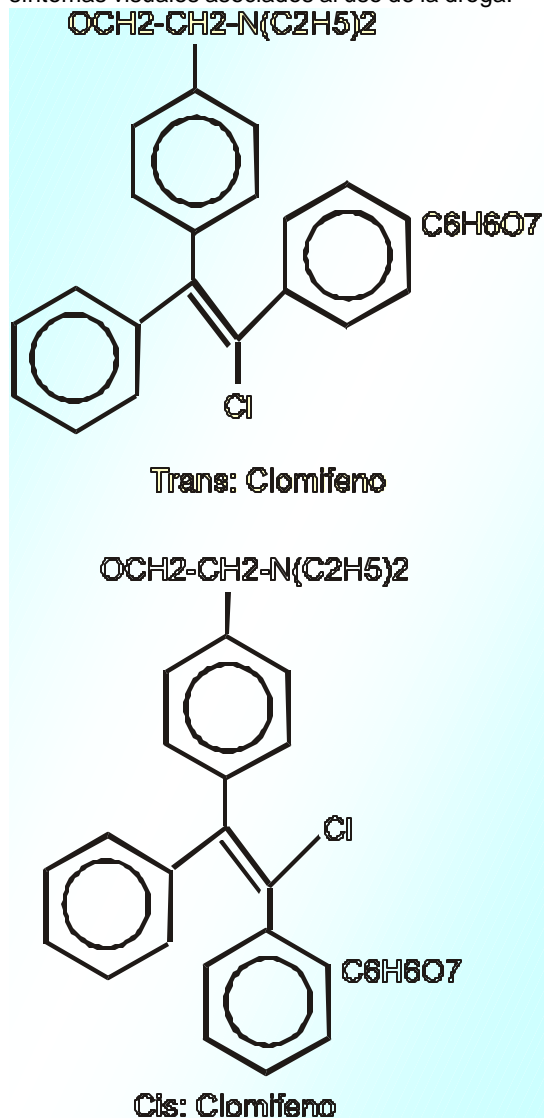
Indicaciones

Su principal indicación está en mujeres con alteraciones funcionales de la ovulación, con gonadotrofinas normales y niveles estrogénicos adecuados. (Ej: oligoovulación, fase lútea inadecuada,

esterilidad sin causa aparente, estimulación ovárica mínima para inseminación intrauterina). No está indicado en alteraciones ovulatorias relacionadas con hiperprolactinemia o con gonadotrofinas altas por falla ovárica.

Contraindicaciones

Quistes ováricos, por el peligro de su agrandamiento, embarazo, disfunción hepática, síntomas visuales asociados al uso de la droga.



Preparados

Es un polvo blanco, inodoro, soluble en agua. Se presenta en comprimidos de 50 mg.

para administración por vía oral.

En el mercado argentino existen comprimidos de 50 mg de citrato de clomifeno de nombres Genozym (Bristol-Myers) y Serofene (Serono).

Dosis y forma de uso

En inducción a la ovulación para procedimientos de baja complejidad, se utiliza 50 a mg/día por vía oral en una o dos tomas. Se inicia en el 5º día del ciclo menstrual a estimular y se lo mantiene di-

rante 5 días. La respuesta esperada se puede monitorear con ecografía transvaginal en el día 13º ó 12º del ciclo para observar la proliferación endometrial y el número y tamaño de folículos ováricos. En el día 15º del ciclo se deberá hacer una ecografía de control para observar la rotura folicular. El dosaje de progesterona en suero entre los días 21º a 24º del ciclo permitirá determinar la funcionalidad del folículo roto.

Si no se observan signos de ovulación, se puede incrementar la dosis de citrato de clomifeno hasta 200 mg/ día. Si en la ecografía se observa buena formación de folículos, pero éstos no se rompen, se agrega hCG en una dosis única de 5000 U en el día 13º, con lo que se espera que ocurra la rotura folicular aproximadamente 36 hs después de la inyección. Es imprescindible controlar la respuesta de cada paciente al tratamiento y observar el estallido folicular con posterioridad a la fecha prevista para ello.

En procedimientos de mayor complejidad, donde se desee obtener mayor número de folículos, se administra el citrato de clomifeno desde el 3º día del ciclo y asociado a gonadotrofinas. Existen numerosos esquemas de estimulación, pero uno de los más utilizados es el ideado por Frydman, con hMG 150 U en dosis únicas los días 2º, 4º, 6º, 8º y 10º del ciclo y clomifeno 100mg/día, los días 3º, 4º, 5º, 6º y 7º. En este tipo de estimulación se controla la respuesta ovárica con ecografía transvaginal en el día 11º y dosaje de estradiol plasmático. Se administra 5000 a 10.000 U de hCG para inducir al estallido folicular sólo si se demuestra mediante los estudios mencionados buena correlación entre el número y tamaño de los folículos formados con el valor de estradiol plasmático. Debe descartarse el riesgo de producir una hiperestimulación ovárica y no inyectar hCG si el dosaje de estradiol es mayor de 2500pg/ml y/o hay más de 10 folículos menores de 10mm de diámetro.

Con estos tratamientos se obtiene, según diversas estadísticas y con variaciones que dependen del motivo por el cual se hace inducción de ovulación, alrededor del 60-80% de ovulación y aproximadamente 30-40% de embarazos.

La falta de correlación entre ambas respuestas es motivo de estudios, pero se teoriza que el empeoramiento que produce el clomifeno en el moco cervical y en el endometrio ejerciendo su acción como antagonista de los estrógenos es lo que disminuye la tasa de embarazo, pese a la buena respuesta ovulatoria.

Efectos adversos

Aproximadamente 11% de los pacientes en tratamiento con clomifeno refieren tuforadas, Entre el 7 y 12% tiene gestaciones múltiples, de los cuales la mayoría son dobles y raramente triples y menos de 2% refieren síntomas visuales como visión borrosa y escotoma centelleante.

El efecto adverso más notorio del clomifeno es el empeoramiento del moco cervical, con disminu-

ción de su volumen, filancia, transparencia y cristalización, por lo que es recomendable el agregado de estriol en comprimidos durante los días 3º a 13º de los tratamientos con clomifeno.

No se ha observado una mayor incidencia de defectos congénitos en los niños nacidos tras tratamientos con clomifeno.

GONADOTROFINAS

Origen

Existen tres gonadotropinas en la mujer: la foliculoestimulante (FSH), la luteinizante (LH) y la gonadotropina coriónica (hCG). Las dos primeras son sintetizadas en los gonadotropos del lóbulo anterior de la hipófisis y regulan la función ovárica de la mujer, tanto en la acción gametogénica (desarrollo folicular y ovulación), como en la hormonogénica (producción de esteroides e inhibina gonadales). La hCG es elaborada en la placenta de la mujer, como en la de los primates y algunos equinos. Esta gonadotropina está relacionada en estructura y actividad a la LH: su función principal es prolongar la vida del cuerpo lúteo. Las otras gonadotropinas se excretan por la orina. La falta de estrógenos en la mujer menopáusica elimina el feed-back negativo de los mismos sobre el eje hipotálamo hipófisario e induce a la producción aumentada de FSH y LH. Estas hormonas, eliminadas por la orina y procesadas en laboratorio han dado origen a la gonadotropina de mujer menopáusica (hMG) o menotropina.

Desde los estudios de Zondek y Ascheim que descubrieron la influencia de las gonadotropinas hipófisarias sobre las gónadas, se intentó su utilización en la mujer para resolver los trastornos funcionales del ovario.

El primer intento fue el uso de gonadotropinas provenientes del suero de yegua preñada, que si bien permitió observar que la ovulación se producía solamente si había pico espontáneo de LH, también produjo efectos indeseables como la aparición de anticuerpos antigonadotropina. Con posterioridad se utilizó macerado de hipófisis humana (Gemzell, 1958), con las complicaciones asociadas a la dificultad de obtener suficiente volumen (una hipófisis provee 18 mg de proteína con aprox. 30 UI de gonadotropinas por mg) y el riesgo de desarrollar la enfermedad de Jacob - Creutzfeld. Esto último fue el motivo de la suspensión de su uso, tras habérsela utilizado aproximadamente 1300 veces en el mundo .

En 1960 Lunenfeld, utilizó gonadotropinas provenientes de orina de mujer menopáusica (hMG) sintetizadas en Italia por Donini, logrando éxito en la obtención de ovulación y embarazo, pese a que la pureza de la hormona era del 5%. En 1961 incorporó hCG al tratamiento con hMG para inducir la rotura folicular. Con estas medicaciones se inició el desarrollo farmacológico de las gonadotropinas, buscando mayor pureza en su compo-

sición y mayor bioactividad, pero siempre utilizando orina de mujer menopáusica.

Por inmunocromatografía con anticuerpos policlonales a hMG se logró separar especialmente la fracción de FSH de la orina, obteniéndose para el uso comercial el producto Metrodine de Laboratorios Serono, con 150-200 UI de FSH/mg de proteína.

Las mejores condiciones de extracción de proteínas contaminantes de la orina por inmunocromatografía con anticuerpos monoclonales llevaron al desarrollo de la obtención de FSH hp (altamente purificada), con 9.000UI de FSH/mg de proteína (Metrodine HP -Serono). Sin embargo, la demanda creciente en todo el mundo en el uso de gonadotropinas impulsó la investigación para lograr una fuente de dichas hormonas, que no se base exclusivamente en la orina de mujer menopáusica. El gran adelanto de este siglo en el desarrollo de técnicas de ingeniería genética permitió la producción de las denominadas gonadotropinas recombinantes rFSH (FSH recombinante) y rLH (LH recombinante). Fueron obtenidas tras haberse aislado los genes que codifican para cada cadena beta de LH y FSH, además de la cadena alfa. En laboratorio es posible transferir ese material genético a una célula huésped. Para ello se necesita un vector, que es una pieza de ADN capaz de crecer espontáneamente. La combinación del ADN humano y un plásmido que será el vector capaz de llevar el gene humano a una célula huésped es lo que le ha dado el nombre de recombinante. Como célula huésped se usó una línea celular del ovario de hamster chino, que así tranfectadas son capaces de producir las cadenas alfa y beta, clonándose en medios nutrientes especiales y secretan las proteínas extracelularmente. Estas son obtenidas y purificadas por cromatografía, estabilizadas y liofilizadas. La rFSH contiene 10.000 UI de FSH/mg de proteína. La rLH tiene 20.000 a 30.000 UI de LH/mg de proteína, lo cual significa una extrema pureza de la hormona y sin otras proteínas contaminantes, como en los casos de las provenientes de la orina humana.

Estructura química

Las gonadotropinas FSH y LH, junto a la hCG y la TSH son un grupo de hormonas glucoproteicas estructuradas como dos cadenas proteicas, las subunidades alfa y beta, que son codificadas por genes distintos, localizados en diferentes cromosomas. La cadena de 92 aminoácidos de la subunidad alfa es idéntica en las cuatro hormonas, mientras que las cadenas beta son distintas, por lo que determinan su función específica. La subunidad beta de FSH tiene 111 aminoácidos, la de LH 121 y la de hCG 145 aminoácidos.

Las dos subunidades alfa y beta están unidas por enlaces no covalentes, y mantienen la estructura terciaria de un "rulo" de la subunidad beta que envuelve a la alfa a través de seis puentes disulfuro. Estos son esenciales para mantener la configuración de cada subunidad y les permite formar

un heterodímero estable. Las subunidades individualmente no tiene actividad biológica conocida.

Existen oligosacáridos unidos a ambas cadenas (glicosilación), que tienen funciones en el armado de las hormonas durante la síntesis, en su clearance del suero y en la determinación de la vida media de las hormonas en la circulación. Por ejemplo, la LH tiene 3 sitios de glicosilación (2 en posición 49 y 75 de la subunidad alfa y 1 en posición 30 de la beta) y la FSH tiene 4 sitios de glicosilación (2 en posición 52 y 78 de alfa y 2 en posición 7 y 24 de beta) por lo cual el clearance de FSH es mucho más bajo que el de LH.

Las modificaciones que la industria farmacéutica ha hecho en la glicosilación de las gonadotropinas es la base de las variaciones en el clearance (vida media sérica) y en la actividad biológica (afinidad para el receptor) de los diferentes productos.

El peso molecular de LH es 28.000, de FSH es 33.000 y de hCG 60.000.

La hMG está compuesta de LH y FSH en proporción aproximada 1:1, con variaciones irrelevantes en distintas partidas, gracias al perfeccionamiento del proceso de manufactura para bioestandarizar esa relación.

Acción farmacológica

La FSH es responsable de la maduración folicular. En su mecanismo de acción incluye la unión a receptores de membrana de células ováricas y la subsecuente activación del sistema de adenilciclasa, causando aumento de la síntesis de citocromo P450 aromatasas, con lo cual aumenta la conversión de andrógenos a estrógenos. La FSH también controla eventos morfológicos y celulares, tales como la adquisición de la cavidad antral, la inducción de aparición de receptores de LH en las células de la granulosa y la activación de las enzimas involucradas en la biosíntesis de progesterona.

La LH sirve de soporte del crecimiento folicular iniciado por la FSH proveyendo el sustrato androgénico para la aromatasas de las células de la granulosa que sintetizará estradiol. En el período preovulatorio, con el pico de LH se reanuda la meiosis oocitaria, madura el cúmulo oóforo y se produce el estallido folicular con la expulsión del óvulo y la formación del cuerpo lúteo. Durante el resto del ciclo, la LH será el soporte de ese cuerpo lúteo.

La FSH suministrada al comienzo del ciclo, en la fase folicular temprana, actúan sobre la cohorte de folículos reclutados en los últimos días de la fase lútea del ciclo anterior, permitiendo la selección de un mayor número de folículos que puedan evolucionar como dominantes. La respuesta del ovario dependerá de cada paciente en particular, pero ante el desarrollo de varios folículos y una producción de estradiol mayor de 150-200 pg/ml por más de 36 hs, se puede producir un pico endógeno de LH, que empeorará las condiciones del ovocito para ser fertilizado.

La LH y la FSH se suministran asociadas en hMG. Su propiedad terapéutica está basada en la necesidad de iniciar un ciclo de estimulación ovárica con ambas gonadotropinas, respetando la necesidad inicial del ovario de cantidades suficientes de LH para inducir a la producción de andrógenos como sustrato para la síntesis de los estrógenos, según la teoría de dos células y dos compartimentos. Si bien algunos autores han demostrado que la FSH aislada puede inducir al desarrollo folicular, pero con defectos en la producción de estrógenos, se utiliza para hiperestimulación ovárica FSH sola, con muy buenos resultados, porque aparentemente los niveles basales de LH necesarios para la acción de FSH son muy bajos. En aquellas pacientes con síndrome de ovario poliquístico, que tiene niveles intrínsecos altos de LH, se le administra FSH solamente, obteniéndose buen desarrollo folicular y buena producción estrogénica.

La hCG tiene idéntica actividad biológica a la LH, por lo que se suministra como sustituto del pico de LH por su capacidad de inducir a la rotura folicular y de estimular la función del cuerpo lúteo.

Farmacodinamia

Los niveles circulantes naturales de LH y FSH hipofisarias en una mujer, se determinan mediante análisis de radioinmunoensayo y más recientemente por quimioluminiscencia. De la misma manera se determina la fracción beta de la gonadotropina coriónica.

Por el estímulo dado por la secreción pulsátil de la GnRH hipotalámica, se produce la síntesis y liberación de LH y FSH de la hipófisis. Estas dos gonadotropinas volcadas a la circulación general interactúan con sus receptores específicos de membrana, activando el sistema de AMP cíclico y proteinquinasa C, con la consiguiente estimulación de la expresión del gen. De igual forma actúa la hCG.

hMG: Inyectada por vía intramuscular o subcutánea, induce la aparición de FSH con diferencias interindividuales de concentración sérica aún con iguales dosis.

La concentración de LH no varía significativamente, habiendo un discreto incremento a partir del cuarto día de estimulación. Puede ocurrir un pico endógeno de LH en el día -2 a 0, que tiene un efecto desfavorable sobre el ovocito.

La excreción de estrógenos muestra un aumento progresivo con variaciones que dependen del número de folículos en desarrollo.

FSH: Inyectada por vía IV su vida media es de aproximadamente 2 hs. Inyectada por vía I.M. su vida media es de aproximadamente 35 hs.

La curva de desaparición de FSH siguiendo a la hipofisectomía tiene un período rápido con una vida media de aproximadamente 4 hs y un período lento de aproximadamente 70 hs.

LH: Inyectada por vía IV, su vida media es de aproximadamente 3 horas, en forma subcutáneas de hasta 10 horas.

Siguiendo a la hipofisectomía, tiene una curva de desaparición con un período rápido de vida media de 20 minutos y la curva lenta de aproximadamente 230 min.

hCG: Su vida media varía de 6 a 9 hs durante el primer período de la curva de desaparición, y 24 a 37 hs en el segundo período lento.

Inyectada por vía IM, su vida media sérica es de aproximadamente 32 hs, mientras que inyectada por vía SC, la vida media es un poco más prolongada, de 38 + 3hs.

Estas hormonas, naturales o sintéticas son eliminados por la orina.

Indicaciones

Inducción a la ovulación o estimulación ovárica para tratamientos en mujeres que desean concebir, afectadas de: hipogonadismo hipogonadotrófico., anovulación de causa hipotalámica o hipofisaria, oligoovulación, fracaso de tratamientos con clomifeno, síndrome de ovario poliquístico, esterilidad sin causa aparente, mujeres ovuladoras normales pero con un solo ovario o añosas, mujeres en programas de fertilización asistida.

Contraindicaciones

Mujeres que presenten altos niveles de gonadotropinas endógenas, lo cual indica falla ovárica primaria o secundaria, agrandamiento o quistes de los ovarios con la excepción del síndrome de ovarios poliquísticos, lesión orgánica intracraneana, embarazo.

Efectos adversos

Agrandamiento ovárico leve a moderado, dolor abdominal, quistes ováricos y eventualmente síndrome de hiperestimulación ovárica.

Por efecto de los esteroides ováricos producidos, puede aparecer cefalea, retención hídrica, síntomas gastrointestinales y prurito por sobrecarga hepática.

Nacimientos múltiples aproximadamente del 15%.

Preparados y vías de administración

hMG: (menotropina) Humegon- Pergonal BS 1000- HMG Massone. 75/75UI de LH yFSH- inyección IM

pFSH: (FSH altamente purificada) Metroline HP- Inyección SC

rFSH: (FSH recombinante) Gonal-F, Puregon de 50, 100, 150 U de FSH Inyección SC ó MI

hCG: (gonadotropina coriónica humana) Profasi 5000 y 10.000- Pregnyl 5000.

Uso en inducción a la ovulación

Existen numerosos esquemas de inducción con gonadotropinas. Es importante la experiencia del médico tratante en la selección del esquema, diseñándolo a las necesidades de cada paciente que posee una alteración ovárica propia.

Si se harán procedimientos de baja complejidad, el estímulo a realizar debe ser inferior al estímulo

de procedimientos de alta complejidad, donde se necesitan mayor número de ovocitos para fecundar.

Uno de los esquemas para baja complejidad es el mencionado anteriormente en la sección dedicada al clomifeno, diseñado por Frydman, de Francia. La valoración de la ecografía transvaginal y el dosaje de estradiol permitirá la decisión de indicar la administración de hCG. Esta medicación induce a la rotura folicular aproximadamente 36 horas después de la inyección, por lo que permite indicar el momento óptimo para las relaciones sexuales ó una inseminación.

En los procedimientos de alta complejidad se aumentan las dosis de gonadotropinas y se realiza la denominada hiperestimulación ovárica controlada.

Habitualmente se inicia la estimulación con un análogo de GnRH para la supresión hipofisaria. Una vez demostrado el estado de hipogonadismo, se inicia la estimulación con dosis diarias a partir del 1º ó 2º día del ciclo. El esquema más frecuentemente utilizado consiste en suministrar FSH 50 a 300 UI de mañana y hMG de tarde en dosis de 150 UI los días que fueran necesarios hasta lograr por lo menos un folículo de 18 mm con niveles de estradiol de aproximadamente 150 pg/ml por folículo. El monitoreo con ecografía y estradiol rápido se realiza desde el 7º día del ciclo hasta lograr el desarrollo deseado. Aproximadamente 12-24 hs después de la última inyección de hMG se aplica 10.000 U de hCG, programando realizar la aspiración folicular aproximadamente 35 horas después.

Existen otros esquemas, utilizando exclusivamente FSH (recombinante ó altamente purificada) hasta lograr el desarrollo folicular deseado, y entonces será el momento ideal para la inyección de hCG.

Cada paciente requerirá un cuidadoso estudio previo para decidir el esquema de inducción más apropiado a su estado hormonal y el permanente interés y dedicación del médico tratante para modificar el esquema de acuerdo a las respuestas que se puedan presentar.

BIBLIOGRAFIA

Adashi, E; Rock, J.A., Rosenwaks; Z: *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology*. Lippincott-Raven. Philadelphia 1995.

Schoot, B.C.: *Exogenous Follicle-Stimulating Hormone and Development of Human Ovarian Follicles*. Parthenon Publishing. London 1995

Brosens, I.; Jacobs, H.I.; Runnebaum, B.: *LHRH Analogues in Gynaecology*. Parthenon Publishing. Casterton. 1990

Bouchard, P.; Caraty, A.; Coelingh Bennink, H.J.T. and Pavlou, S.N.: *GnRH, GnRH Analogs, Gonadotropins and Gonadal Peptides*. Parthenon Publishing. London 1993.

Out, H.J.; Coelingh Bennink, H.J.T.: *Recombinant FSH (Puregon) Preclinical and Clinical Experience*. Parthenon Publishing. New York 1996.

Husulak, A. y otros: *Estudio comparativo multicéntrico sobre el uso de acetato de leuprolide de depósito en dosis única en hiperestimulación ovárica controlada para fertilización asistida de alta complejidad*. Reproducción, 1995, X; 1