

ANALOGOS DE GNRH

Conceptos básicos y su aplicación en endometriosis y miomatosis uterina

Dr. Jaime Urdinola

Departamento de Ginecología-Obstetricia y Reproducción Humana - Fundación Santa Fe de Bogotá - Bogotá-Colombia.

INTRODUCCION

En 1971 los grupos de Schally y Guillemin lograron la caracterización y la síntesis del decapeptido hipotalámico liberador de gonadotropinas o GnRH o LHRH o LRF.

Desde entonces se han realizado numerosos estudios para analizar este compuesto. Uno de los más exhaustivos fue hecho por Knobil y colaboradores, utilizando simios Rhesus, sujetos a varias lesiones hipotalámicas previas al tratamiento con GnRH(1). Si se les administraba GnRH de reemplazo en una forma pulsátil, se simulaba entonces el patrón de la liberación endógena causando una liberación apropiada de LH y FSH. Si la frecuencia de los pulsos intravenosos se disminuía a uno cada tres horas, se disminuía la relación LH/FSH.

Si la frecuencia era mayor de una por hora, la tasa de secreción de gonadotropinas se disminuía.

La administración continua llevaba a que los niveles de LH y FSH fueran casi indetectables.

La GnRH se utilizó también como un medio para probar cuál era la reserva hipofisiaria, y por parte de otros grupos como inductor de la ovulación (2,3).

Esta hormona liberadora ejerce un efecto de "up regulation" de sus propios receptores en la hipófisis, aumentando de esta manera también la liberación de LH y FSH, así como la sensibilidad de los gonadotropos a la GnRH se aumenta también al elevarse los niveles de estradiol.

Sin embargo, la esperanza que se tenía sobre la GnRH como inductora de la ovulación no se cumplió ya que los costos del medicamento y su control eran altos, se continuó presentando hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples, y la tasa de ovulación permaneció por debajo de la obtenida con el tratamiento con gonadotropinas (50-80%), aunque la tasa de embarazo por ciclo es de aproximadamente 25% (4).

Por las razones anteriores, las modificaciones que se le han hecho a la GnRH han llevado a la producción de análogos, de los cuales en el momento los disponibles para uso clínico son los agonistas.

Este decapeptido es secretado por el núcleo arcuato del hipotálamo hacia la circulación portal y desde allí es llevado a la hipófisis anterior.

Los residuos específicos de los aminoácidos son críticos para su acción y metabolismo.

Después de su liberación, la GnRH es degradada rápidamente por la acción de las peptidasas, y los sitios vulnerables se encuentran entre los aminoácidos 6-7 y 9-10.

La rápida degradación implica que su vida media no va más allá de 2 a 8 minutos.

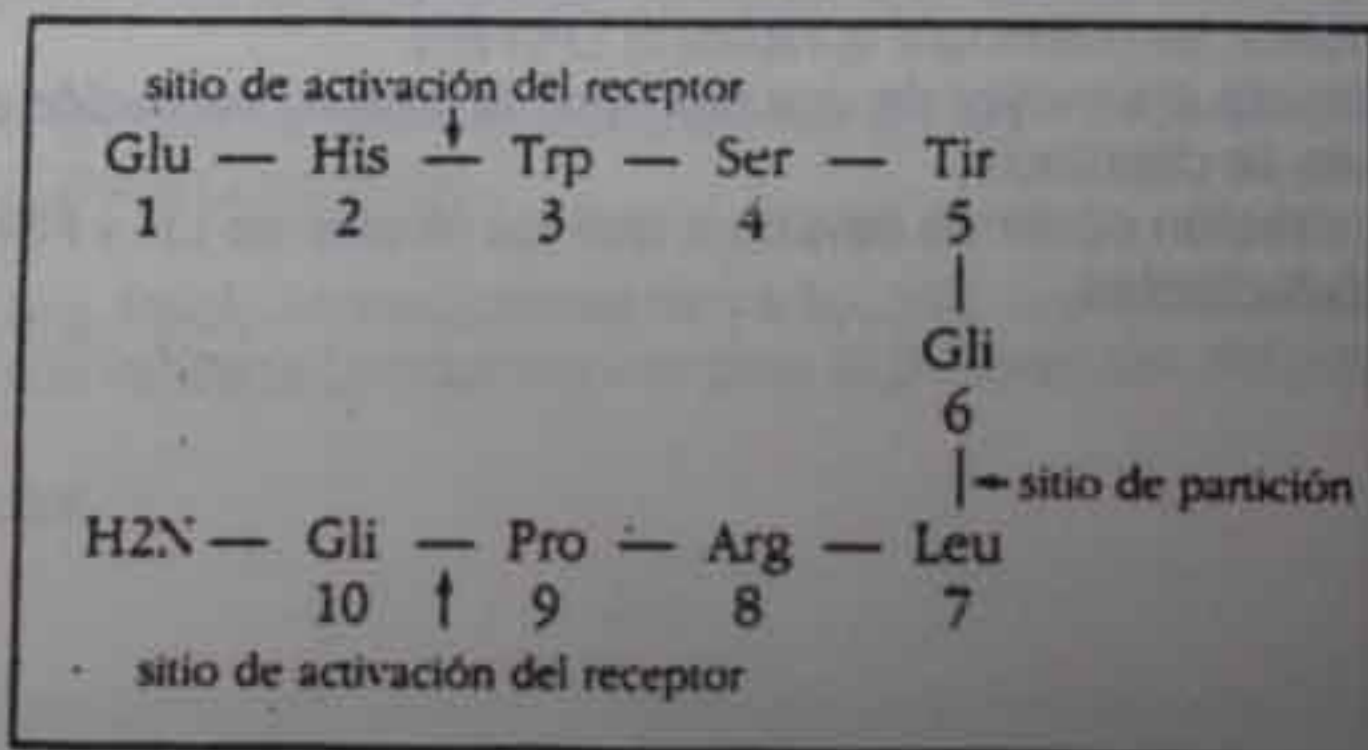


Figura 1. Configuración química de la GnRH

La configuración del decapeptido es similar al de una U, para que la hormona pueda ligarse a los receptores de los gonadotropos. El ácido piroglutámico en la posición 1 y los residuos de glicina en las posiciones 6 y 10 son claves para mantener esta configuración.

Los aminoácidos 2 y 3 (histidina y triptófano) son responsables de la activación de los receptores para GnRH, y de la síntesis y la liberación de LH y FSH. Por estas razones, a los análogos se les ha hecho sustituciones en estas posiciones.

La liberación máxima de gonadotropinas se presenta cuando tan sólo el 10% de los receptores están ocupados.

Si la GnRH se administra en forma IV y como dosis de carga, el pico en la concentración sérica se alcanza a los 2 minutos y los niveles regresan a las cifras basales a los 40 minutos.

Si la ruta de administración es subcutánea, el pico se alcanza a los 5-10 minutos y los niveles basales se recuperan a los 80 minutos.

Si se administra una dosis sencilla, la cantidad que se libera de LH es mayor que la de FSH.

El pico de la concentración sérica se alcanza a los 30 minutos para la LH y a los 60 minutos para la FSH.

Los niveles de ambas hormonas vuelven a cifras basales entre 90 y 120 minutos después.

El tipo de respuesta varía dependiendo del día del ciclo en que la GnRH sea administrada. Se libera mayor cantidad de gonadotropinas en la segunda fase que en la fase folicular.

Las cantidades que se liberan son mayores si la GnRH se administra en forma IV que después de darla subcutánea, y múltiples inyecciones provocan múltiples descargas de la hipófisis.

Se puede construir una curva de dosis-respuesta, y la máxima respuesta se obtiene después de la administración IV de 500 ug de GnRH.

La infusión constante de GnRH produce una liberación aguda de LH y FSH durante aproximadamente 4 horas, seguida de una disminución sostenida de la secreción posterior. Este estado hipogonadotrópico inducido se mantiene durante la duración de la infusión y permitirá que el hipogonadismo se presente si la infusión es mantenida durante un período de tiempo suficiente y largo. Ya sea la desensibilización o el fenómeno de "down regulation", los mismos son los responsables de la disminución de la secreción de gonadotropinas (5).

Los agonistas se sintetizan reemplazando la glicina en la sexta posición con un D-aminoácido, ya que la inactivación de la GnRH ocurre por la participación entre los aminoácidos 6-7 y 9-10. Esto da como resultado un agonista que es de 3 a 5 veces más potente que la GnRH. La segunda sustitución más común es el reemplazo de la glicina en la posición 10 con una molécula de etilamida. Esta sustitución aumenta su actividad 5 veces.

En Colombia, el único análogo disponible comercialmente en la actualidad es el **acetato de leuprolide** (Lupron, marca registrada de Abbott) el cual posee una D-alanina en la posición 6 y la desaparición del terminal-N de la glicina y su reemplazo por la etilamida

Es 15 veces más potente que la GnRH, y se dispone del mismo en forma de preparación subcutánea para administración diaria y como preparación de depósito para una inyección intramuscular mensual.

Hay otros agonistas en investigación, los cuales pueden ser hasta 230 veces más potentes que el compuesto original. Las sustituciones en las posiciones 6 y 10 dan como resultado análogos que son partidos o descompuestos por las peptidasas más lentamente, y que pueden llegar a tener una vida media desde 80 a 480 minutos.

Los agonistas de la GnRH pueden administrarse como inyección subcutánea o intramuscular, en forma de implante subcutáneo o por medio de un atomizador nasal. Esta última ruta de administración ha sido utilizada en muchos estudios clínicos. Cerca de 1 a 5% de la dosis intranasal es absorbida, necesiéndose por lo tanto de dosis más altas. Sin embargo, el grado de absorción puede variar en el mismo paciente, lo que conduce a una supresión errática de los niveles de estradiol en varias pacientes.

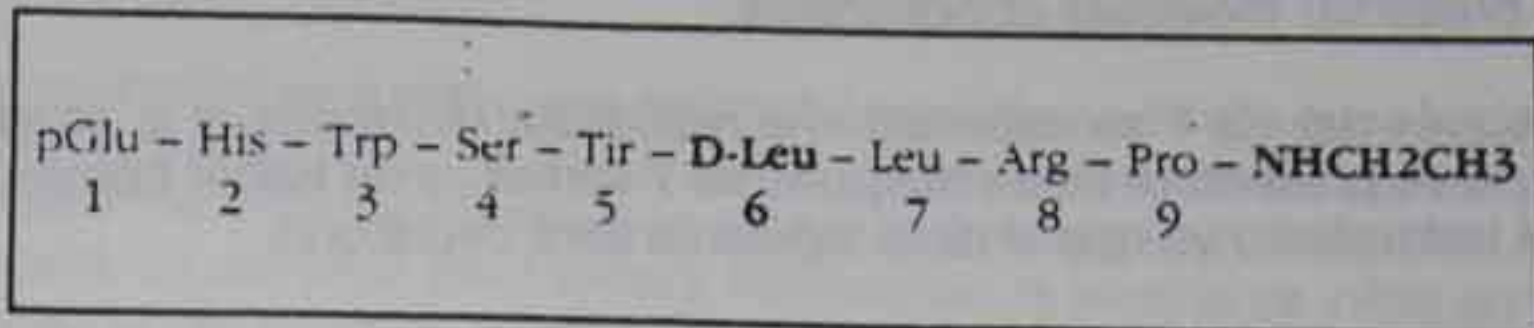


Figura 2. Acetato de leuprolide

Aunque un amplio número de condiciones responden al tratamiento con los agonistas de GnRH, hasta 1989 en los Estados Unidos de América la única condición aprobada por la FDA (Administración Federal de Drogas) era el tratamiento paliativo de las metástasis del cáncer de próstata.

Hay 3 factores que son importantes para la acción de los agonistas de la GnRH:

- gran potencia
- vida media aumentada y
- estrecha afinidad del agonista por el receptor.

Estas 3 características de los agonistas permiten que la hipófisis reconozca la estimulación como similar a la que se produce con la infusión continua de la GnRH original. De esta manera se produce una liberación aguda e inmediata de la LH y de la FSH, la cual es seguida por un hipogonadismo hipogonadotrópico. Los niveles de estradiol y de estrona descienden a los niveles de una castración y el patrón histológico del endometrio es idéntico al encontrado después de la menopausia.

La iniciación del tratamiento es la clave en el comienzo de la amenorrea. Si el tratamiento se comienza tarde en la segunda fase (después de verificar que la paciente no se encuentra embarazada), o a más tardar el tercer día del ciclo, es probable que se induzca amenorrea durante 4 a 5 semanas.

Si el tratamiento se inicia entre los días 5 a 7 del ciclo, el mismo probablemente será ovulatorio y habrá menstruación. Se puede presentar

algún grado de hiperestimulación, de tal manera que las pacientes pueden presentar molestias abdominales.

Después del día 7 se esperará una respuesta ovulatoria, y la amenorrea no se presentará hasta después de 7 semanas de haber comenzado el tratamiento ya que el ciclo siguiente será ovulatorio.

Si lo que se persigue con el tratamiento con agonistas de la GnRH es el hipogonadismo, se puede considerar que cualquier trastorno que dependa de los estrógenos puede ser una indicación para la terapia. Aunque muchas condiciones han sido tratadas con éxito, la mayor experiencia exitosa mensurable se ha obtenido al tratar los leiomiomas y la endometriosis.

Compuesto	Nombre	Ruta	Dosis	Potencia
D-Leu ⁶ Pro ⁹ -NH ₂	Leuprolide	SC IM	500-1000ug 3.75-7.5mg	15
D-Ser (Bu) ⁶ Pro ⁹ -NH ₂	Buserelin	SC Nasal	200ug 900-1200ug	100
D-His (Bz) ⁶ Pro ⁹ -NH ₂	Histrelin	SC	100ug	100
D-[Nal (2) ⁶]	Nafarelin	Nasal	400-800ug	200
D-Trp ⁶	Triptorelin	Polímero IM	2-4mg*	100
D-Ser(tBu) ⁶ aza-Gli ¹⁰	Goserelin	Implante SC	3-6mg*	230

Tabla 1. Agonistas de GnRH disponibles o en investigación. La potencia está comparada con la GnRH. Las dosis son diarias o si están marcadas con * son mensuales.

SC=subcutánea IM=intramuscular

ENDOMETRIOSIS

Puede considerarse como una entidad dependiente de estrógenos. Su tratamiento puede iniciarse en cualquier momento durante el ciclo menstrual, pero tratando de alcanzar lo más rápidamente la disminución de los niveles de estradiol para inducir amenorrea, la terapia se inicia en la fase lútea tardía o muy temprano en la fase folicular. De todas maneras, la inducción de amenorrea y su duración han sido correlacionadas con la eficacia del tratamiento.

La supresión marcada de los implantes endometriósicos ha sido informada durante el tratamiento con diferentes análogos de GnRH. Estos se pueden usar antes de un tratamiento quirúrgico.

Si se usan dos meses antes de la cirugía puede causarse supresión de los mismos, una pequeña pero significativa reducción de su tamaño y una disminución del flujo sanguíneo del útero y la pelvis. La retracción de las lesiones permite una disección más fácil con menor sangrado. Este último beneficio puede también reducir la formación postoperatoria de adherencias. La continuación del tratamiento un mes después de la cirugía permite que se mantenga el estado hipoestrogénico, asegurando así su curación.

Si se utiliza como único método de tratamiento, se ha observado una reducción significativa en la extensión de la enfermedad en pacientes sometidas a laparoscopia antes y después del mismo. Se observa no sólo disminución en la severidad de la enfermedad sino también en relación al dolor.

Las tasas de embarazo parecen ser similares a las alcanzadas con otros agentes terapéuticos, pero hasta el momento no se dispone de estudios con gran número de pacientes que presenten diferentes estados de la enfermedad y que hayan sido tratadas solamente con análogos de GnRH(6).

Los tratamientos de tipo antiestrogénico utilizados para tratar la endometriosis son:

- Oforectomía
- Danazol

- Anticonceptivos Orales
- Gestágenos

La castración por medio de la ooforectomía, generalmente combinada con histerectomía, se debe reservar para aquellas pacientes con endometriomas muy grandes o rotos, para aquellas con dolor que no ha sido posible controlar con medicamentos específicos para la endometriosis, analgésicos o a quienes ya se les ha practicado cirugía conservadora y no han mejorado, y para aquellas pacientes con otro tipo de patología pélvica asociada y que no desean conservar su capacidad de reproducción.

El tratamiento con agonistas induce una deficiencia de estrógenos comparable con aquella de la ooforectomía, con efectos secundarios similares a la castración incluyendo la disminución de la libido. Prácticamente todas las pacientes presentan oleadas de calor, generalmente suaves durante el primer mes de tratamiento aunque llegan a ser más severos durante el segundo. Para tratar de aminorar este efecto, especialmente con las pacientes que se tratan antes y/o después del tratamiento quirúrgico, y como los estrógenos pueden ser contraproducentes, puede utilizarse la administración de acetato de medroxiprogesterona en dosis de 20-30 mg diarios oralmente. Si el tratamiento con agonistas de la GnRH es el único utilizado, éste debe continuarse por 4 a 6 meses, dependiendo de la extensión de la enfermedad. No se debe continuar más allá de 6 meses, ya que la pérdida de calcio por el hueso se aumentará durante el mismo, lo cual ya ha sido ampliamente demostrado.

El danazol se utilizó como tratamiento de elección para la endometriosis durante la década de los años 80. Pero en adición a las oleadas de calor generalmente suaves que se presentaban con este compuesto, los efectos secundarios androgenizantes y la ganancia de peso significan un problema para algunas pacientes. Por otra parte, el hipoestrogenismo no es tan pronunciado como con la ooforectomía, y en contraste con los agonistas de la GnRH, generalmente se presenta un aumento de la libido.

El efecto androgenizante del danazol tiene muchas facetas que incluyen, una disminución en la proteína transportadora de hormona sexual aumentando de esta manera la cantidad de testosterona libre, el despla-

zamiento de la testosterona de la misma proteína transportadora de hormona sexual y el efecto directo de la droga misma. Como ocurre con otros andrógenos, los niveles de colesterol de alta densidad disminuyen, aumentando los niveles del colesterol de baja densidad. Aunque la mayoría de pacientes bajo tratamiento son jóvenes y no presentan riesgo cardiovascular de importancia, esto puede evitarse al utilizar medicamentos de eficacia comparable sin estos problemas.

Otro tipo de tratamiento menos usado hoy en día incluye los anticonceptivos orales y los gestágenos. El "pseudoembarazo" del pasado ha sido reemplazado por la administración de anticonceptivos orales de microdosis en forma continua, generalmente incluyendo un gestágeno potente. Sin embargo, cuando la hemorragia por escape se presenta hay que aumentar la dosis en dos o tres tabletas más diariamente y disminuirla cuando la amenorrea se vuelva a presentar. Una de las complicaciones con los gestágenos, especialmente con el acetato de medroxiprogesterona en forma de depósito puede ser el retardo para que la función ovulatoria regrese después de discontinuar el medicamento, y este recurso debe ser reservado para aquellas mujeres que no desean tener más hijos. Debe anotarse sin embargo, que el endometrio ectópico responde muy bien a los gestágenos y que la disminución del dolor es excelente.

Tratamiento	Estado Hormonal		Efectos Secundarios
	Hipo estrogénico	Hiper androgénico	
Ooforectomía	++	-	Oleadas de calor Pérdida ósea Sequedad vaginal
Agonista GnRH	++	-	Oleadas de calor Pérdida ósea Sequedad vaginal
Danazol	+	++	Oleadas de calor Edema - Hirsutismo Acné -> Peso
Anticonceptivos Orales	+	- +	Usuales
Gestágenos	+	-	Depresión

Tabla 2. Tratamiento de la Endometriosis

MIOMATOSIS UTERINA

Las mujeres con miomas uterinos sintomáticos manifiestan dolor, hemorragia uterina, sensación de presión o peso en la pelvis, y en ocasiones es causa de abortos a repetición o infertilidad.

Este tipo de tumor sólido es el más común durante los años de la vida reproductiva y puede encontrarse hasta en un 20% de todas las mujeres. Para aquellas con síntomas, la cirugía conservadora o ablativa ha sido la elección hasta ahora, dependiendo de los deseos de la paciente respecto a un embarazo posterior o a la presencia de otro tipo de patología pélvica asociada.

Se puede considerar el uso de análogos de GnRH como tratamiento, excepto en los casos donde haya dolor agudo relacionado con el infarto del tumor y en aquellas en que el crecimiento muy rápido u otros cambios que en la masa pélvica hagan sospechar la posibilidad de un proceso maligno.

Los análogos inducirán un hipogonadismo marcado y una amenorrea secundaria. Esto permite, desde el punto de vista del manejo de los miomas algunas ventajas.

La amenorrea permitirá que los depósitos de la hemoglobina sean restaurados. Una paciente con una concentración de hemoglobina entre 5 a 7 g/dl elevará sus niveles hasta 14g/dl en dos meses, lo que permitirá que pueda depositar una unidad de sangre autóloga disponible previamente para su cirugía.

Los miomas pueden disminuir en volumen entre el 20 al 60%. Esta variación tan grande se debe a los patrones histológicos variables. Aquellos que son celulares, vasculares y que dependen más de los estrógenos son los que tendrán una mejor respuesta.

Aquellos que están pedunculados y los que en su mayoría son fibrosos no se disminuirán notoriamente. Pero a medida que los miomas se vuelven más pequeños, los planos de disección entre la musculatura y el tumor son más aparentes permitiendo una enucleación más fácil.

Esto permitirá un mejor manejo de los miomas en el segmento uterino inferior, de aquellos que se encuentran adyacentes a grandes vasos y de aquellos que comprimen las trompas uterinas. O el caso de aquellos cercanos al orificio cervical interno, donde la enucleación menos traumática reducirá el riesgo de la incompetencia cervical.

Por otra parte, la disminución en el tamaño del tumor también se refiere a la disminución en el volumen uterino total, lo cual está relacionado con la mayor uniformidad celular y vascular. Los beneficios son obvios al encontrar un útero más móvil, lejos de las paredes de otras vísceras, permitiendo un mejor acceso a los pedículos vasculares y disminuyendo el riesgo de lesionar estructuras vecinas.

Probablemente, el efecto más dramático usando los agonistas en forma previa a la cirugía reside en la marcada reducción del flujo sanguíneo que se presenta después de 4 meses de tratamiento. Se ha obtenido un aumento hasta del 100% en los índices de resistencia medidos utilizando la flujometría determinada por el efecto Doppler y hasta 42 y 60% de reducción en el volumen de los fibromas. La disminución del tumor se presenta por la reducción sobre el estímulo de crecimiento por el hipoes-trogenismo alcanzado y por la disminución en el flujo sanguíneo al tumor.

Se reduce de esta forma la necesidad de transfusiones así como el riesgo de infección.

Sin embargo, los leiomiomas comienzan a aumentar de tamaño poco después de suspender el tratamiento, alcanzando el tamaño previo a los 4-6 meses después de suspenderlo. Por lo tanto, aún no ha llegado el día de la ansiada miomectomía mediante la utilización de medicamentos (7,8).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Knobil E: The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 36:53, 1980.
- 2.- Hodgen GD: Releasing hormones as diagnostic and therapeutic agents. *Fertil Steril* 39:592, 1983.
- 3.- Coelingh Bennink HJT, Dogterom Aa, Lappöhn RE, Rolland R, Schoemaker J (Editors): *Pulsatile GnRH 1985. Proceedings of the 3rd. Ferring Symposium, Noordwijk BV, 1986*
- 4.- March ChM: Update: Uses of GnRH agonists in gynecologic practice. *Endocrine fertil FORUM XII: (1) 1, 1989.*
- 5.- Yen SSC: Clinical applications of gonadotropin releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs. *Fertil Steril* 39:257, 1983.
- 6.- Meldrum DR, Chang RJ, Lu J, et al: "Medical oophorectomy" using a long acting GnRH agonist- a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J. Clin Endocrinol Metab* 54: 1081, 1982.
- 7.- Matta WHM, Stabile I, Shaw RW, et al: Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone buserelin. *Fertil Steril* 49: 1083, 1988.
- 8.- Friedman AJ, Barbieri RL: Leuprolide Acetate: Applications in gynecology. *Curr Probl. Obstet. Gynecol. Fertil* Nov. Dec. 1988:211.