



Universidad
Nacional
de Quilmes

FARMACOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

Octubre 2017

Terapias clínicas utilizadas en el aborto recurrente

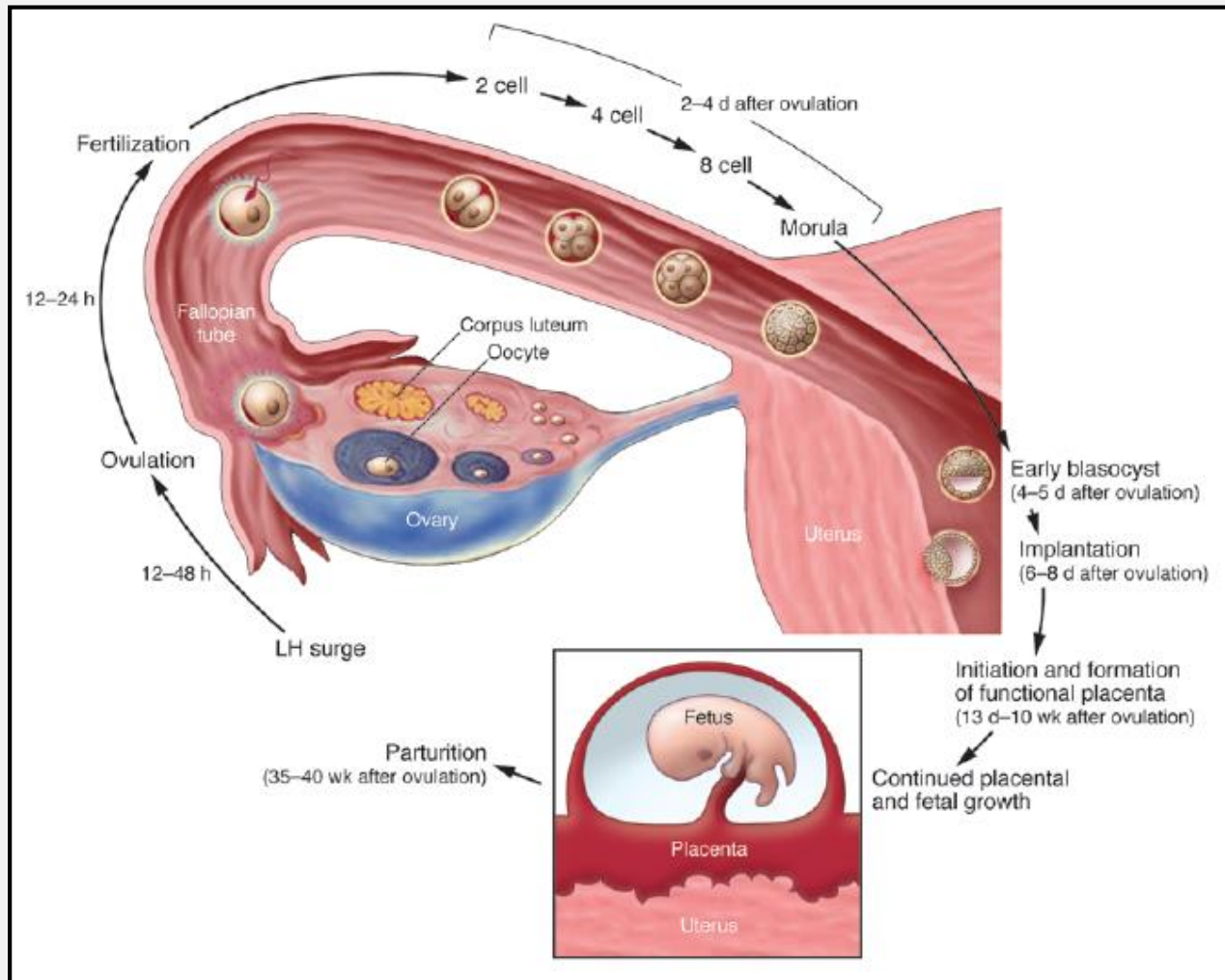
María Laura Ribeiro (ribeiroml74@gmail.com)
Laboratorio de Fisiología y Farmacología de la Reproducción
CEFYO (CONICET – Facultad de Medicina, UBA)

CEFYBO

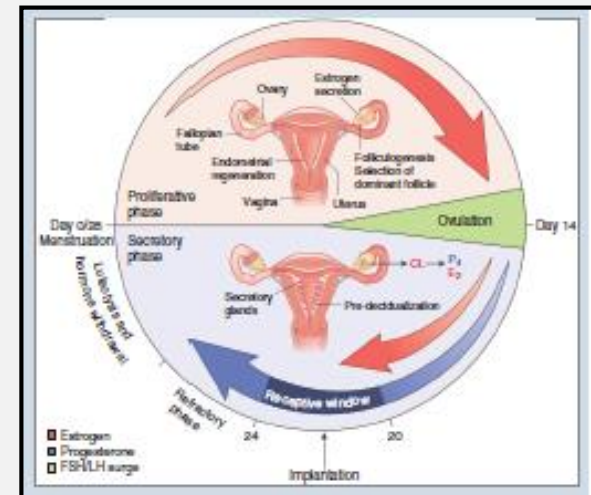
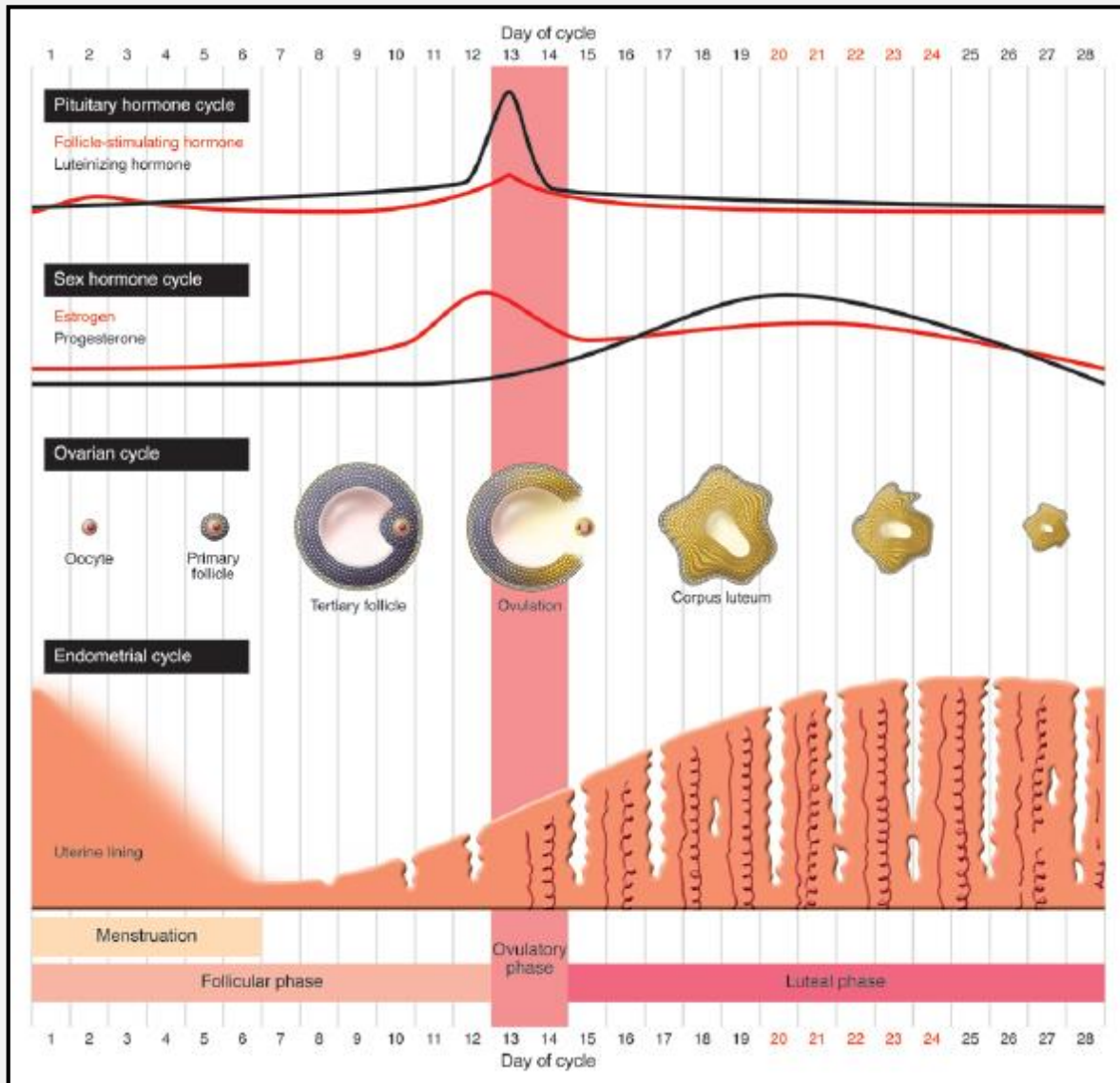


CONICET
U B A

SER LO QUE SOMOS ES UN LARGO CAMINO...



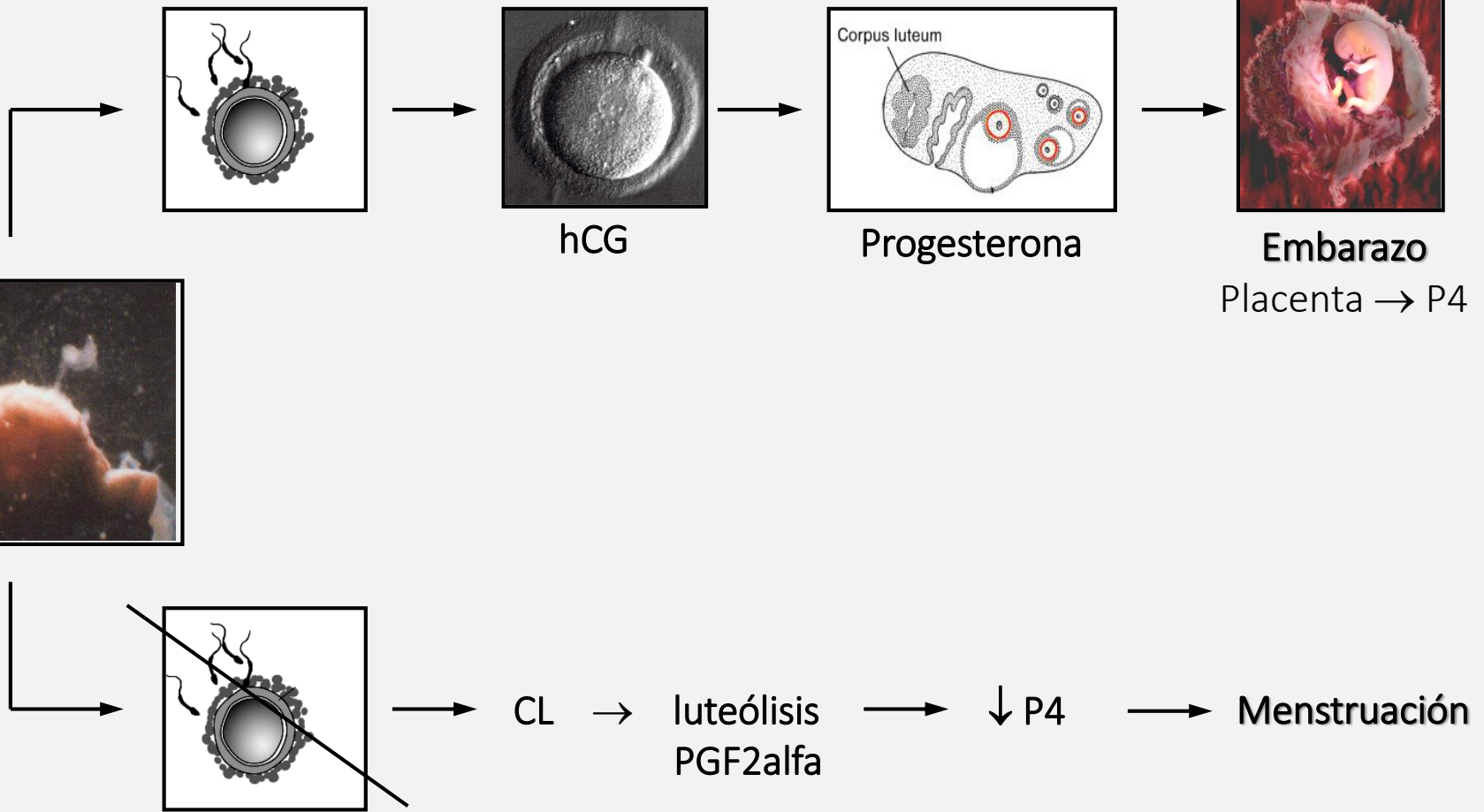
CICLO: FASES PROLIFERATIVA Y SECRETORIA



Cha J y col. Nat Med 18: 1754 (2012)

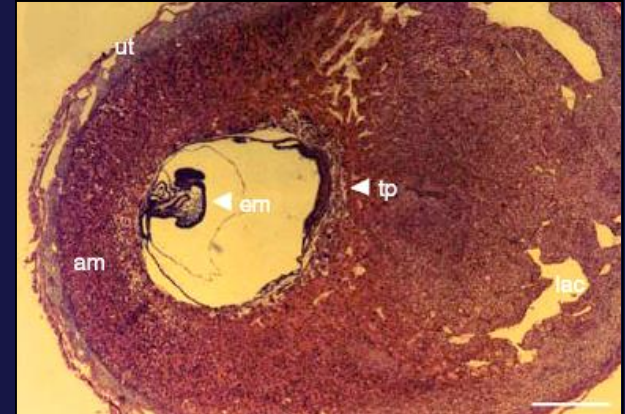
- Estradiol
- Progesterona

EMBRAZO, LUTEÓLISIS Y MENSTRUACIÓN

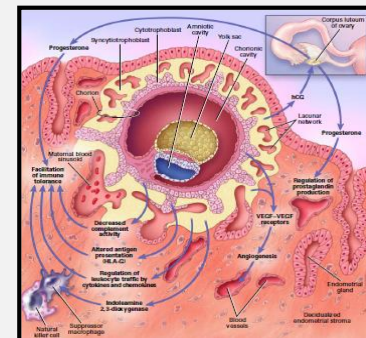
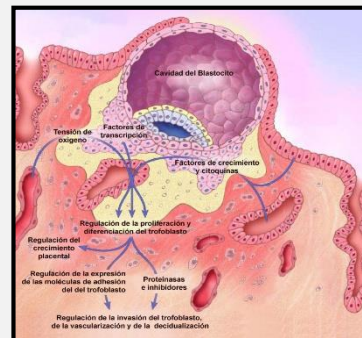
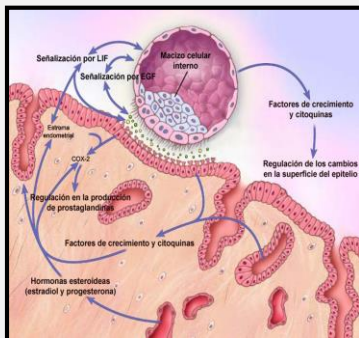


¿QUÉ ES LA IMPLANTACIÓN?

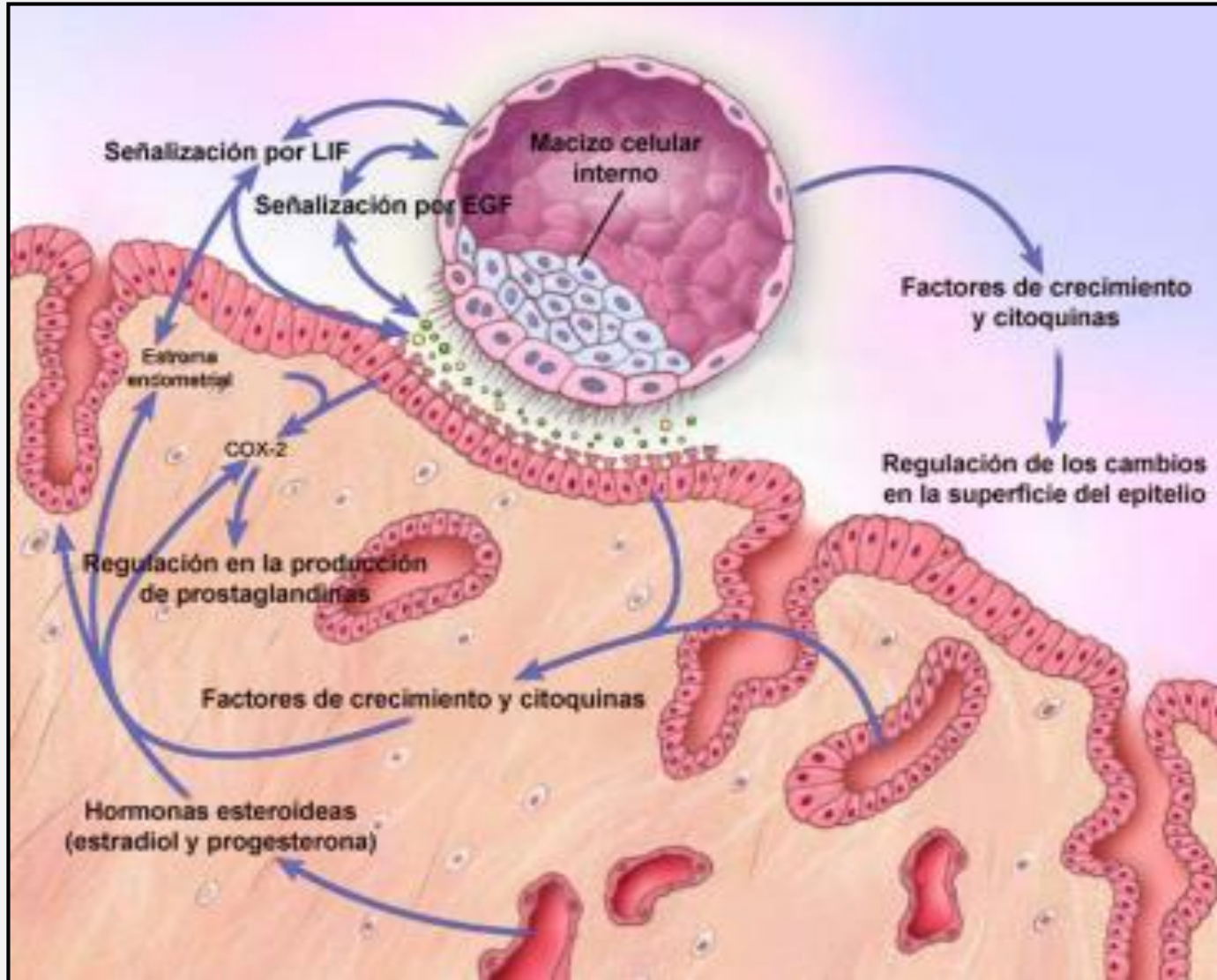
La implantación se define como el establecimiento de una comunicación efectiva de carácter físico y molecular entre el blastocisto y el endometrio materno.



El mecanismo de implantación involucra diferentes pasos: aposisión, adhesión e invasión.

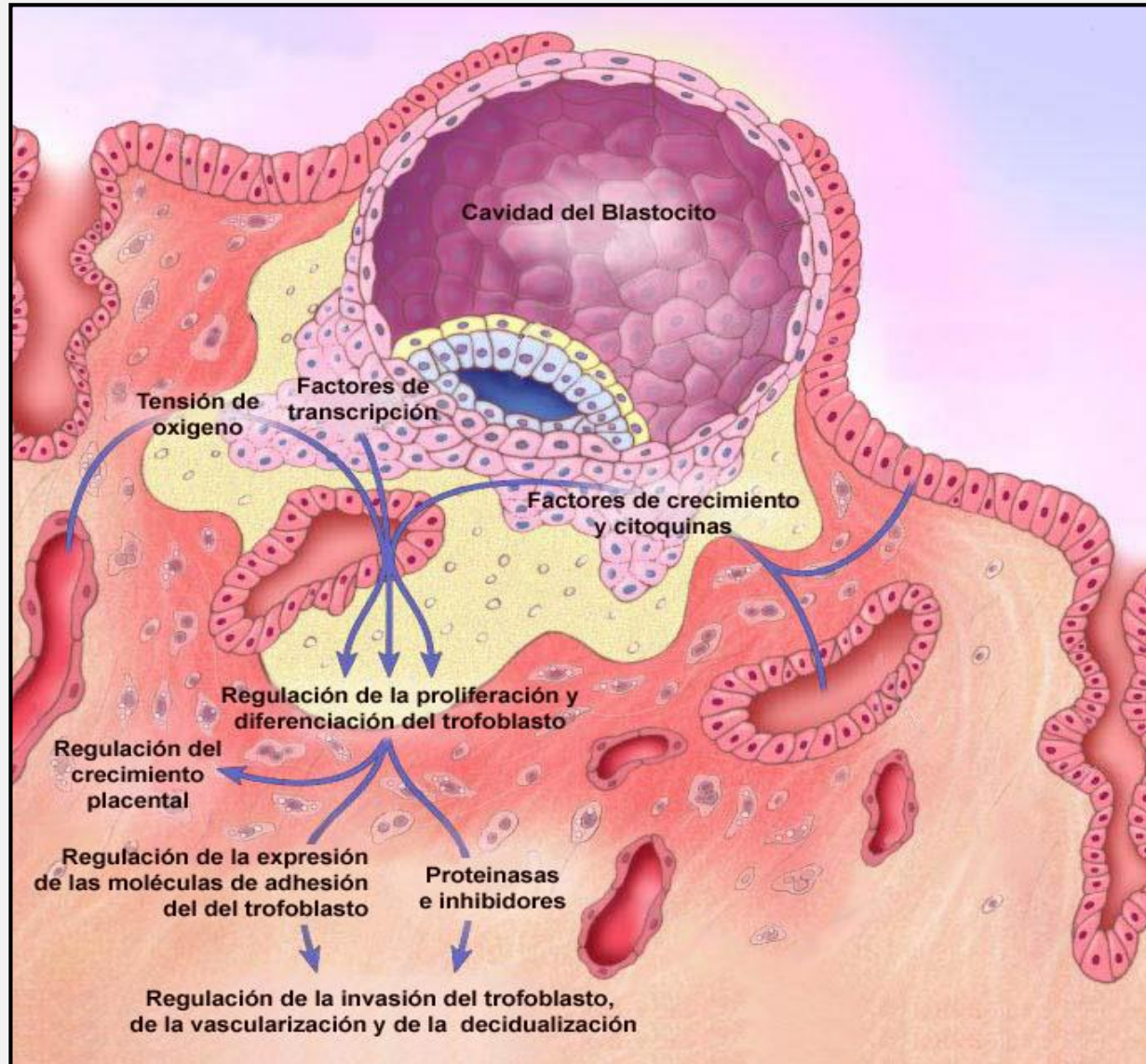


Aposición y adhesión



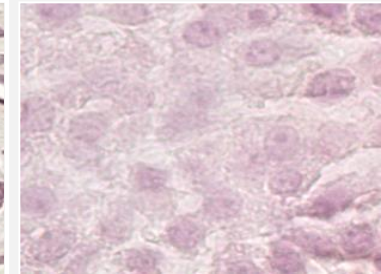
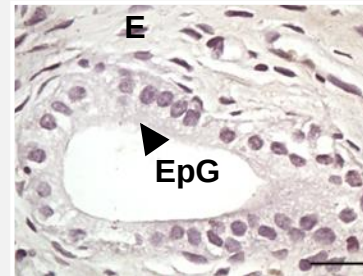
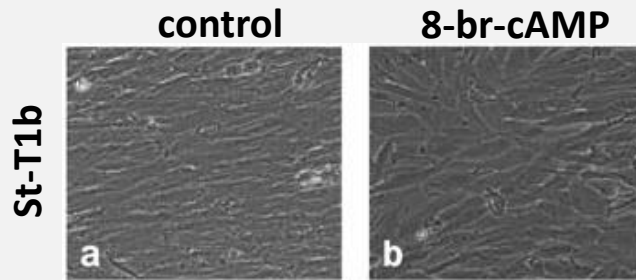
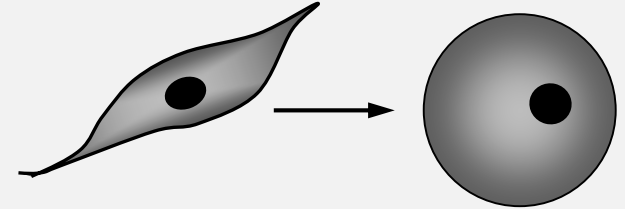
Invasión

Adaptado de Norwitz y col. N Engl J Med 345: 1400 (2001)



Decidualización

Es la diferenciación y proliferación de los fibroblastos del estroma endometrial: cambio morfológico, bioquímico y funcional.



- Grandes (25 μ m, humanos)
- Redondas
- Mononucleares

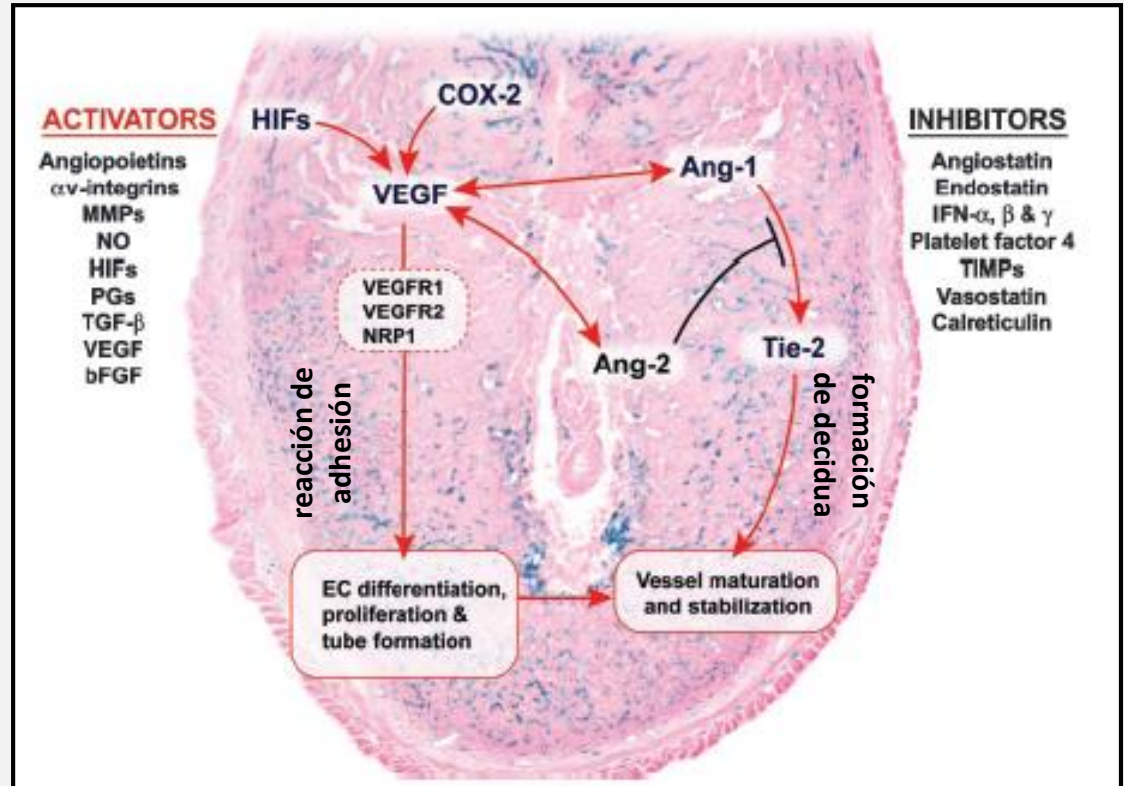
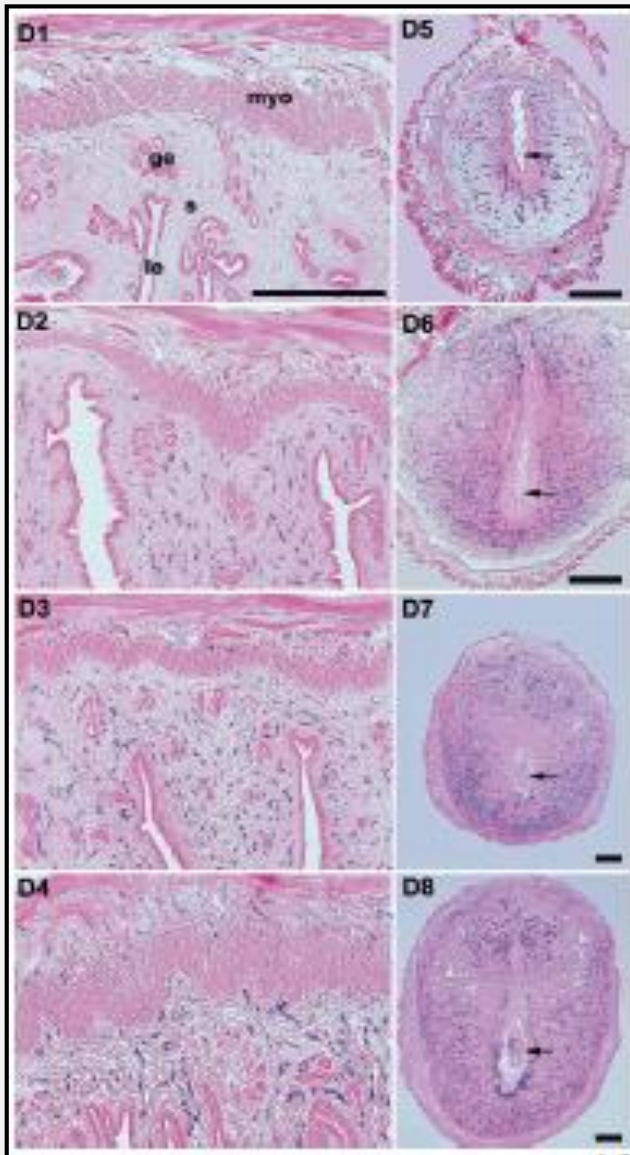


8-Br-cAMP - + +
(0.5 mM, 6d)

- Secreción de hnas, factores de crecimiento y cq
- Regulación del sistema inmune
- Intercambio de gases
- Transporte de nutrientes
- Eliminación de desechos

Angiogénesis

día 8 de preñez - sitio de implantación - ratón

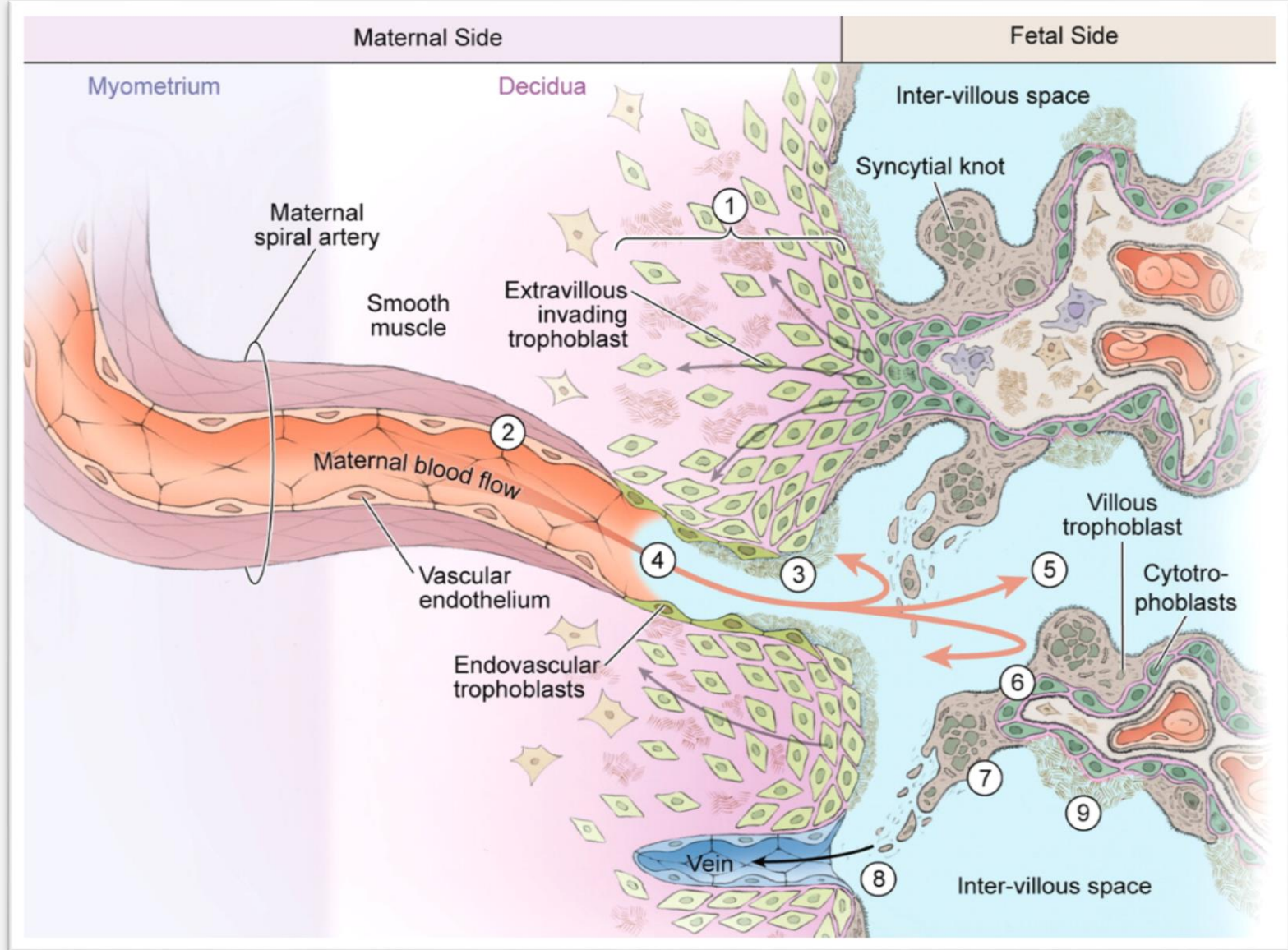


marca azul: vasos sanguíneos

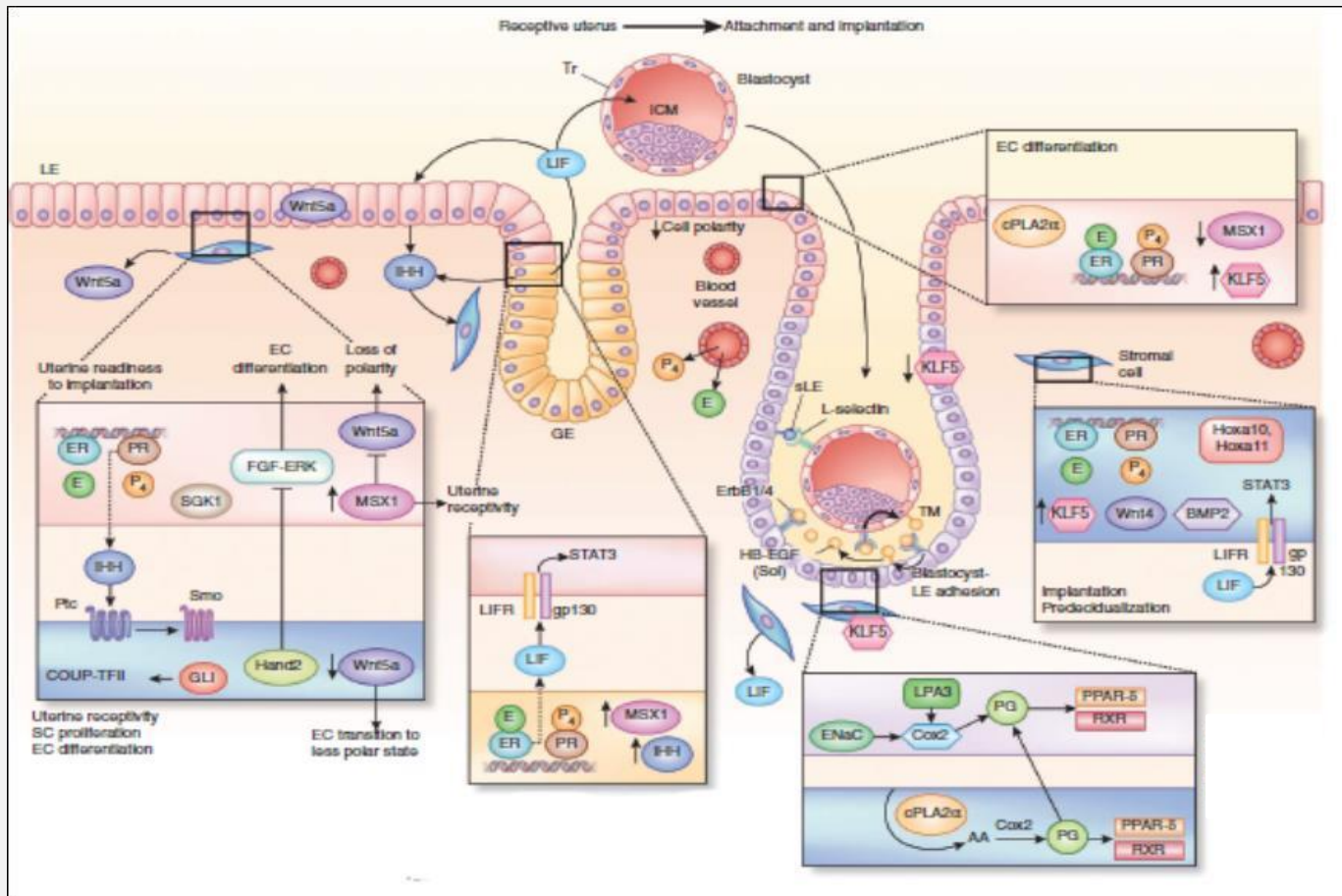
• marcador de $\uparrow$ angiogénesis $\rightarrow$ VEGF

• VEGF-R, IL-10, IL-8, IL-6 $\rightarrow$ patrón de mediadores

Remodelado vascular por el trofoblasto



MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA IMPLANTACIÓN



Cha J y col. Nat Med 18: 1754 (2012)

HORMONAS

CQ / QQ / GF

MMPs / TIMPs

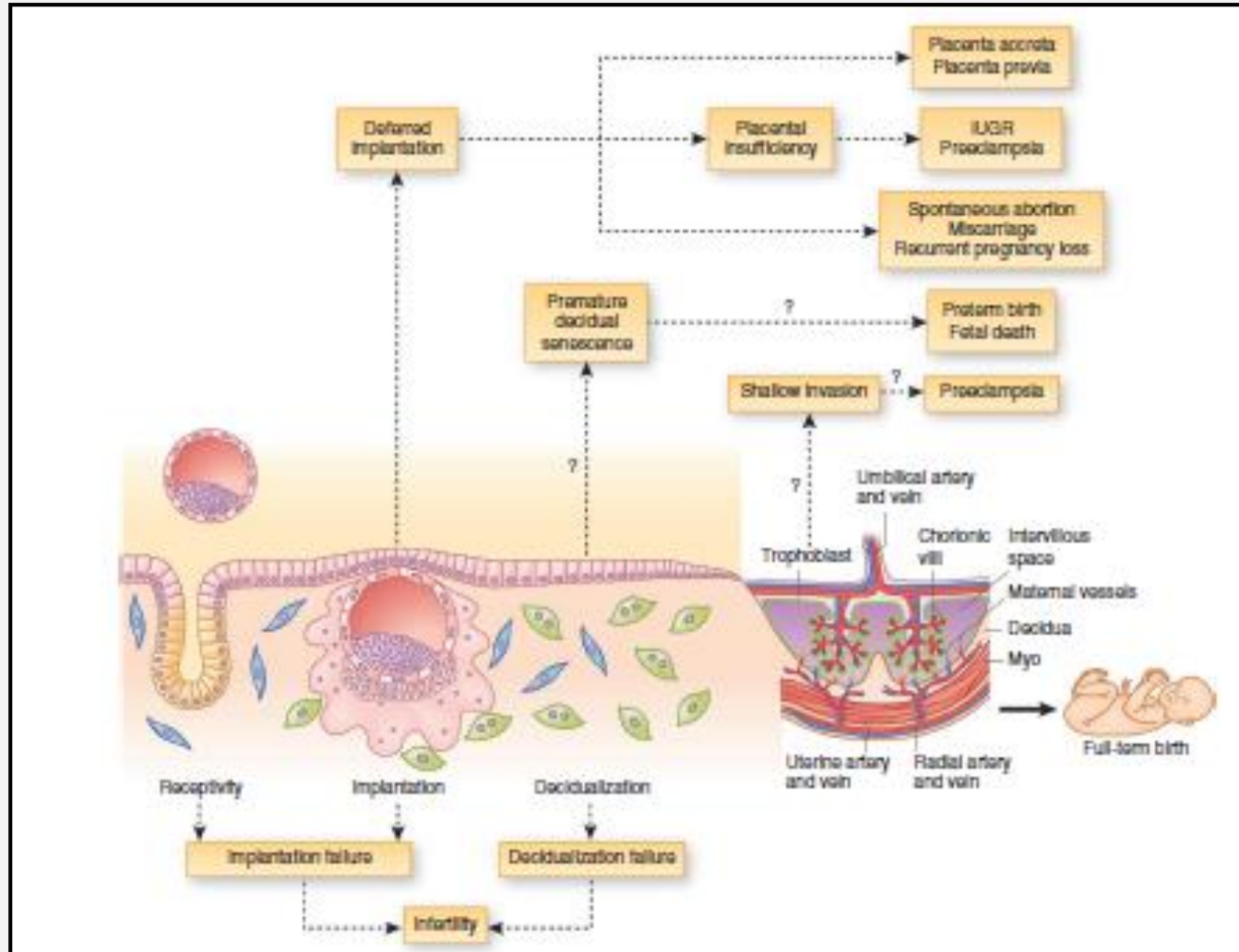
RECEPTORES

PROTEÍNAS
ADAPTADORAS

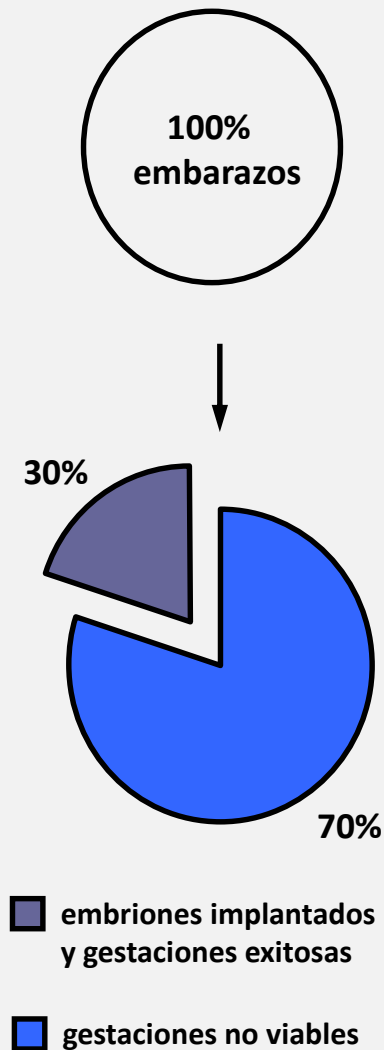
FACTORES
TRANSCRIPCIÓN

QUINASAS
FOSFATASAS

A VECES ESTAS ESTRATEGIAS FALLAN...



Y FALLAN MÁS SEGUIDO DE LO QUE PENSAMOS...



De todos los embarazos que se pierden, el 75% corresponden a fallas en la implantación.

El aborto recurrente afecta $\approx 1.5\%$ de las parejas en edad reproductiva.

La tasa de implantación en los ciclos de FIV-TE permanece en $\approx 30\%$, y no ha mejorado en los últimos años.

En el 50% de los casos, se desconoce la etiología de las fallas implantatorias.

Los tratamientos actuales se aplican solamente en algunos casos y no presentan una alta efectividad.

ALGUNAS DEFINICIONES

ABORTO ESPONTÁNEO



Es la pérdida del embarazo en el primer trimestre
- < 12 semanas de gestación,
feto no viable -

ABORTO RECURRENTE



Es la ocurrencia de 2, 3 o más abortos
espontáneos seguidos

ETIOLOGÍA DEL ABORTO RECURRENTE

Genéticas

- anomalías cromosómicas del embrión (~ 60%)
- anomalías cromosómicas de los padres (~ 5-10%)

Anatómicas

Inmunológicas – Tolerancia fetal

Ambientales

- contaminantes, solventes
- café, tabaco, drogas legales e ilegales

Inmunológicas – Coagulación

- síndrome antifosfolípido
- trombofilias

Infeciosas

- Infecciones subclínicas
- Patógenos ascienden por vía vaginal
- *E. Coli*

Endocrinológicas

- Deficiencia de progesterona
- Diversas causas

MÉTODOS PARA PREVENIR EL ABORTO RECURRENTE

Métodos Mecánicos



LESIÓN ENDOMETRIAL

HATCHING ASISTIDO

HISTERESCOPIÁ

Métodos Farmacológicos



LEUCOCITOS / Igs PTERNOS

PROGESTERONA

HEPARINA

ASPIRINA

MÉTODOS PARA PREVENIR EL ABORTO RECURRENTE

LESIÓN ENDOMETRIAL

Es la generación de una herida en el endometrio en un ciclo previo al de la transferencia. Se asocia con mejoras en la decidualización. No hay estudios bien controlados, aunque se utiliza - no de rutina - en algunos centros.

HATCHING ASISTIDO

Es la remoción de la zona pelúcida por métodos mecánicos o láser. Se utiliza en general con embriones congelados. No presenta mejoras efectivas en la tasa de abortos.

HISTERESCOPIA

Si la paciente presenta septum uterino, se evalúa y se puede resear por vía histeroscópica.

INMUNIZACIÓN

La inmunización con leucocitos paternos/Ig presenta resultados controversiales y por el momento no se recomienda.

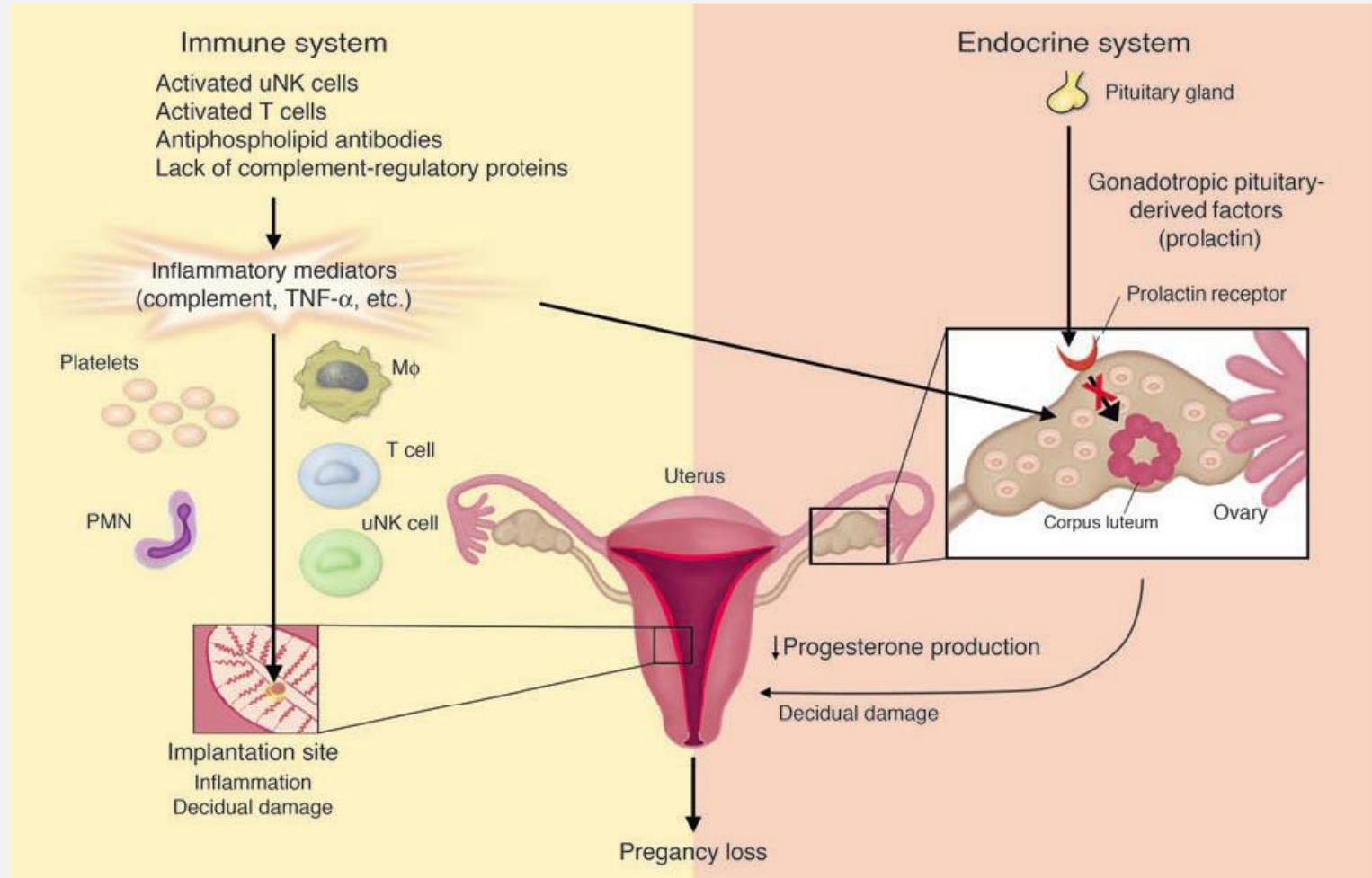
PROGESTERONA

HEPARINA

ASPIRINA

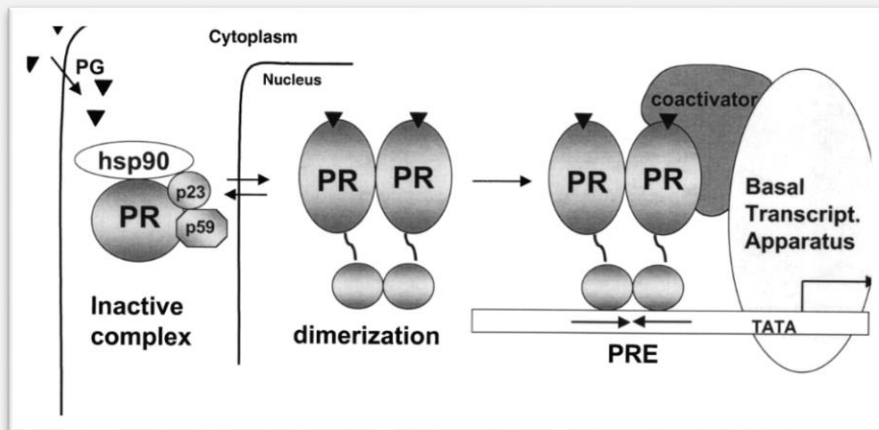
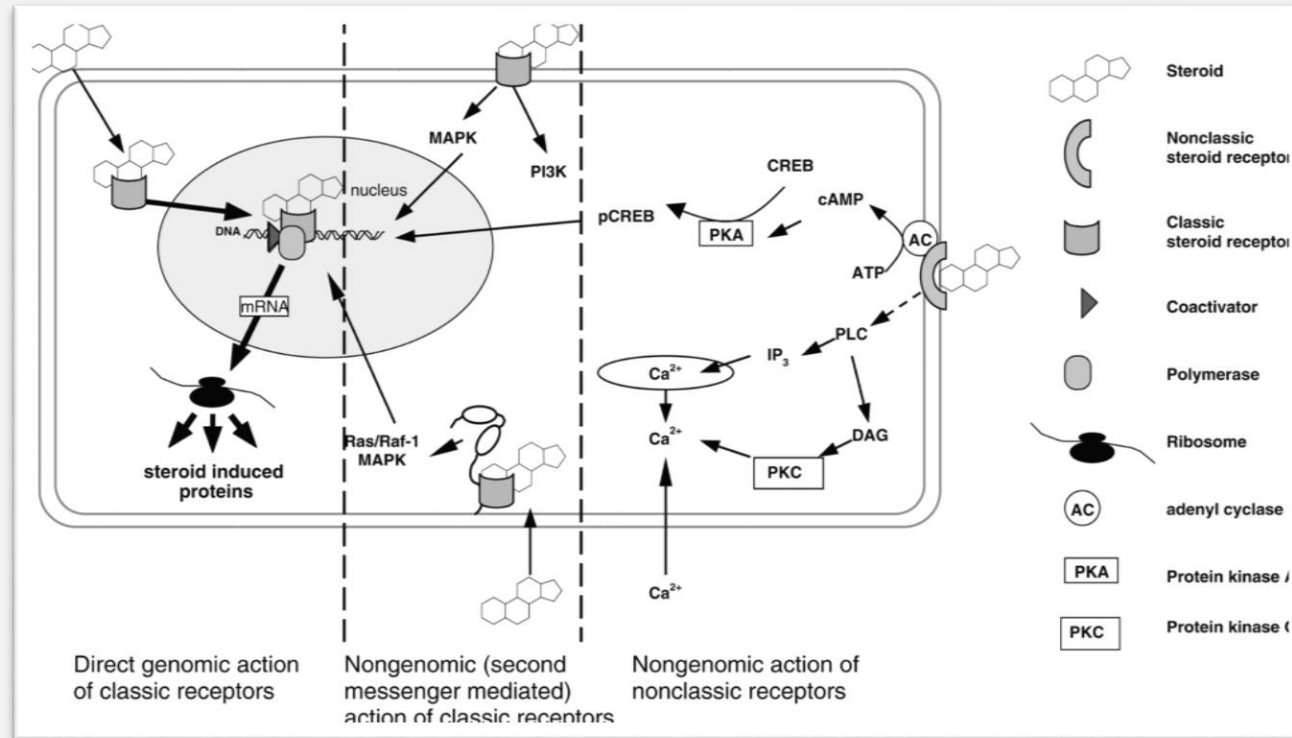
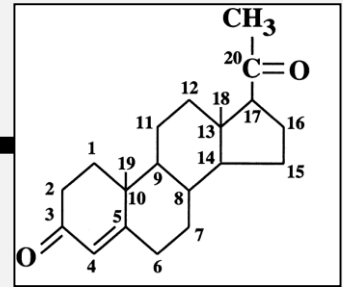
MÉTODO FARMACOLÓGICO: Progesterona

Mecanismos de falla de la progesterona



- Falla en la producción o en el mecanismo de acción (receptores).
- Efecto del sistema inmune → falla en la producción.

MÉTODO FARMACOLÓGICO: Progesterona



- PR-A y PR-B
- Dimerización
- Transactivación y transrepresión

MÉTODO FARMACOLÓGICO: Progesterona

Formulaciones de la progesterona

Progesterone	Brand Name	Manufacturer	Recommended Dosage for IVF Luteal Support	Approximate Cost per Application (\$)
Intramuscular P4	Progesterone in oil	Watson Pharmaceuticals	25-50 mg IM once daily	39.90-47.50
Oral micronized P4	Prometrium	Solvay Pharmaceuticals	200 mg orally 3-4 times daily	2.89-4.23
Vaginal P4 gel	Crinone 8% Prochieve 8%	Columbia Laboratories	90 mg vaginally once or twice daily	13.10-14.20
Vaginal P4 tablet insert	Endometrin	Ferring Pharmaceuticals	100 mg 2 or 3 times daily	4.72-4.98

P4 = progesterone
Modified from Hubayter, et al. *Fertil Steril.* 2008;89:749-758.

- Administración oral → vida media corta → alto metabolismo de primer paso.
- Administración parenteral → se absorbe rápido y aumenta la vida media.

MÉTODO FARMACOLÓGICO: Progesterona

Glujovsky D et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from oocyte donors. **Cochrane Database Syst Rev (2010)**

- **Background:** antes de la transferencia de los embriones se prepara el endometrio con progesterona.
- **Objetivo:** evaluar la preparación del endometrio con respecto a la tasa de embarazos y de nacidos vivos.
- **Resultados:** sin beneficios comparados con las mujeres sin tratamiento.
- **Efectos adversos:** masculinización del feto y deformidad en los genitales.
- **Conclusión:** evidencia insuficiente para recomendar el protocolo.

MÉTODO FARMACOLÓGICO: Heparina y Aspirina → SAF

- Criterios para el diagnóstico del Síndrome Antifosfolipídico (SAF) -

Criterios Clínicos

- Obstétrico: 3 o más abortos < 10 semanas, 1 muerte fetal > 10 semanas, parto prematuro < 34 semanas con insuficiencia placentaria y/o preclampsia.
- Trombosis sin causa aparente.

Criterios de Laboratorio

- anticoagulante lúpico positivo.
- anticardiolipina positivo alto o medio.
- anti $\beta 2$ glicoproteína positivo.

IMPORTANTE: los anticuerpos antifosfolipídicos deben confirmarse entre 8 y 12 semanas o más luego de la primera determinación.

MÉTODO FARMACOLÓGICO: Heparina y Aspirina → SAF

- Criterios para el diagnóstico del Síndrome Antifosfolipídico (SAF) -

100.000 embarazadas

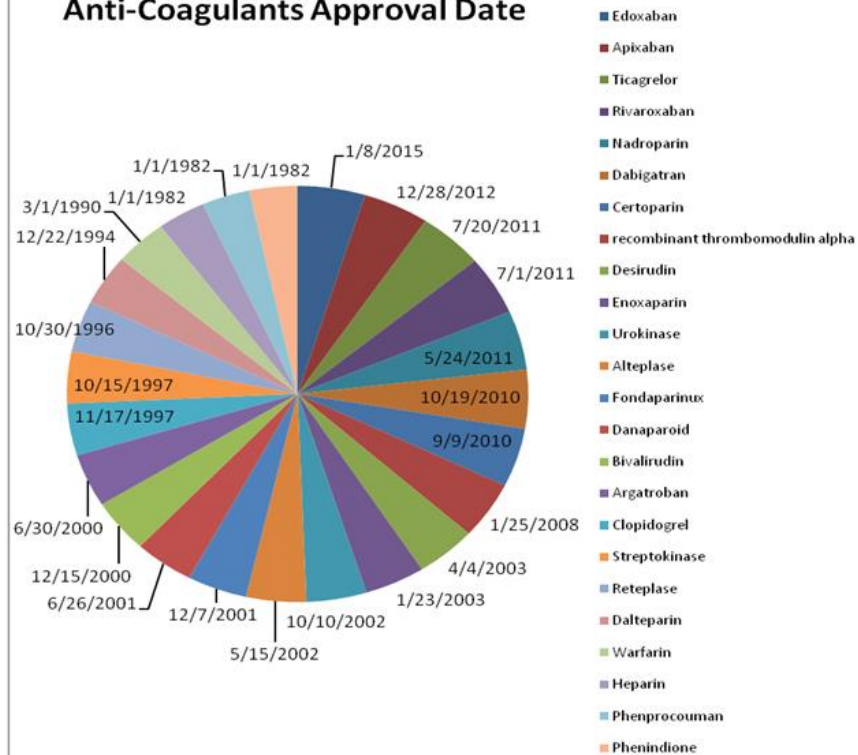
- 15% un aborto espontáneo
15.000
- 5% dos abortos espontáneos
5.000
- 1% tres abortos espontáneos
1.000
↓
15% anticuerpos AFL positivos (SAF): 150

100.000 pacientes

- 5% anticuerpos AFL positivos
5000
- Si solicito anticuerpos AFL
 - un aborto espontáneo
Analizaré 15.000
Obtendré 750 positivos
 - dos abortos espontáneos
Analizaré 5.000
Obtendré 250 positivos

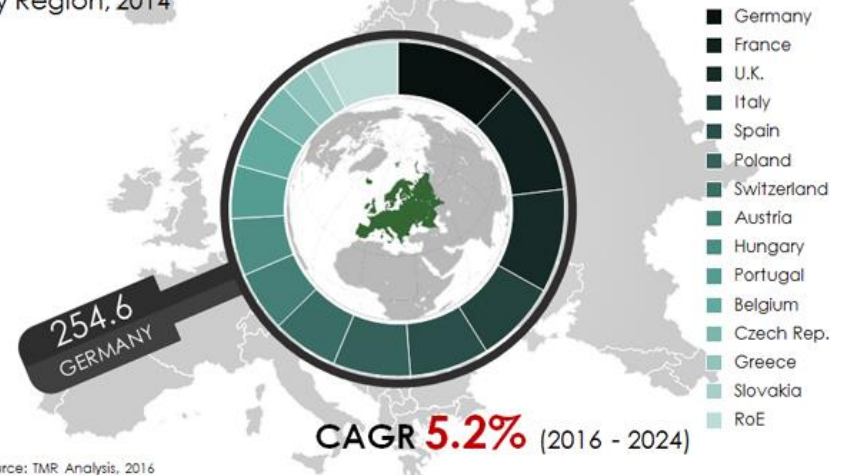
Presiones de la industria farmacéutica y de la economía

Anti-Coagulants Approval Date



Europe Heparin Market Revenue (US\$ Mn)

By Region, 2014



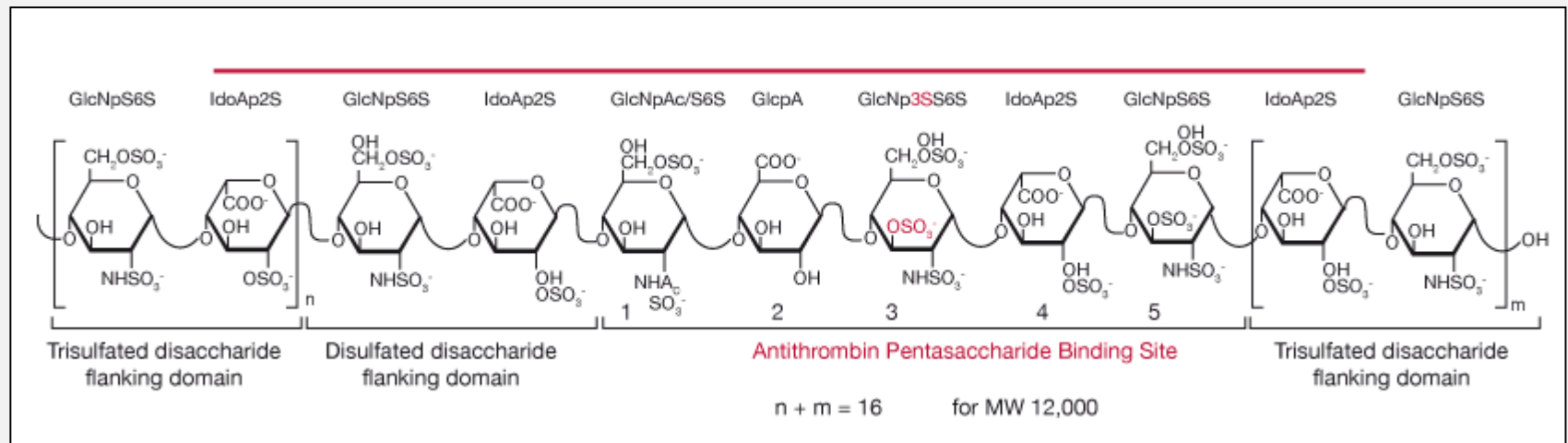
CAGR: mide el crecimiento de una inversión como si hubiera aumentado a un ritmo constante de forma anual compuesta.

Presiones de la industria farmacéutica y de la economía

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS: Heparina

- Heparina no fraccionada: estructura y farmacocinética -

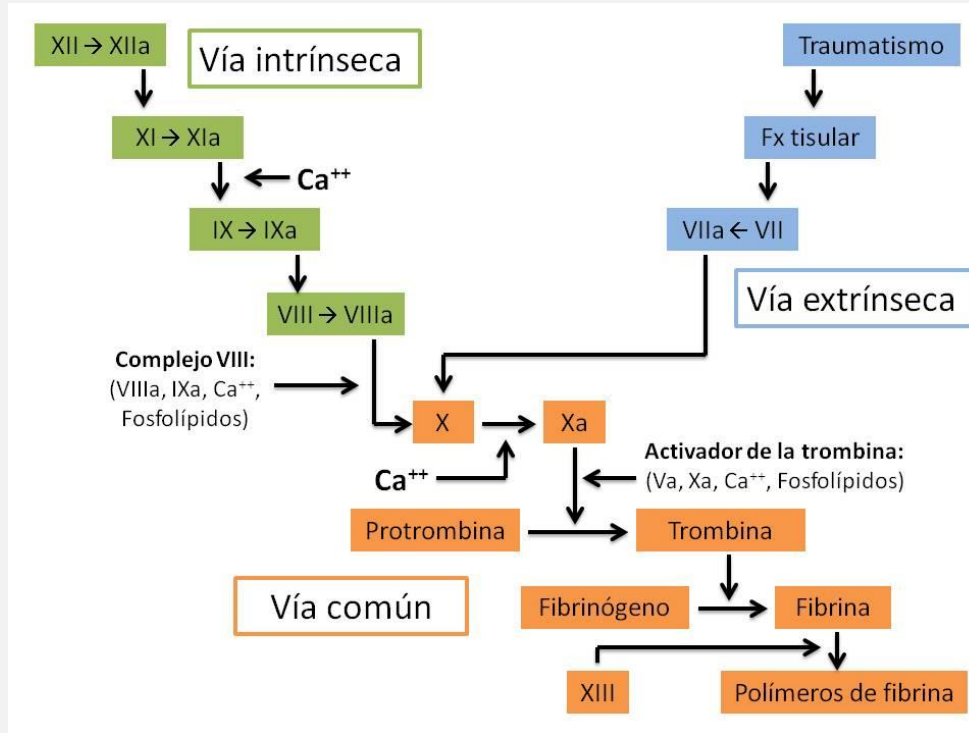
- Es un polisacárido natural altamente sulfatado.
- Polímero → PM ≈ 3000 – 30000 Da.
- No se absorbe en el intestino. Se administra en forma iv o sc.



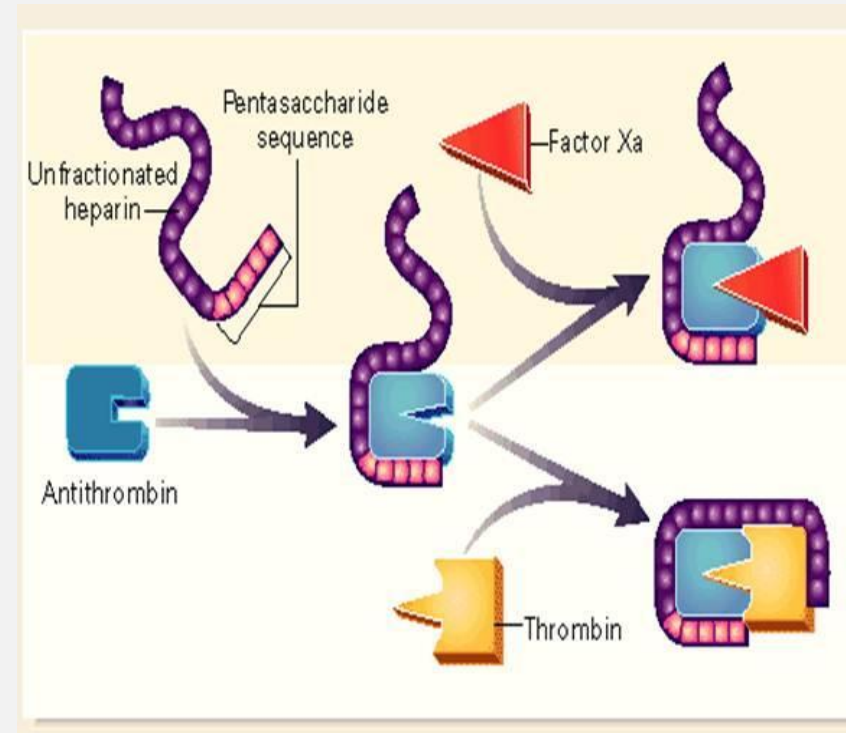
- Es muy abundante en el hígado.
- Se almacena dentro de los gránulos secretorios de los mastocitos y se libera a la coagulación en los sitios de daño. Es degradada mayormente por los macrófagos → **Función en defensa?**
- **Función anticoagulante de la heparina?** → Heparán sulfato derivado de células endoteliales.

Heparina no fraccionada: mecanismo de acción

Cascada de coagulación



Activación de antitrombina III



- **Antitrombina III** → degrada a la trombina y al factor Xa → función anticoagulante.
- **Heparina** → aumenta 1000 veces la velocidad de esta reacción.
→ cambia la conformación de la antitrombina III → une una proteasa.

Heparina no fraccionada (HNF) vs Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

- Fuente:** pulmón bovino y la mucosa intestinal porcina.

Comparación entre HNF y HBPM

	HNF	HBPM
Peso molecular	4.000-40.000	3.500-6.000
Biodisponibilidad	30%	92%
Eliminación	Endotelio	Riñón
Vida Media IV	1-1,5 h	4 h (2, 5-6)
Efecto	Menos predecible	Más predecible
Efecto anticoagulante tras la administración	Hasta 4 h	Hasta 10 h
Modo de administración	Infusión continua o dosis múltiples	Preferentemente dosis única
Antídoto con protamina	100 %	40-70 %
Reacciones adversas	Mayores	Menores
Precio	Menor	Mayor

Presentaciones de HBPM

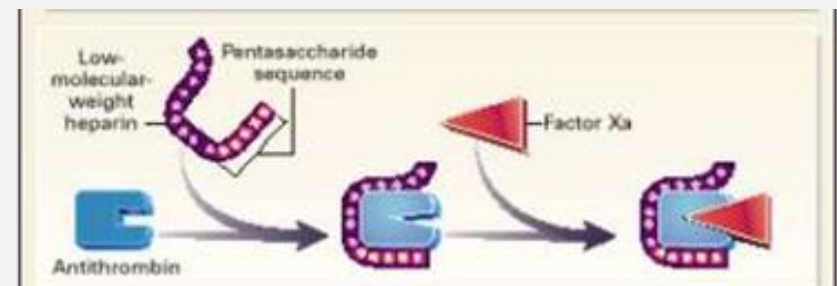
Heparin Formulation	Mol Wt (D)	Anti-Xa/Anti-IIa Ratio	Half-life (mins)
ardeparin (Normiflo)†	6000	2.0:1	200
dalteparin (Fragmin)	5000	2.0:1	119-139
enoxaparin (Lovenox)	4200	3.7:1	129-180
nadroparin‡	4300	3.5:1	210
tinzaparin (Innohep)	6500	2.8:1	180-240
unfractionated	10,000-15,000	1:1	30-150§

- Anti-IIa: trombina

Ventajas de la HBPM

- Facilidad de uso (se administra por vía subcutánea)
- Efecto predecible (no requiere de monitoreo de laboratorio)
- Administración en dosis fija según peso corporal
- Posibilidad de uso ambulatorio (acorta o evita las hospitalizaciones)
- Reduce los costos totales de la terapia anticoagulante
- Vía media de eliminación prolongada (se usa 1 a 2 veces al día)
- Menor riesgo de trombocitopenia asociada a heparina
- Menor riesgo de osteoporosis
- Mayor disponibilidad (menor unión a proteínas y a células endoteliales, macrófagos, osteoblastos y plaquetas)

Mecanismo de HBPM



Heparina: efectos adversos del tratamiento

Fracturas vertebrales: 2,2% HNF y 0.2% con HBPM

Plaquetopenia: 1-3% HNF, HBPM?

Trastornos durante el embarazo

- Desprendimiento de placenta
- Atonía uterina
- Hematoma de episiotomía
- Acretismo placentario (adherencia anormal de la placenta)
- HELLP (complicación obstétrica severa considerada variación de la PE)

Considerar el aumento de estos % en los casos de mal diagnóstico

MÉTODO FARMACOLÓGICO: Aspirina

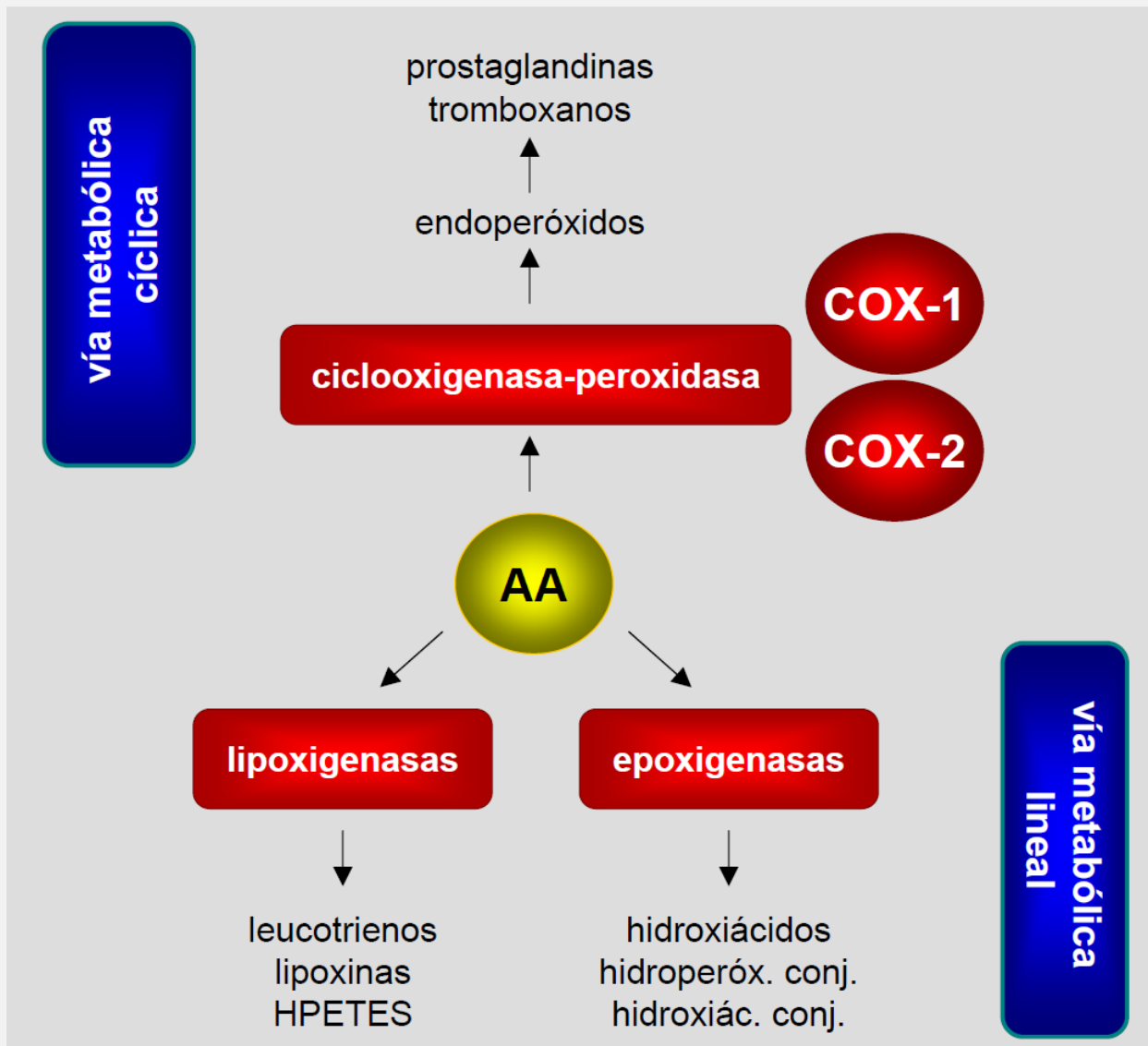
- ASPIRINA → Eicosanoides: Metabolitos del ácido araquidónico -

- Son moléculas de 20 C.
- Prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.
- Se sintetizan a partir del **ácido araquidónico (20:4)**.
- Son hormonas de origen lipídico.



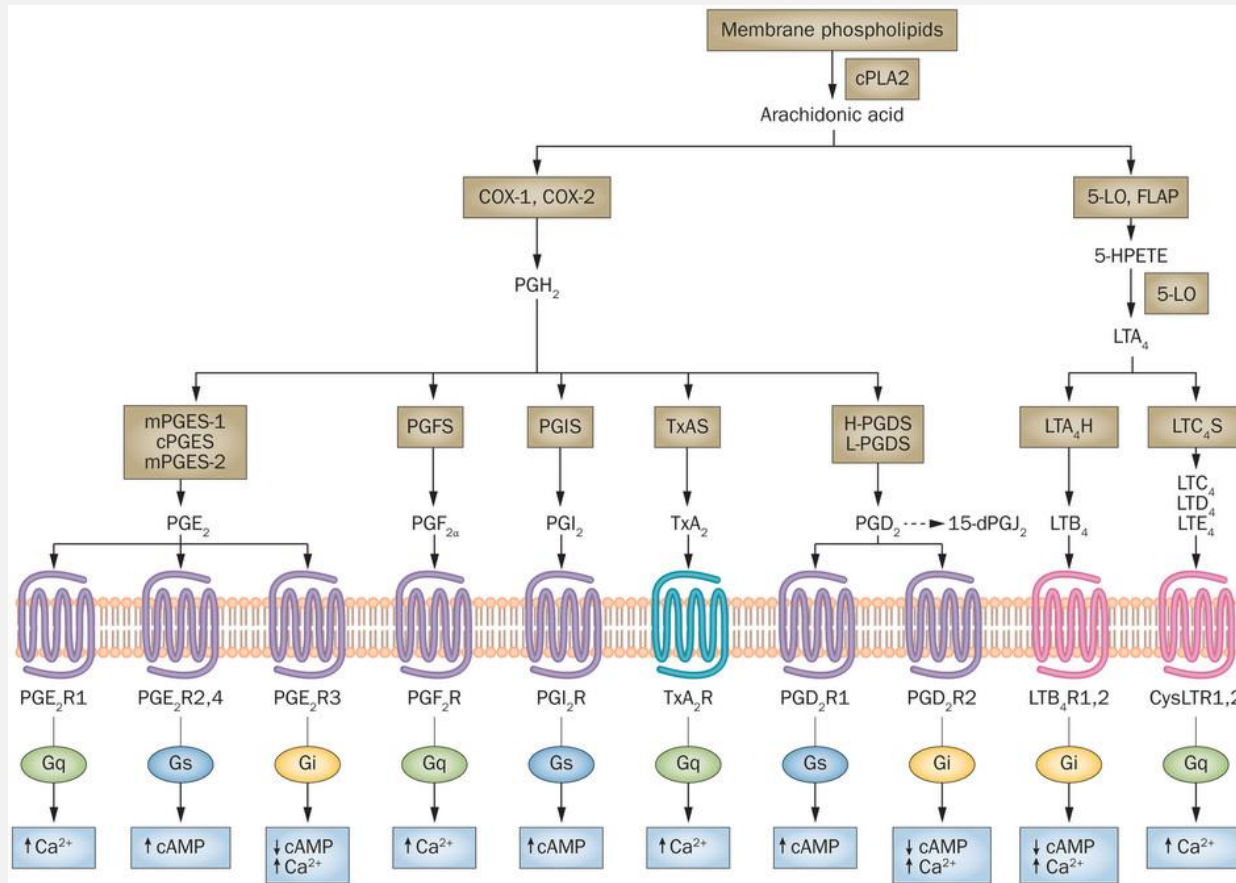
- Deriva de la dieta o se sintetiza a partir del ácido linoleico (18:2, está presente en los aceites vegetales).
- Se absorbe en el intestino.
- Circula unido a la albúmina.
- En la membrana se esterifica en fosfolípidos: PC, PE, PI.

Rutas de metabolización del ácido araquidónico



Mecanismo de acción de los eicosanoides

Receptores de membrana

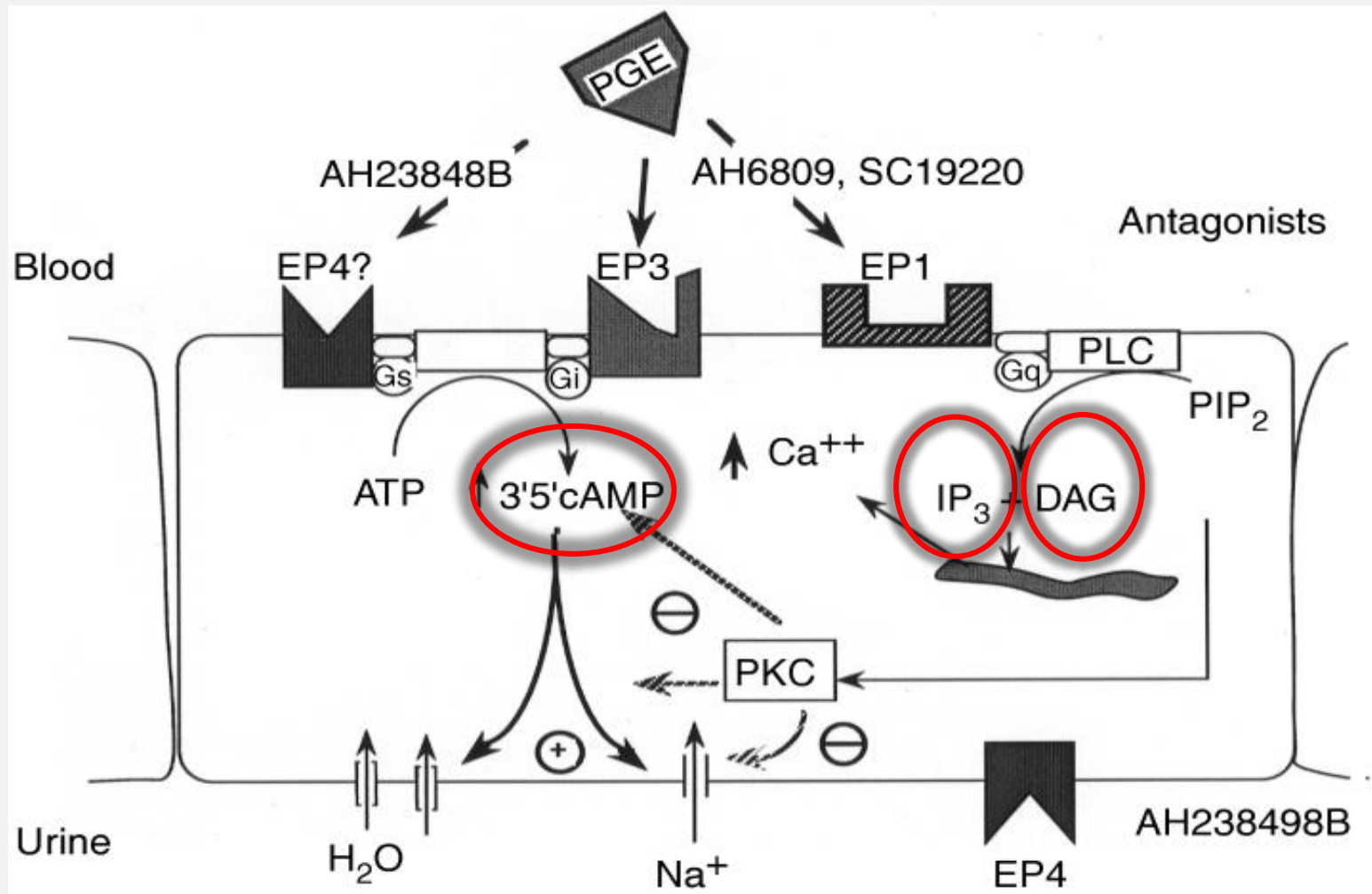


Receptores intracelulares

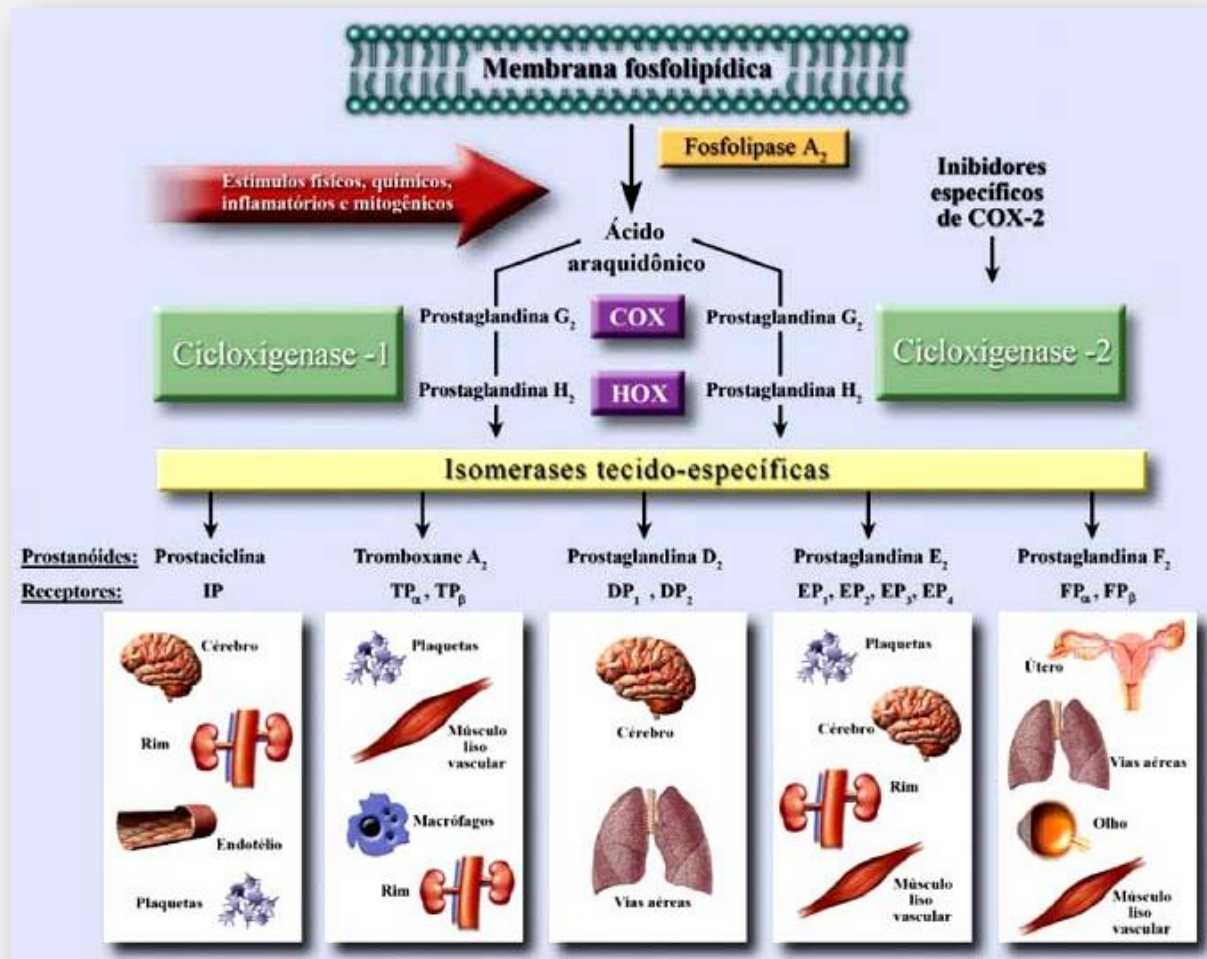
PPAR_γ

mecanismos genómicos

Efecto: activación de vías de segundos mensajeros



Efecto: sitios de acción



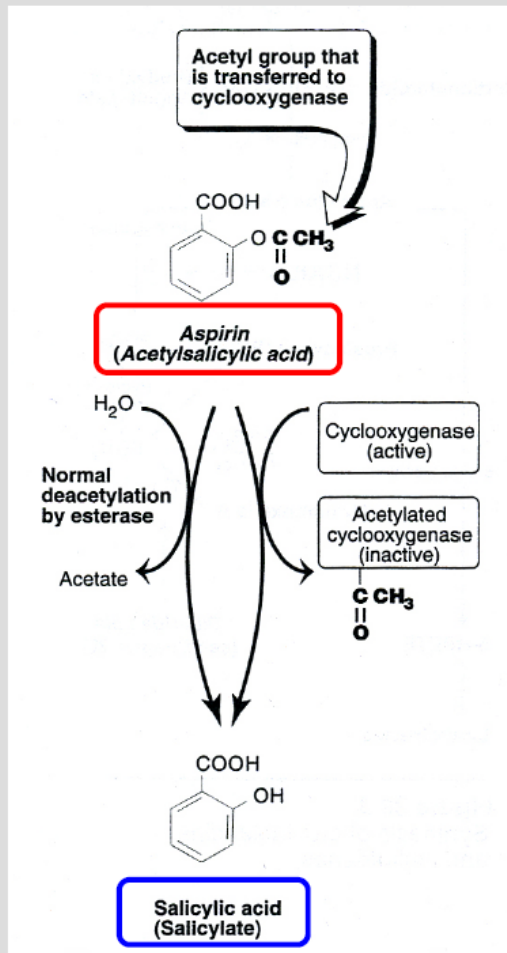
Clasificación de los inhibidores de la COX

ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS	- Glucocorticoides.
AINEs CLASICOS	- Aspirina, ibuprofeno, indometacina, piroxicam, diclofenac, fluribuprofeno.
AINEs NO CLASICOS	- COXIBs, meloxicam, nimesulide, etodolac, NS-398. - Naproxeno.
ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS	- Paracetamol (acetaminofeno), dipirona.

Aspirina (ácido acetilsalicílico): farmacocinética

- **ADMINISTRACION Y DISTRIBUCION** → los salicilatos pueden absorberse a través de la piel. Luego de la administración oral, se absorben en forma pasiva en el estómago e intestino delgado. Pueden atravesar BHE y placenta.
- **DOSIS** → ↓ dosis: efectos anticoagulantes, antipiréticos, analgésicos.
→ ↑ dosis: efectos antiinflamatorios.
- **ELIMINACION** → se metaboliza a ácido salicílico → es convertido en el hígado a compuestos más solubles por reacciones de conjugación. Luego se elimina con la orina a través del riñón.

Aspirina: mecanismo de acción



- Aspirina → **ácido acetilsalicílico** → **inactiva irreversiblemente** las COXs (los otros AINEs inhiben las COXs de manera reversible) → importante en su **efecto anticoagulante y antiplaquetario**.

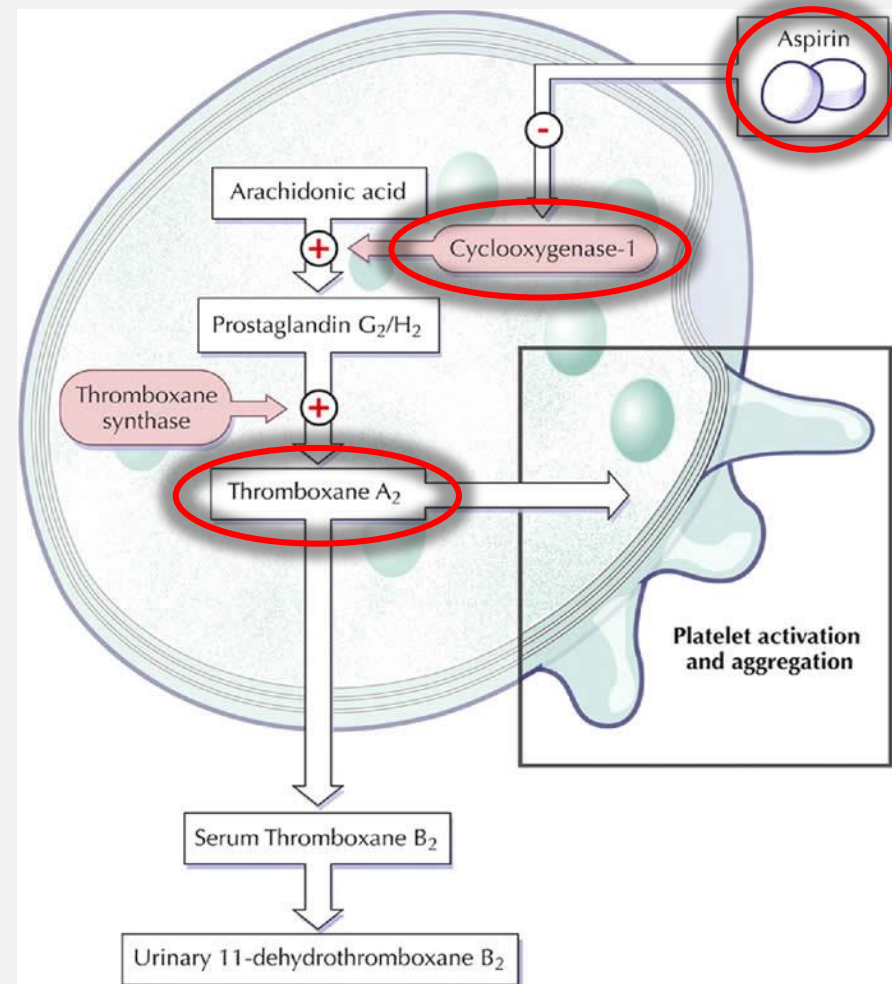
- Es rápidamente deacetilada → esterasas que se encuentran en los tejidos y en la sangre → **ácido salicílico** → **inhibe reversiblemente** las COXs → relevante en acciones **antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas**.

Aspirina: efecto anticoagulante y antiplaquetario

TXB2: eicosanoide que promueve la agregación plaquetaria

Table 1 -- Source and physiological response produced by some of the products of the arachidonic acid cascade.

Eicosanoid	Primary source	Physiologic response
Prostaglandin D ₂ (PGD ₂)	Mast cell, multiple other tissues	Vasodilation, bronchoconstriction
Prostaglandin F _{2α} (PGF _{2α})	Multiple tissues	Vasoconstriction, uterine and bronchial smooth muscle contraction
Prostacyclin (PGI ₂)	Vascular endothelium, macrophages	Vasodilation, inhibits platelet aggregation, acute inflammatory reactions
Thromboxane A ₂ (TXA ₂)	Platelets, white blood cells	Vasoconstriction, platelet aggregation
Prostaglandin E ₂ (PGE ₂)	White blood cells, multiple other tissues	Vasodilation, acute inflammatory response, inhibits gastric acid secretion, pyrexia, analgesia, inhibits renal tubular reabsorption, stimulates osteoclastic activity



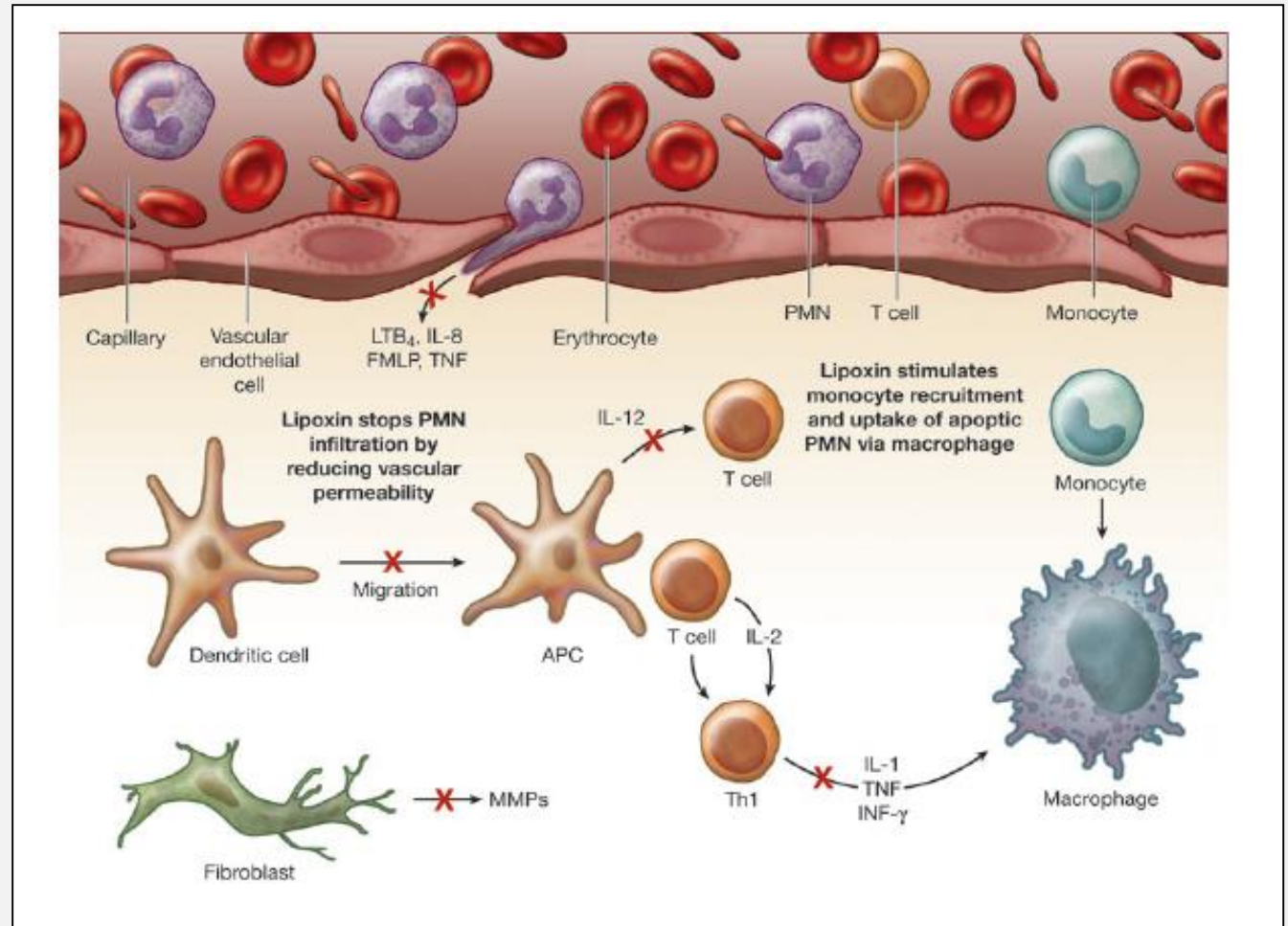
Aspirina: vía alternativa en el mecanismo de acción

- Lipoxinas: función antiinflamatoria -

AA (20:4)

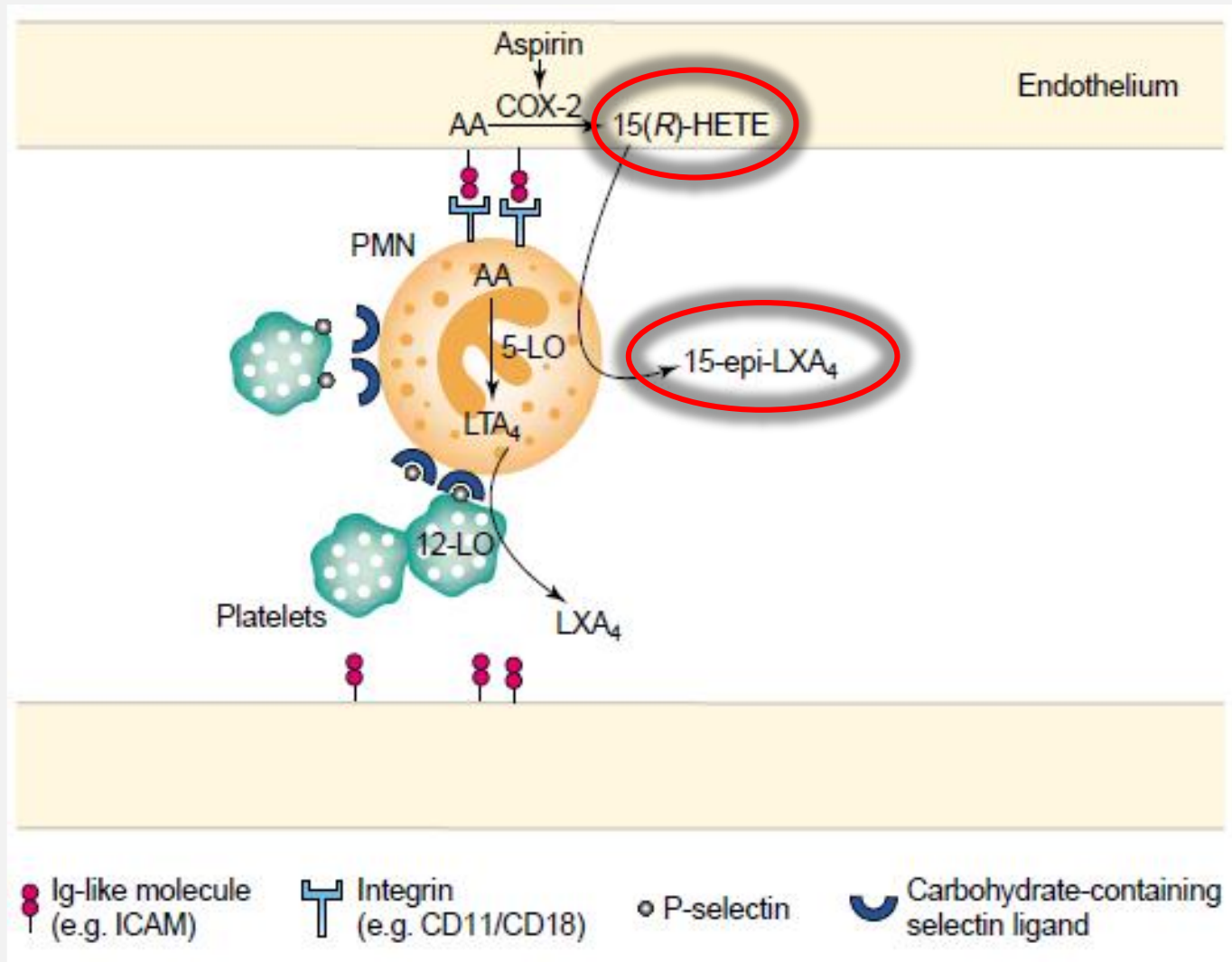


- LXA4
- LXB4



Aspirina: vía alternativa en el mecanismo de acción

ATL (aspirin transformed lipoxin): función antiinflamatoria



APLICACIÓN DE LOS MÉTODOS PARA PREVENIR EL ABORTO RECURRENTE

J Assist Reprod Genet (2017) 34:7–9

DOI 10.1007/s10815-016-0828-8



OPINION

Improving IVF: is there a limit to our ability to manipulate human biology?

Pasquale Patrizio¹  • Sherman Silber²

- La tasa de nacidos vivos por oocito sigue siendo baja (~30%) y no cambió significativamente desde el comienzo de las FIV en 1978 (39 años).
- La mayoría de los ciclos menstruales no producen un oocito competente o un embrión viable. El uso de las técnicas de FIV no ha logrado cambiar o mejorar esta ley biológica de la naturaleza.
- La FIV puede maximizar un ciclo reproductivo, pero todavía existe un límite biológico impuesto sobre la fracción de oocitos, ovulados naturalmente o aspirados luego de una estimulación, que pueden producir un nacido vivo.
- Aún con la aplicación de los mejores métodos disponibles en la práctica clínica o en los laboratorios de embriología, no todos los ciclos de FIV (al igual que no todos los ciclos menstruales en la naturaleza) producen un oocito competente / embrión y nacido vivo → hasta ahora solo se ha logrado efectivizar la técnica pero no se ha logrado un mejoramiento real.

OPINION

Improving IVF: is there a limit to our ability to manipulate human biology?

Pasquale Patrizio¹  • Sherman Silber²

Cuál es el end-point?

Los tratamientos actuales se aplican solo a algunos casos y son poco eficaces.

Las chances de embarazo futuro sin intervención son del 50%-60%.

Para tener en cuenta... o para pensar

La asociación con fase lútea deficiente es controvertida. No se recomienda el soporte de fase lútea con progesterona.

Se indica AAS y heparina en el próximo embarazo cuando: 3 o más abortos espontáneos y anticuerpos AFL positivos en dos ocasiones (8-12 semanas).

Analizar el cariotipo de la pareja y del material de aborto.

Si presenta septum uterino, evaluar y resecar por vía histeroscópica.

Si no presenta causa aparente, asesorar sobre la posibilidad de embarazo sin ningún tratamiento → las chances de embarazo futuro sin intervención son del 66 – 70%.

.....

take a
COFFEE
BREAK
you deserve it

.....

MUCHAS
GRACIAS!
