

Epigenética y tratamientos de reproducción asistida

Epigenetics and assisted reproductive technologies

Pinborg A, Loff A, Romundstad LB, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K
Acta Obstet Gynecol Scand 2016; 95:10-15.

Resumen

Las modificaciones epigenéticas controlan la actividad de los genes sin modificar la secuencia del ADN. El genoma atraviesa varias fases de programación epigenética durante la gametogénesis y el desarrollo temprano del embrión, incluso durante los tratamientos de reproducción asistida. Los tratamientos de reproducción asistida se han asociado a desórdenes en la impronta genética (*"imprinting"*), sin embargo es un desafío diferenciar entre la influencia que tienen *per se* los procedimientos de tratamientos de reproducción asistida y los efectos de la enfermedad reproductiva de los padres. Estudios epidemiológicos en humanos han demostrado alteraciones en el peso al nacer de recién nacidos por tratamientos de reproducción asistida comparados con los concebidos naturalmente. El embarazo resultante de embriones congelados/descongelados presenta

mayor riesgo de que los recién nacidos sean grandes para la edad gestacional que puede deberse a modificaciones epigenéticas. Estudios en animales han demostrado, en la descendencia concebida mediante tratamientos de reproducción asistida, alteraciones en los perfiles genéticos relacionados con la alteración en el metabolismo de la glucosa. Es controvertido si los adolescentes humanos concebidos por tratamientos de reproducción asistida han alterado su perfil lipídico y de glucemia y, por lo tanto, presentan mayor riesgo a largo plazo de enfermedades cardiovasculares y diabetes. Este artículo describe los conceptos básicos de la epigenética y ofrece un breve resumen de la literatura existente sobre la asociación entre las alteraciones en la impronta genética (*"imprinting"*), la modificación epigenética y los tratamientos de reproducción asistida.

El uso de coenzima Q10 y DHEA durante ciclos de inseminación intrauterina y fertilización in vitro en pacientes con respuesta ovárica disminuida

The use of coenzyme Q10 and DHEA during IUI and IVF cycles in patients with decreased ovarian reserve

Gat I, Blanco Mejia S, Balakier H, Librach CL, Claessens A, Ryan EA
Gynecol Endocrinol 2016; 32:534-257

Resumen

Objetivo: el objetivo de este estudio es comparar la combinación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y coenzima Q10 (CoQ10) (D+C) con DHEA sola (D) en ciclos de inseminaciones intrauterinas (IIU) y fertilizaciones in vitro (FIV) en pacientes con disminución de la reserva ovárica.

Métodos: retrospectivamente extrajimos los datos de historias clínicas de pacientes tratados con DHEA con o sin CoQ10 durante IIU o FIV entre febrero de 2006 y junio de 2014. Los parámetros pre-estimulación incluyeron edad, IMC, FSH en día 3 y recuento de folículos antrales (AFC). Parámetros de la respuesta folicular incluyeron dosis total de gonadotrofinas, pico sérico de estradiol, número de folículos >16 mm y tasa de fertilización. Los resultados clínicos incluyeron las tasas de embarazo clínico y en curso.

Resultados: 330 ciclos de IIU fueron D+C comparado con 467 ciclos de D; 78 ciclos de FIV fueron D+C y 175 D. En ambos IIU y FIV, AFC fue mayor con D+C comparado con D (7,4±5,7 vs 5,9±4,7, 8,2±6,3 vs 5,2±5, respectivamente, p<0,05). D+C resultaron en más folículos >16 mm durante los ciclos de IIU (3,3±2,3 vs 2,9±2,2, respectivamente, p=0,01), mientras que la dosis media de gonadotrofinas utilizada fue menor utilizando suplemento de D+C comparado con D (3414 ± 1141 UI vs 3877 ± 1143 UI respectivamente, p=0,032) en ciclos de FIV. Las tasas de embarazo y parto fueron similares para la IIU y FIV.

Conclusiones: D+C significativamente aumenta la AFC y mejora la respuesta ovárica durante la IIU y FIV sin una diferencia en el resultado clínico.

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal

CIRCLET debe ser utilizado por mujeres en edad fértil su seguridad y eficacia fue establecida en mujeres de 18 a 40 años.

POSOLÓGICA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Después de iniciar anticoncepción CIRCLET deberá ser utilizado como se indica (ver "Cómo usar CIRCLET" y "Cómo iniciar el uso de CIRCLET").

Posición del anillo

La seguridad y eficacia de CIRCLET en adolescentes menores de 18 años no han sido estudiadas.

CÓMO USAR CIRCLET

CIRCLET puede ser insertado en la vagina por la misma mujer. El médico deberá informar a la mujer respecto de la forma de insertar y retirar CIRCLET. La mujer deberá elegir la posición que le sea más cómoda para su inserción por ejemplo, de pie con una pierna levantada en cuclillas o acostada. Deberá comprimir el anillo CIRCLET e insertarlo en la vagina hasta que se sienta cómodo. La posición exacta de CIRCLET en la vagina no es decisiva para el efecto anticonceptivo del anillo (ver Figuras 1-4).

Una vez que CIRCLET haya sido insertado (ver "Cómo iniciar el uso de CIRCLET") se lo debe en la vagina durante 3 semanas seguidas. Es recomendable que la mujer abandone el hábito de verificar regularmente la presencia de CIRCLET si CIRCLET se expulsó accidentalmente. La mujer debe seguir las instrucciones descritas en la sección "Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina" (para más información, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO). Exposición.

CIRCLET debe ser retirado después de 3 semanas de uso el mismo día de la semana en la que el anillo fue insertado. Después de un periodo de una semana sin usar el anillo, se inserta otro anillo por ejemplo, si CIRCLET se inserta un miércoles alrededor de las 22 hs, el anillo deberá ser retirado insertando un miércoles, 3 semanas después, aproximadamente a las 22 hs. El miércoles siguiente se deberá insertar un nuevo anillo CIRCLET puede ser retirado enganchando el anillo con el dedo índice o sustituido el anillo entre los dedos índice y medio y tirando del mismo (Figura 5). El anillo usado deberá ser colocado en el sobre manteniéndolo fuera del alcance de los niños y mascotas y ser desechado como se describe en Instrucciones de Uso y Manipulación. El siguiente por supresión voluntariamente comenzó 2 o 3 días después de la extracción de CIRCLET y puede no haber finalizado completamente antes de insertar el siguiente anillo.



Figura 1 Retirar CIRCLET del sobre. Figura 2 Comprimir el anillo. Figura 3 Elegir una posición cómoda para insertar el anillo. Figura 4 Insertar el anillo en la vagina con una mano (Figura 4B es necesario que los dedos pueden ser sostenidos con la otra mano. Empujar el anillo hacia el interior de la vagina hasta que se sienta cómodo (Figura 4B). Dejar el anillo insertado durante 3 semanas (Figura 4C). Figura 5a Cómo puede ser retirado enganchando el anillo con el dedo índice o sustituido el anillo entre los dedos índice y medio y tirando del mismo.

CÓMO INICIAR EL USO DE CIRCLET

En uso de anticonceptivo hormonal en el ciclo precedente

CIRCLET debe ser insertado el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la menstruación). Se puede comenzar los días 3-5, pero durante el primer ciclo se recomienda el uso adicional de un método de barrera durante los primeros 7 días de uso de CIRCLET.

Comienzo de un anticonceptivo hormonal combinado

La mujer deberá insertar CIRCLET como mínimo 5 días siguientes del intervalo usual sin comprimidos, sin parche o con placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Si la mujer ha estado utilizando un método previo de anticoncepción de forma continua y correcta, y si tiene la certeza razonable de que no está embarazada, podrá comenzar desde su anticonceptivo hormonal combinado anterior cualquier día del ciclo.

El tiempo sin hormonas del método de anticoncepción anterior nunca debe exceder más allá de la duración recomendada.

Comienzo de un método con progestágeno solo (implantes, inyectivo, o de un sistema intrauterino con liberación de progestágeno IUS).

La mujer puede cambiar cualquier día a forma la implantes. En el caso de un implante o IUS deberá cambiar el día de su extracción y en el caso de un inyectivo, el día en que se deberá aplicar la siguiente inyección. En todos estos casos, la mujer deberá utilizar un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de CIRCLET.

Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre.

La mujer puede empezar inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Se le considera que un aborto inmediato no es aconsejable, la mujer deberá seguir las recomendaciones proporcionadas en el punto sin uso de anticonceptivo hormonal en el ciclo precedente. Si el aborto se le deberá recomendar el uso de un método anticonceptivo alternativo.

Luego del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre

En el caso de mujeres que amamantan, ver Precauciones durante el Embarazo y la Lactancia. Se deberá recomendar a las mujeres que comienzan durante la cuarta semana posterior al parto o a un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si se amamanta más tarde, se deberá recomendar a la mujer que use un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de CIRCLET. Sin embargo, si ya ha tenido relaciones sexuales, deberá excluir la posibilidad de embarazo o la mujer deberá esperar hasta su primer período menstrual antes de comenzar a usar CIRCLET.

El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) durante el período postparto debe ser considerado al retirar CIRCLET (ver Sección Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Desviaciones del régimen recomendado

La eficacia anticonceptiva y el control del ciclo pueden verse comprometidos si la mujer se desvia del régimen recomendado para evitar la pérdida de la eficacia anticonceptiva en el caso de desviación, se puede recomendar lo siguiente:

- Qué hacer en el caso de un intervalo prolongado sin uso del anillo. La mujer deberá insertarse un nuevo anillo apenas lo recuerde. Además, durante los 7 días siguientes deberá utilizar un método de barrera, como por ejemplo un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales durante el intervalo sin uso del anillo, se deberá considerar la posibilidad de un embarazo. Cuando mayor sea el intervalo sin uso del anillo, mayor es el riesgo de embarazo.
- Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina. CIRCLET deberá permanecer en la vagina en forma continua durante un periodo de 3 semanas. Si el anillo es expulsado accidentalmente, puede lavarse con agua fría o tibia (no caliente) y debe reinsertarse inmediatamente. Si CIRCLET ha estado fuera de la vagina durante menos de 3 horas, no disminuye la eficacia anticonceptiva. La mujer deberá volver a insertar el anillo cuanto antes, pero antes de las 3 horas. Si CIRCLET ha estado fuera de la vagina o se sospecha que ha estado fuera de la vagina durante la primera o segunda semana de uso durante más de 3 horas, la eficacia anticonceptiva puede disminuir. La mujer deberá volver a insertar el anillo apenas lo recuerde. Se deberá utilizar un método de barrera como por ejemplo un preservativo, hasta que CIRCLET haya permanecido en la vagina en forma continua durante 7 días. Cuando mayor sea el tiempo que CIRCLET haya estado fuera de la vagina y cuanto más cerca está del intervalo sin uso del anillo, mayor es el riesgo de embarazo. Si CIRCLET ha estado fuera de la vagina o se sospecha que ha estado fuera de la vagina durante más de 3 horas durante el tercer semana del periodo de uso de tres semanas, la eficacia anticonceptiva puede disminuir. La mujer deberá deshechar ese anillo y elegir uno de los siguientes dos opciones.

Insertar un nuevo anillo inmediatamente

Nota: La inserción de un nuevo anillo dará inicio al siguiente periodo de uso de 3 semanas. La mujer puede no experimentar sangrado por supresión del ciclo anterior. Sin embargo, puede ocurrir manchado o sangrado inesperado. Tener sangrado por supresión e insertar un nuevo anillo en un lapso no superior a 7 días después (7x4 horas) de la extracción o la expulsión del anillo anterior.

Nota: Solo se deberá elegir esta opción si el anillo fue utilizado en forma continua durante los 7 días precedentes.

• Qué hacer en el caso de prolongación del periodo de uso del anillo.

Aunque no sea el régimen recomendado siempre y cuando CIRCLET haya sido utilizado durante 4 semanas (como mínimo) la eficacia anticonceptiva continúa siendo adecuada. La mujer puede mantener su período de una semana sin uso del anillo y posteriormente insertarse un nuevo. Si CIRCLET ha estado colocado durante más de 4 semanas, la eficacia anticonceptiva puede disminuir y se deberá evaluar la posibilidad de embarazo antes de insertar un nuevo CIRCLET.

Si la mujer no ha cumplido con el régimen recomendado y posteriormente no se presenta hemorragia por supresión en el siguiente intervalo sin uso del anillo, se deberá evaluar la posibilidad de embarazo antes de insertar un nuevo CIRCLET.

CÓMO CAMBIAR PERIODOS O RETRASAR UN PERIODO

Si en casos excepcionales se necesita retrasar un periodo, la mujer puede insertar un nuevo anillo sin dejar un intervalo de descanso. Nuevamente, el siguiente anillo puede ser utilizado hasta 3 semanas. La mujer puede experimentar sangrado o manchado. A continuación, se resume el uso habitual de CIRCLET después del intervalo usual sin uso del anillo.

Para cambiar su periodo o ciclo día de la semana diferente al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede recomendar que retire el siguiente intervalo sin anillo cuántos días desee. Cuanto más corto sea el intervalo

sin anillo, mayor será el riesgo de no tener sangrado por supresión y experimentar sangrado inesperado y manchado durante el uso del siguiente anillo.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANEJO

Ver Posología y modo de administración. La persona a cargo de la dispensación debe indicar la fecha de venta en el envase. Para la presentación de 3 años se recomienda indicar esta fecha en el caso del como también en el sobre CIRCLET no deberá ser insertado después de transcurridos 4 meses desde la fecha de venta o la fecha de vencimiento lo que ocurra primero. Después de su extracción, CIRCLET deberá ser colocado nuevamente en el sobre reutilizable y deberá ser almacenado en el resto de bursas común para evitar el contacto accidental. CIRCLET no deberá ser arrojado al fuego.

CONTRINDICACIONES

CIRCLET no deberá ser utilizado en presencia de cualquiera de las condiciones que se enumeran a continuación. En el caso de aparecer por primera vez cualquiera de estas condiciones durante el uso de CIRCLET, se lo deberá retirar de inmediato.

- Presencia o antecedentes de tromboembolismo venoso, ya sea con embolismo pulmonar o no.
- Presencia o antecedentes de tromboembolismo arterial por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o bien peritonitis de tromboembolismo por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio.
- Predisposición conocida a la tromboembolismo venoso o arterial ya sea con o sin implicación hereditaria, como resistencia a la proteína C activada (PCAC), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína S, hiperhomocitemia y presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticolágeno, anticardiolipinas lipáticas).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada por sección Advertencias y Precauciones especiales de uso.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo menor o de múltiples factores de riesgo para tromboembolismo venoso o arterial también puede constituir una contraindicación (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso).
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida en que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de condiciones malignas en órganos genitales o mamarios, si son dependientes de esteroides sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Existencia o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de CIRCLET.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

ADVERTENCIAS

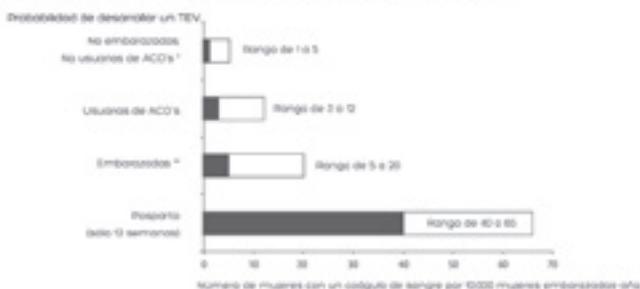
Si se presentan cualquiera de las condiciones o factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de CIRCLET frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutir con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso.

1. Tromboembolismos

El empleo de anticonceptivos hormonales combinados (AOC) se ha asociado con la aparición de tromboembolismos venosos (TEV) profundos y embolismo pulmonar, tromboembolismos arteriales y complicaciones disociadas, a veces con consecuencias fatales.

El uso de cualquier AOC conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El riesgo relativo de TEV es mayor durante el primer año en que la mujer utiliza AOC. Datos provenientes de un gran y prospectivo estudio de seguridad de venas anti coagulantes orales combinados (AOC) sugieren que este riesgo incrementado, comparado con aquellos que no utilizan AOC, es mayor durante los primeros 3 meses de uso de AOC y se presenta luego de la inyección en el uso de AOC o en su momento luego de 4 semanas o más de un intervalo libre de placebo del mismo o distinto AOC. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con embarazos, el cual se calcula en 5 a 20 casos por 1000 mujeres embarazadas/año. El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.

La siguiente figura muestra el riesgo de desarrollar un TEV en mujeres que no están embarazadas y no utilizan AOC, en mujeres que utilizan AOC, en mujeres embarazadas, y en mujeres en el período de postparto. Para calcular en perspectiva el riesgo de desarrollar un TEV, se 1000 mujeres que no están embarazadas y no utilizan anticonceptivos orales son monitoreadas por un año, entre 1 y 3 de estas mujeres desarrollarán un TEV.



2. AOC + Anticonceptivos orales combinados

* Información sobre embarazos basados en la duración actual del embarazo en los estudios de referencia basados en un modelo que asume que la duración del embarazo es de 9 meses, lo cual es de 7 a 27 por 1000 mujeres embarazadas/año.

En estudios requeridos o patrocinados por agencias reguladoras, las usuarias de CIRCLET tuvieron un riesgo de TEV similar al de usuarias de AOC, ver la tabla siguiente para el ajuste de razones proporcionales. Un gran estudio prospectivo y observacional, la Vigilancia Transnacional Activa de Seguridad Cardiovascular de CIRCLET (VASC), investigó el riesgo de TEV en nuevas usuarias, amamantadas y retiradas de CIRCLET y AOC en una población que es representativa de usuarias típicas rurales. Las mujeres fueron monitoreadas por 24 a 48 meses. Los resultados muestran un riesgo similar de TEV entre usuarias de CIRCLET (incidencia de TEV de 8.2 por 1000 mujeres embarazadas/año) y mujeres que utilizan AOC (incidencia de TEV de 9.2 por 1000 mujeres embarazadas/año). Para mujeres utilizando AOC, excluyendo desogestrel (DSG), gestodeno (GS) y drospirenona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8.9 por 1000 mujeres embarazadas/año.

Un estudio prospectivo utilizando información de 4 planes de salud en los Estados Unidos (estudio financiado por la FDA) monitoreó una incidencia de TEV en nuevas usuarias de CIRCLET de 14 eventos por 1000 mujeres embarazadas/año y para nuevas usuarias de levonorgestrel (LNG) combinado AOC una incidencia de 9.2 eventos por 1000 mujeres embarazadas/año.

Estimaciones (tasas de riesgo) de riesgo de tromboembolismo venoso en usuarias de CIRCLET comparado con usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOC).

Estudio epidemiológico (autor, año de publicación, población estudiada)	Producto de comparador	Tasa de riesgo (100,000 CI)
VASC (Engel, 2015) (nuevas usuarias, amamantadas y retiradas)	Todas las AOC's disímiles (incluyendo nuevos usuarias, amamantadas y retiradas) (DSG, GS, DRSP combinados) OCA	8.2* CI 6.5-10.3
Estudio financiado por FDA (Gidycz, 2015) (primer uso de un anticonceptivo hormonal combinado (AOC) durante el periodo de estudio)	AOC's disímiles durante el curso del estudio (LNG/EE) vs. etinilestradiol	8.9 CI 6.5-12.0

* Incluye una dosis baja de AOC's (conteniendo las siguientes progestinas: acetato de dimandrolona, acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, diclozina de etinodiol, gestodeno, levonorgestrel, norelgestrodrel, norgestrel o norgestrel).

† Ajustado por edad, BMI, duración de uso anterior TEV.

‡ Incluye una dosis baja de AOC's (conteniendo las siguientes progestinas: norgestrel, norelgestrodrel o levonorgestrel).

§ Ajustado por edad, lugar, año de entrada en el estudio.

• Muy raramente se han informado casos de tromboembolismos en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentericas, renales, cerebrales o intestinales, en las usuarias de AOC.

• Los síntomas de eventos tromboembólicos/tromboembolismos venosos o arteriales pueden incluir dolor súbito edematizado unilateral en miembros inferiores que se presenta de forma súbita, dolor torácico severo repentino, con o sin inyección al brazo izquierdo, dificultad respiratoria repentina, tos de comienzo súbito, cualquier cambio menstrual severo, prolongado, pérdida repentina de la visión en forma parcial o total, diplopía, lenguaje entorpecido o afasia, vértigo, síncope con o sin apoplejía focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo (trastornos motores abdominales agudos).

• El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) aumenta con:

- la edad.

- antecedentes familiares positivos (es decir un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso o una edad relativamente joven) si se sospecha predisposición hereditaria, lo cual puede ser detectado o un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal.

- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso tan en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de antelación y no reanudar hasta dos semanas después de evaluar la movilidad por completo (ver también la sección Contraindicaciones).

